



www.reanimatology.com
ISSN 1813-9779 (print)
ISSN 2411-7110 (online)

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 17

Volume 17

№ 2

Москва
Moscow
2021



Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Федеральный
научно-клинический центр реаниматологии
и реабилитологии» (ФНКЦ РР)

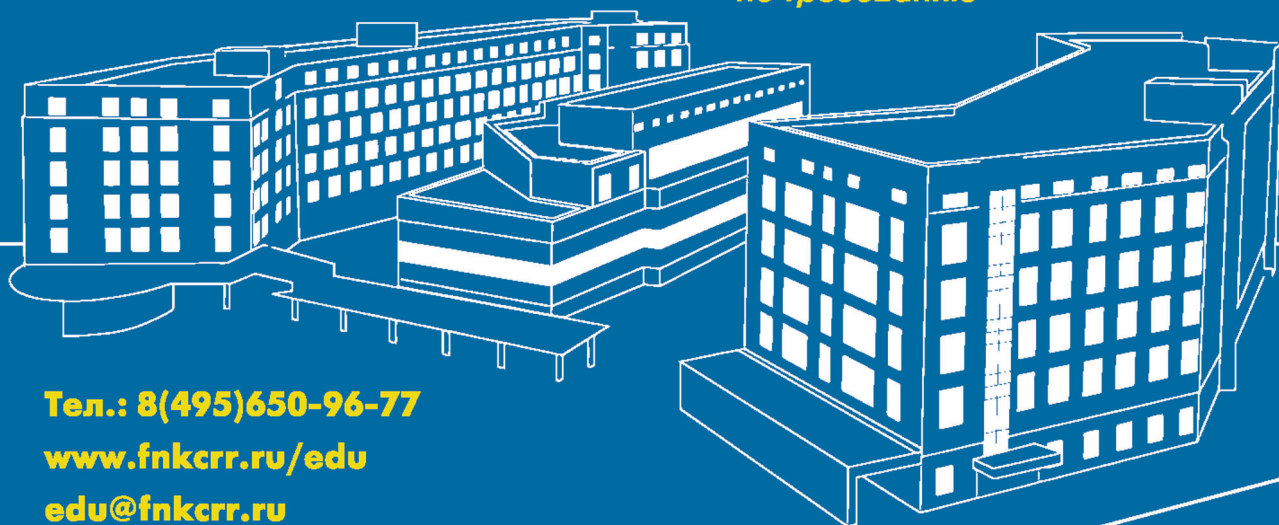
Симуляционный центр ФНКЦ РР

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.fnkcr.ru/edu
edu@fnkcr.ru

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

научно-практический рецензируемый журнал
Выходит с 2005 г.

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

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», Москва, Россия



Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия
Publisher:
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

При поддержке Общероссийской общественной организации
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»
Supported by Russian Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists

РЕДАКТОРЫ

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

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

В. Т. ДОЛГИХ, зам. гл. ред., д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского 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

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

А. Е. БАУТИН, д. м. н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (г. Санкт-Петербург, 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)

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

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)

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

GENERAL REANIMATOLOGY

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal
Since 2005

- 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), РИНЦ, RSCI (WoS CA), DOAJ, 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

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, Moscow, Russia

Издатель:

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

Publisher:

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

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 Rehabilitology (Moscow, Russia)

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

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

EDITORIAL BOARD

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

Andrey E. BAUTIN, MD, V. A. Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia)

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

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

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

Arkady M. GOLUBEV, MD, PhD, DSc, Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

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

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

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

Б. ЗАУГЕЛЬ, д. м. н., профессор, клиника анестезиологии-реаниматологии Гамбургского Университета (г. Гамбург, Германия)

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)

М. Ю. КИРОВ, д. м. н., профессор, Северный Государственный медицинский Университет (г. Архангельск, Россия)

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)

Дж. ЛАНДОНИ, профессор, Университет Вита-Салуте Сан Раффаэле (г. Милан, Италия)

К. М. ЛЕБЕДИНСКИЙ, д. м. н., профессор, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Россия)

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

С. А. ПЕРЕПЕЛИЦА, д. м. н., Балтийский Федеральный университет им. И. Канта (г. Калининград, Россия)

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)

Б. Д. САНИОВА, д. м. н., профессор, Университетский госпиталь (г. Мартин, Словакия)

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

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

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

Технический секретарь Н. В. Голубева

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: 28.04.2021

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

Bernd SAUGEL, MD, Professor, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

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

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

Mikhail Yu. KIROV, MD, DSc, Professor, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

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

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

Giovanni LANDONI, MD, Associate Professor, Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy

Konstantin M. LEBEDINSKY, MD, DSc, Professor, I. I. Mechnikov North-Western Medical University (St. Petersburg, Russia)

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

Svetlana A. PEREPELTSIA, MD, DSc, I. Kant Baltic Federal University (Kaliningrad, 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)

Beata D. SANIOVA, MD, PhD, DSc, Professor, University Hospital (Martin, Slovak Republic)

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

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

Technical Secretary: Natalia V. Golubeva

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: 28.04.2021

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENTS
КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES
<p style="text-align: center;">Эмфизема средостения — специфическое осложнение COVID-19 (клиническое наблюдение) <i>Е. П. Павликова, М. А. Агапов, П. С. Малахов, Э. А. Галлямов, Ю. С. Есаков, Д. Р. Маркьян, В. В. Какоткин, В. А. Кубышкин</i></p> <p style="text-align: center;">Клинические варианты гипоксии у пациентов с COVID-19 <i>О. В. Военнов, А. В. Турентинов, К. В. Мокров, П. С. Зубеев, С. А. Абрамов</i></p> <p style="text-align: center;">Аорто-коронарное шунтирование у пациента с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (клиническое наблюдение) <i>А. Амэндола, Дж. Патерностер, С. П. Паскале, Р. Нуккорини, М. Д'Амора, Д. Питтелла, Р. Д'Асколи, Ф. Престипино, Дж. Луци, М. Пиццутти</i></p> <p style="text-align: center;">Характеристика общепатологических процессов в легких при отравлении баклофеном <i>О. Л. Романова, Д. В. Сундуков, М. А. Голубев, М. Л. Благодравов, А. В. Еришов</i></p> <p style="text-align: center;">Анестезиологическое прекондиционирование тонкой кишки на фоне геморрагической гипотензии <i>А. В. Ефремов, Т. П. Храмых, Н. В. Говорова, О. В. Корпачева</i></p> <p style="text-align: center;">Влияние окклюзии общих сонных артерий на двудерные клеточные образования сенсомоторной коры большого мозга крыс <i>Д. Б. Авдеев, В. А. Акулинин, С. С. Степанов, А. Ю. Шоронова, Л. М. Макарьева, А. В. Горбунова, М. С. Коржук, М. В. Маркелова</i></p> <p style="text-align: center;">Долгосрочное качество жизни после лечения в отделении интенсивной терапии (одноцентровое обсервационное исследование) <i>К. Леджери, Л. Децца, Б. Олтолини, Р. Лембо, Б. Ното, С. М. Вилла, А. Беллетти, Г. Ломбарди, А. Баттаини, Э. Педрини, К. Ф. Дзуккато, А. Дзангрилло</i></p>	<p>4 Mediastinal Emphysema as a Specific Complication of COVID-19 (Case Report) <i>Elena P. Pavlikova, Mihail A. Agapov, Pavel S. Malakhov, Eduard A. Galliamov, Yuriy S. Esakov, Daniil R. Markaryan, Viktor V. Kakotkin, Valery A. Kubyshkin</i></p> <p>16 Clinical Phenotypes of Hypoxia in Critically Ill Patients with COVID-19 <i>Oleg V. Voennov, Alexey V. Turentinov, Konstantin V. Mokrov, Pavel S. Zubeev, Sergey A. Abramov</i></p> <p>27 Coronary Artery By-Pass Grafting in Patient With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (Case Report) <i>Angela Amendola, Gianluca Paternoster, Sara Pasquina Pascale, Roberta Nuccorini, Mauro D'Amora, Giuseppe Pittella, Riccardo D'Ascoli, Filippo Prestipino, Giampaolo Luzi, Michele Pizzuti</i></p> <p>37 Lung Histopathology in Baclofen Intoxication <i>Olga L. Romanova, Dmitry V. Sundukov, Mikhail A. Golubev, Mikhail L. Blagoravov, Anton V. Ershov</i></p> <p>45 Anesthetic Preconditioning of the Small Intestine in Hemorrhagic Hypotension <i>Anatoly V. Efremov, Tatyana P. Khramikh, Natalia V. Govorova, Olga V. Korpacheva</i></p> <p>55 Common Carotid Artery Occlusion and Double-Nucleated Cellular Structures in the Rat Sensorimotor Cerebral Cortex <i>Dmitry B. Avdeev, Victor A. Akulinin, Sergei S. Stepanov, Anastasia Yu. Shoronova, Lyubov M. Makarieva, Anna V. Gorbunova, Mikhail S. Korzhuk, Marina V. Markelova</i></p> <p>72 Long-term Quality of Life After Intensive Care Unit Admission (a Single-Center Observational Study) <i>Carlo Leggieri, Luca Dezza, Benedetta Oltolini, Rosalba Lembo, Benedetta Noto, Silvia Maria Villa, Alessandro Belletti, Gaetano Lombardi, Alessandra Battaini, Elena Pedrini, Carol Fadda Zuccato, Alberto Zangrillo</i></p>
ОБЗОРЫ	REVIEWS
<p style="text-align: center;">Анестезия у детей при шунтирующих операциях внепеченочной портальной гипертензии (обзор) <i>А. А. Налеев, В. В. Лазарев, Т. В. Линькова</i></p>	<p>88 Anesthesia in Children with Thrombocytopenia During Bypass Surgery for Extrahepatic Portal Hypertension (Review) <i>Aleksey A. Naleyev, Vladimir V. Lazarev, Tatiana V. Linkova</i></p>

Эмфизема средостения — специфическое осложнение COVID-19 (клиническое наблюдение)

Е. П. Павликова¹, М. А. Агапов¹, П. С. Малахов¹, Э. А. Галлямов^{1,2},
Ю. С. Есаков^{1,3}, Д. Р. Маркарян¹, В. В. Какоткин¹, В. А. Кубышкин¹

¹ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины,
Россия, 119991, г. Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова,
Россия, 119146, г. Москва, Большая Пироговская ул., д. 19 стр. 1

³ Городская клиническая онкологическая больница №1, ДЗМ,
Россия, 117152, г. Москва, Загородное шоссе, д. 18А

Mediastinal Emphysema as a Specific Complication of COVID-19 (Case Report)

Elena P. Pavlikova¹, Mihail A. Agapov¹, Pavel S. Malakhov¹, Eduard A. Galliamov^{1,2},
Yuriy S. Esakov^{1,3}, Daniil R. Markaryan¹, Viktor V. Kakotkin^{1*}, Valery A. Kubyshkin¹

¹ Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine,
1 Leninskie Gory Str., 119991 Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
19 Bolshaya Pirogovskaya Str., Bldg. 1, 119146 Moscow, Russia

³ City Clinical Oncology Hospital №1,
18A Zagorodnoye Shosse, 117152 Moscow, Russia

Для цитирования: Е. П. Павликова, М. А. Агапов, П. С. Малахов, Э. А. Галлямов, Ю. С. Есаков, Д. Р. Маркарян, В. В. Какоткин, В. А. Кубышкин. Эмфизема средостения — специфическое осложнение COVID-19 (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (2): 4–15. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-4-15> [На русск. и англ.]

For citation: Elena P. Pavlikova, Mihail A. Agapov, Pavel S. Malakhov, Eduard A. Galliamov, Yuriy S. Esakov, Daniil R. Markaryan, Viktor V. Kakotkin, Valery A. Kubyshkin. Mediastinal Emphysema as a Specific Complication of COVID-19 (Case Report). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (2): 4–15. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-4-15> [In Russ. and Engl.]

Резюме

В ходе оказания помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией в Медицинском научно-образовательном центре МГУ им. М. В. Ломоносова в период с 21 апреля по 13 июня 2020 г. наблюдали такое проявление (а вероятно, и осложнение) COVID-19 как спонтанная эмфизема средостения (спонтанный пневмомедиастинум).

Цель клинического наблюдения. Представить данные клинического состояния и подходов к ведению пациентов со спонтанным пневмомедиастинумом при COVID-19 ассоциированной пневмонии, поскольку они не описаны в утвержденных в настоящий момент клинических рекомендациях, а потому заслуживают отдельного внимания.

Из 224 пациента с лабораторно подтвержденным диагнозом «новая коронавирусная инфекция (COVID-19)» выявили 5 случаев пневмомедиастинума без пневмоторакса.

Из них в 2-х случаях развитие пневмомедиастинума отметили на фоне проведения неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) (1 наблюдение) и инвазивной ИВЛ (1 наблюдение). В 3-х случаях развитие спонтанной эмфиземы средостения нельзя ассоциировать с использованием ИВЛ. К моменту подготовки публикации 1 наблюдение пневмомедиастинума являлось законченным, четверо пациентов продолжали стационарное лечение. Все пять пациентов мужского пола, возраст — от 52 до 84 лет.

В данной публикации подробно рассмотрели 2 наблюдения эмфиземы средостения и подкожной эмфиземы у пациентов с COVID-2019.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; COVID-19; осложнения; ОРДС; ТОРС; эмфизема средостения

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary

During the care of patients with novel coronavirus infection at the Lomonosov MSU Medical Research and Education Center from April 21 to June 13, 2020, we observed cases of spontaneous mediastinal emphysema (spontaneous pneumomediastinum) as a manifestation or a probable complication of COVID-19.

Адрес для корреспонденции:

*Виктор Викторович Какоткин
E-mail: axtroz4894@gmail.com

Correspondence to:

*Viktor V. Kakotkin
E-mail: axtroz4894@gmail.com

The aim of the paper. To provide clinical case descriptions and approaches to the management of patients with spontaneous pneumomediastinum in COVID-19 associated pneumonia, as they are not addressed in the current clinical guidelines, and therefore are worthy of special attention.

Among 224 patients with laboratory-confirmed diagnosis of the novel coronavirus infection COVID-19, five cases of pneumomediastinum without pneumothorax were identified. Of these, in two cases the pneumomediastinum developed during noninvasive lung ventilation (NLV) (one case) and invasive lung ventilation (one case). In three cases, spontaneous mediastinal emphysema was not associated with lung ventilation. By the time of publication, one case of pneumomediastinum was completed, and four patients remained hospitalized. All five patients were males aged from 52 to 84 years.

This paper presents in depth the description of two cases of mediastinal and subcutaneous emphysema in patients with COVID-19.

Keywords: *novel coronavirus infection; COVID-19; complications; ARDS; SARS; mediastinal emphysema; spontaneous pneumomediastinum*

Conflict of interest. Authors declare no competing interests.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-2-4-15

Введение

Прошло более года после первых случаев заражения человека вирусом SARS-CoV-2 и с момента объявления Всемирной организацией здравоохранения о пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID19) 11 марта 2020 года [1]. На июль 2020 г. в мире насчитывалось более 15,7 миллионов случаев заражения и более 640 тысяч погибших от COVID-19 [2].

Спонтанный пневмомедиастинум (СП), или эмфизема средостения (СЭС), — редкое патологическое состояние, характеризующееся инфильтрацией воздухом клетчаточных пространств средостения и мягких тканей передней грудной стенки [3, 4]. Отличительная особенность СП — отсутствие убедительных признаков повреждения полых органов средостения и пневмоторакса, что предопределяет сложности дифференциальной диагностики и выбора тактики лечения. По данным ряда авторов, СЭС более характерна для мужчин молодого возраста [4, 5].

В настоящей работе представили клинические наблюдения спонтанного пневмомедиастинума у пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией, находящихся на лечении в Медицинском научно-образовательном центре МГУ им. М. В. Ломоносова.

В период с 21 апреля по 13 июня 2020 г. пролечили 224 пациента с лабораторно подтвержденным диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19». У 5-и пациентов диагностировали спонтанный пневмомедиастинум без пневмоторакса. У 3-х пациентов СП зафиксировали на самостоятельном дыхании, у 2-х пациентов СП диагностирован на фоне проведения неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) ($n=1$) и инвазивной ИВЛ ($n=1$). Все пациенты были мужского пола в возрасте от 52 до 84 лет.

Цель клинического наблюдения — представить данные клинического состояния и подходов к ведению пациентов со спонтанным пневмомедиастинумом при COVID-19 ассоции-

Introduction

More than a year has passed since the first human cases of SARS-CoV-2 occurred and the new coronavirus infection (COVID19) pandemic was announced by the World Health Organization on March 11, 2020 [1]. As of July 2020, there were more than 15.7 million cases of infection and more than 640,000 deaths from COVID-19 worldwide [2].

Spontaneous pneumomediastinum (SP), or spontaneous mediastinal emphysema (SME), is an uncommon condition characterized by air infiltration into mediastinal spaces and soft tissues of the anterior chest wall [3, 4]. Lack of clear evidence of mediastinal organ damage and pneumothorax is characteristic for SP, resulting in difficulties in differential diagnosis and treatment choice. According to several studies, SME is more typical for young men [4, 5].

This paper presents clinical observations of SP in patients with COVID-19 associated pneumonia treated at the Lomonosov MSU Medical Research and Education Center.

Between April 21 and June 13, 2020, 224 patients with laboratory-confirmed diagnosis of novel coronavirus infection COVID-19 were treated at the hospital. SP without pneumothorax was diagnosed in 5 patients. In 3 cases SP developed in spontaneously breathing patients, in 2 patients SP was diagnosed during noninvasive ($n=1$) and invasive lung ventilation ($n=1$). All patients were male, aged 52 to 84 years.

The aim of the paper — to provide clinical case descriptions and approaches to the management of patients with spontaneous pneumomediastinum in COVID-19 associated pneumonia, as they are not addressed in the current clinical guidelines [6,7], and therefore are worthy of special attention.

Clinical case 1

A 52-year-old man was hospitalized 3 days after the onset of the disease complaining of fatigue, chest pain, dry cough, dyspnea at rest, and elevated body temperature over 38.5°C.

The spiral chest computed tomography (CT) on admission showed multiple bilateral peripheral «ground-

рованной пневмонии, поскольку они не описаны в утвержденных в настоящий момент клинических рекомендациях [6, 7], а потому заслуживают отдельного внимания.

Клиническое наблюдение 1

Мужчина 52 лет, госпитализирован через 3 дня от начала заболевания с жалобами на общую слабость, болезненность в грудной клетке, сухой кашель, одышку в покое, повышение температуры тела выше 38,5°C.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК) при поступлении: во всех долях обоих легких определяются многочисленные периферические округлые уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». Вовлечено до 15% ткани правого и левого легких (КТ-1). Рибонуклеиновые кислоты (РНК) вируса SARS CoV 2 обнаружили в отделяемом из носоглотки и ротоглотки пациента методом полимеразной цепной реакции.

В инфекционном отделении проводили лечение (табл.).

На 4-е сутки у пациента отметили прогрессирование дыхательной недостаточности и кашля с соответствующим увеличением зон вовлечения ткани легкого — по данным МСКТ (появление многочисленных двусторонних зон уплотнения легочной ткани по типу матового стекла и их трансформация в зоны консолидации и «бульжной мостовой» с симптомом воздушной бронхограммы) до 30–35% (рис 1. *a*). Пациенту начали пульс-терапию метилпреднизолоном по схеме 1000 мг в сутки. На 8-е сутки от начала заболевания, в связи с нарастанием явлений дыхательной недостаточности, снижением индекса оксигенации (ИО) до 121, пациента перевели в реанимационное отделение (ОРИТ), где начали неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ) через лицевую маску в режиме СРАР с параметрами P_{insp} +16 mBar, PEEP +5mBar. Продолжительность НИВЛ составила 8 суток. При МСКТ ОГК (рис. 1, *b*), через сутки после завершения НИВЛ ранее определявшиеся зоны уплотнения по типу консолидации с симптомом воздушной бронхографии перестали определяться. Площадь поражения каждого легкого возросла с 30–35 до 85–90% за счет появления диффузных зон уплотнения в обоих легких по типу матового стекла с ретикулярными изменениями.

На 20-е сутки заболевания по данным МСКТ ОГК отметили появление пневмомедиастинума без признаков свободного воздуха в плевральных полостях (рис. 1, *c*). Учитывая отсутствие жалоб пациента, общую положительную динамику на фоне лечения приняли решение продолжить консервативное лечение в прежнем объеме. При исследовании в динамике на 28-е сутки отметили значимое увеличение объема пневмомедиастинума (распространение на нижнее средостение); появление выраженной эмфиземы мягких тканей шеи, умеренной эмфиземы мягких тканей грудной стенки справа (передний, боковой и задний отделы) и уменьшение площади поражения легких до 75%.

Коррекцию терапии не проводили, пациент не отмечал субъективных проявлений пневмомедиа-

стоза» opacities. Up to 15% of right and left lung tissue were involved (CT stage 1). SARS CoV 2 viral RNA was detected in nasopharyngeal and oropharyngeal secretions of the patient by polymerase chain reaction (PCR).

The treatment administered in the infectious disease ward is presented in the table.

On day 4, the patient had progression of respiratory failure and cough with corresponding increase of lung tissue involvement according to chest CT (multiple bilateral ground-glass opacities transforming into consolidation and «crazy-paving» pattern with air bronchograms) in up to 30–35% of total area (fig. 1, *a*). The patient was started on methylprednisolone 1000 mg/day pulse therapy. On day 8, due to worsening respiratory failure, reduced tissue oxygenation index (TOI) (down to 121 mm Hg), the patient was transferred to intensive care unit (ICU), where noninvasive lung ventilation (NLV) was started through a face mask in a CPAP mode and following parameters: P_{insp} 16 mBar, PEEP 5 mBar. The duration of NLV was 8 days. Spiral chest CT performed one day after the weaning demonstrated no consolidation with air bronchograms (fig. 1, *b*). The total area of involved lung tissue increased from 30–35% to 85–90% due to bilateral diffuse «ground-glass» thickening areas with reticular pattern.

On day 20, the chest CT revealed pneumomediastinum with no free air in the pleural cavities (fig. 1, *c*). Considering lack of new complaints and overall improvement in the patient's condition, the treatment was continued without modifications. On day 28, the follow-up study demonstrated a significant increase in the pneumomediastinum size (spreading to the lower mediastinum), severe emphysema of soft tissue of the neck, moderate emphysema of right chest wall soft tissue (anterior, lateral and posterior regions) and involved lung area reduced down to 75%.

The treatment remained unchanged; the patient had no symptoms of pneumomediastinum. Chest CT on days 31 and 36 revealed spontaneous regression of pneumomediastinum and reduction of the involved area down to 60%.

Clinical case 2

A 76-year-old man was admitted to hospital with complaints of elevated body temperature up to 39.0°C, fatigue, dry cough, difficulty in breathing. During the week prior to hospitalization, he received antiviral and antibacterial therapy. He was hospitalized due to ineffective treatment and CT signs of viral pneumonia progression with increase in involved lung area from 25% to 60% over 10 days.

The diagnosis was confirmed by PCR of nasopharyngeal and oropharyngeal secretions.

The treatment administered in the infectious disease unit is shown in Table 1.

Due to respiratory failure progression (TOI 111 mm Hg) the patient was transferred to ICU and put on NLV through face mask in CPAP mode with the following parameters: PS (pressure support) 10 mbar, PEEP (positive end-expiratory pressure) 5 mbar. Corticosteroid therapy was initiated.

The patient's condition stabilized with treatment, but on day 20 crepitation in the left axillary region was observed. Progress chest CT showed advanced lung involvement (up to 90%) combined with pneumomедиа-

Лечение пациентов 1 и 2 в инфекционном отделении.

Назначение	Пациенты	
	1	2
Антибактериальная терапия	Амоксицилина клавуланат 1200 мг × 3 раза в сутки + азитромицин 500 мг × 1 раз в сутки	Моксифлоксацин 400 мг × 2 раза в сутки + цефоперазон с сульбактамом 2 г × 2 раза в сутки в/в
Противовирусная терапия	Гидроксихлорохин 400 мг в первые сутки и по 200 мг в последующие сутки	—
Противовоспалительная терапия	—	Колхицин 3 мг в первые сутки и по 2 мг в последующие сутки
Антипиретическая терапия	Парацетамол до 3000 мг в сутки	Парацетамол до 3000 мг в сутки
Профилактика тромбозов и тромбоэмболических осложнений	Фраксипарин 0,6 мг × 1 раз в сутки	Фраксипарин 0,6 мг × 1 раз в сутки
Профилактика стресс-поражений желудочно-кишечного тракта	Омепразол 40 мг × 1 раз в сутки	Омепразол 40 мг × 1 раз в сутки
Симптоматическая терапия и ограниченные инфузии кристаллоидных растворов	+	+
Оксигенотерапия увлажненным кислородом через назальные канюли	С потоком O ₂ до 6–7 л/мин	С потоком O ₂ до 5–6 л/мин

Treatment administered to the patients 1 and 2 in the infectious disease unit.

Treatment	Patient	
	1	2
Antibacterial	Amoxicillin clavulanate 1.200 mg tid + azithromycin 500 mg qd	Moxifloxacin 400 mg bid + cefoperazone/sulbactam 2 g bid i. v.
Antiviral	Hydroxychloroquine 400 mg for the first day followed by 200 mg/day	—
Antiinflammatory	—	Colchicine 3 mg for the first day followed by 2 mg/day
Antipyretic	Paracetamol up to 3.000 mg/day	Paracetamol up to 3.000 mg/day
Prevention of thromboembolism	Nadroparin calcium 0.6 mg qd	Nadroparin calcium 0.6 mg qd
Prevention of stress-induced gastrointestinal ulceration	Omeprazole 40 mg qd	Omeprazole 40 mg qd
Symptomatic and fluid therapy (crystalloid infusions)	+	+
Oxygen through nasal cannulae	O ₂ flow rate up to 6–7 l/min	O ₂ flow rate up to 5–6 l/min

Note. Tid — 3 times per day; qd — per day; bid — 2 times per day; i. v. — intravenously.

стинума. При МСКТ на 31-е и 36-е сутки от начала заболевания отметили самопроизвольный регресс пневмомедиастинума и уменьшение площади поражения ткани легких до 60%.

Клиническое наблюдение 2

Мужчина, 76 лет, поступил в стационар с жалобами на повышение температуры тела до 39,0°C, общую слабость, сухой кашель, затруднение при дыхании. В течение недели получал противовирусную и антибактериальную терапию. Госпитализирован в стационар в связи с отсутствием клинического эффекта от проводимого лечения и признаками вирусной пневмонии, по данным МСКТ: увеличение за 10 дней заболевания общей площади вовлечения ткани легких с 25% до 60%.

Диагноз подтвердили при проведении ПЦР отделяемого из носо- и ротоглотки. В инфекционном отделении проводили лечение (табл.).

В связи с прогрессированием дыхательной недостаточности (индекс оксигенации — 111 мм рт. ст.) лечение пациента продолжили в ОРИТ с применением НИВЛ через лицевую маску в режиме СРАР с параметрами P_{sup} +10 mBar, PEEP + 5 mBar, начали терапию кортикостероидами.

astinum and slight emphysema of the chest wall soft tissues. Due to progression of respiratory failure with reduced oxygenation index to 96 mm Hg, the patient was transitioned to invasive lung ventilation (IPPV mode with the following parameters: Vt 500 ml, MV 7.8–8.5 L/min, FiO₂ 100%, frequency 12/min, PEEP 10 mBar, EtCO₂ 30–34 mm Hg, Ppeak 22 mBar). On the next day, tracheostomy was performed along with the lung ventilation parameter modification (PCV mode with P_{insp} 25 mBar, MV=7.8–8.5 L/min, FiO₂ 70%, frequency 16/min, PEEP 5 mBar, EtCO₂ 42 mm Hg, Vt 400–450 ml). SpO₂ was as high as 94%.

However, despite modified ventilation parameters, progression of subcutaneous emphysema of the neck, supraclavicular and axillary areas was noted. Laryngo- and tracheobronchoscopy, esophagoscopy ruled out tracheal, bronchial, or esophageal lesions. Pneumomediastinum onset preceding initiation of mechanical ventilation and tracheostomy allowed to exclude tracheal membranous wall injury during tracheotomy.

Due to subcutaneous emphysema progression, severe tension pneumomediastinum, lack of decompression treatment effect, the medical team decided to perform the mediastinal drainage. Because of the tracheostomy, in order to reduce the risk of surgical com-

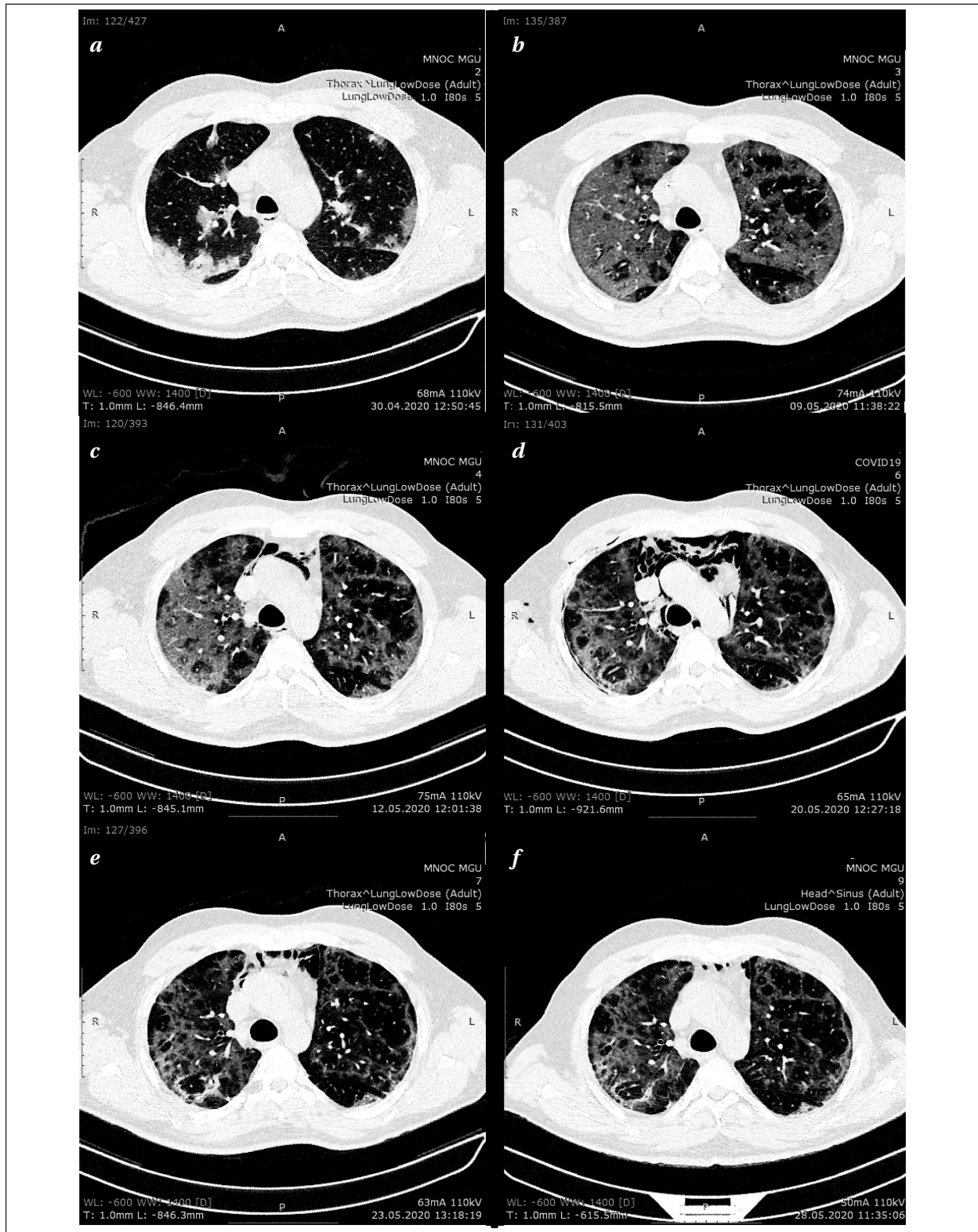


Рис. 1. КТ-картина (клиническое наблюдение 1, описание в тексте).
Fig. 1. Serial CT scans (clinical case 1, discussed in details in the text).

На фоне проводимого лечения состояние пациента стабилизировалось, однако на 20-е сутки заболевания отметили появление крепитации в подмышечной области слева. При МСКТ в динамике - признаки прогрессирования площади поражения ткани легких до 90% в сочетании с пневмомедиастинумом и незначительной эмфиземой мягких тканей

uplications and optimize access, the patient was reintubated with an orotracheal tube with further drainage and mediastinal revision through the previously made incision in the neck. During the operation no evident air inflow was noticed. With the subsequent active mediastinal drainage, there was a slight air inflow unrelated to breathing, which stopped on the 2nd day after the manipulation.

грудной стенки. На фоне прогрессирования дыхательной недостаточности со снижением индекса оксигенации до 96 мм рт. ст., пациента перевели на инвазивную ИВЛ (IPPV: Vt=500 ml; MV=7,8–8,5 L/min, FiO₂=100%, f=12•min⁻¹, PEEP=10 mBar. EtCO₂ 30–34 mm Hg. Ppeak 22 mBar). На следующие сутки выполнили трахеостомию, скорректировали параметры ИВЛ: PCV, P_{insp} 25 mBar; MV=7,8–8,5 L/min, FiO₂=70%, f=16•min⁻¹, PEEP=5 mBar, EtCO₂ 42 mm Hg. Vt 400–450ml. SpO₂ составляло 94%.

Однако, несмотря на коррекцию параметров ИВЛ, отметили прогрессирование подкожной эмфиземы шеи, надключичных и подмышечных областей. При ларинго-трахеобронхоскопии, эзофагоскопии исключили повреждение со стороны трахеи, бронхов и пищевода. Манифестация пневмомедиастинума до перевода пациента на ИВЛ и до трахеостомии исключала механизм повреждения мембранозной стенки трахеи при трахеотомии.

В связи с прогрессивным ростом подкожной эмфиземы, значительным напряженным пневмомедиастинумом, отсутствием значимого эффекта от проводимого лечения с целью декомпрессии средостения консилиумом приняли решение о дренировании средостения. В связи с наличием трахеостомы с целью уменьшения риска хирургических осложнений и оптимизации доступа реинтубировали пациента оротрахеальной трубкой с выполнением дальнейшего дренирования и ревизии средостения через ранее выполненный разрез на шее. Во время операции обращало внимание отсутствие явного поступления воздуха. На фоне последующего активного дренирования средостения отмечали незначительное поступление воздуха, не связанное с актом дыхания, прекратившееся на 2-е сутки после операции. Несмотря на выполненное дренирование, в течение 8-и суток состояние пациента оставалось крайне тяжелым. Отмечали распространение подкожной эмфиземы до мошонки, передней поверхности бедра (рис. 2, *d*, 27-е сутки от начала заболевания), однако при столь выраженном повреждении легочной ткани от дальнейших хирургических манипуляций решено было отказаться. Дренаж из средостения удалили на 3-и сутки после операции, выполнили ретрахеостомию.

В течение последующего наблюдения, на фоне прогрессирования объема поражения ткани легкого (рис. 2, *e*, 32-е сутки) отметили постепенное самопроизвольное разрешение подкожной эмфиземы и пневмомедиастинума (рис. 2, *f*, 37-е сутки).

Несмотря на явную положительную динамику эмфиземы средостения по данным МСКТ органов грудной клетки, состояние пациента оставалось крайне тяжелым; также не отметили обратного развития патологического процесса в легочной ткани. На 51-е сутки пациент скончался от прогрессирующей полиорганной недостаточности на фоне тяжелого сепсиса.

Результаты и обсуждение

В диагностике спонтанного пневмомедиастинума (или эмфиземы средостения) ведущее место занимает исключение наиболее частых причин дислокации воздуха в мягкие ткани

Despite the drainage, the patient remained critically ill for 8 days. Subcutaneous emphysema spread to the scrotum and anterior surface of the thigh (Fig. 2, *d*, 27 days after the disease onset), and owing to severe lung involvement further surgical intervention was deferred. Mediastinal drainage tube was removed on the 3rd day after intervention, repeated tracheostomy was performed.

Later, along with the progression of the lung tissue involvement (Fig. 2, *e*, day 32), there was a gradual spontaneous resolution of subcutaneous emphysema and pneumomediastinum (Fig. 2, *f*, day 37).

Despite the obvious improvement of mediastinal emphysema according to chest CT, the patient remained critically ill; no signs of lung lesion resolution were noted either. On day 51, the patient died because of progressive multiple organ failure due to sepsis.

Results and Discussion

When diagnosing SP (or mediastinal emphysema, SME), it is essential to rule out the most frequent causes of air displacement into the mediastinal soft tissues, which are esophageal and tracheal injuries. In routine clinical practice, SME can be commonly caused by spontaneous ruptures of paramediastinal bullae and lung areas, which often occur without pneumothorax and may cause differential diagnosis challenging. Widespread occurrence of viral pneumonias and, as a consequence, severe interstitial lung abnormalities, have led to a significant increase in the number of patients with SME.

In early 2000s, the global community first encountered the SP issue in SARS caused by the SARS CoV coronavirus [8]. Later, the course of disease in SARS CoV2 did not allow to objectively assess its prevalence during the pandemic peak, but published series of separate clinical observations in the first half of 2020 confirmed the relevance of discussing the treatment strategy in SP associated with viral pneumonia [9–13]. Thus, C. Zhou et al. [9] in March 2020 reported a case of a moderate novel coronavirus infection with SME development. This condition prompted the discontinuation of glucocorticoids in the patient. W. Wang et al. also reported a case of SME associated with the novel coronavirus infection COVID-19, which, unlike the previous clinical observation, did not involve treatment adjustment and resolved spontaneously [10]. In April 2020, J. Wang et al. reported fatal outcome in a patient who developed mediastinal emphysema while suffering from COVID-19 and pointed out a possible unfavorable prognostic value of this condition [11]. Soon another case of SME was presented by V. Mohan who emphasized that the pneumomediastinum required additional investigations, namely esophagography, to rule out a spontaneous esophageal rupture [12]. In May 2020, S. Kolani et al. described another case of SME [13]. This report has provided detailed discussion of SME pathogenesis and suggested predisposing fac-

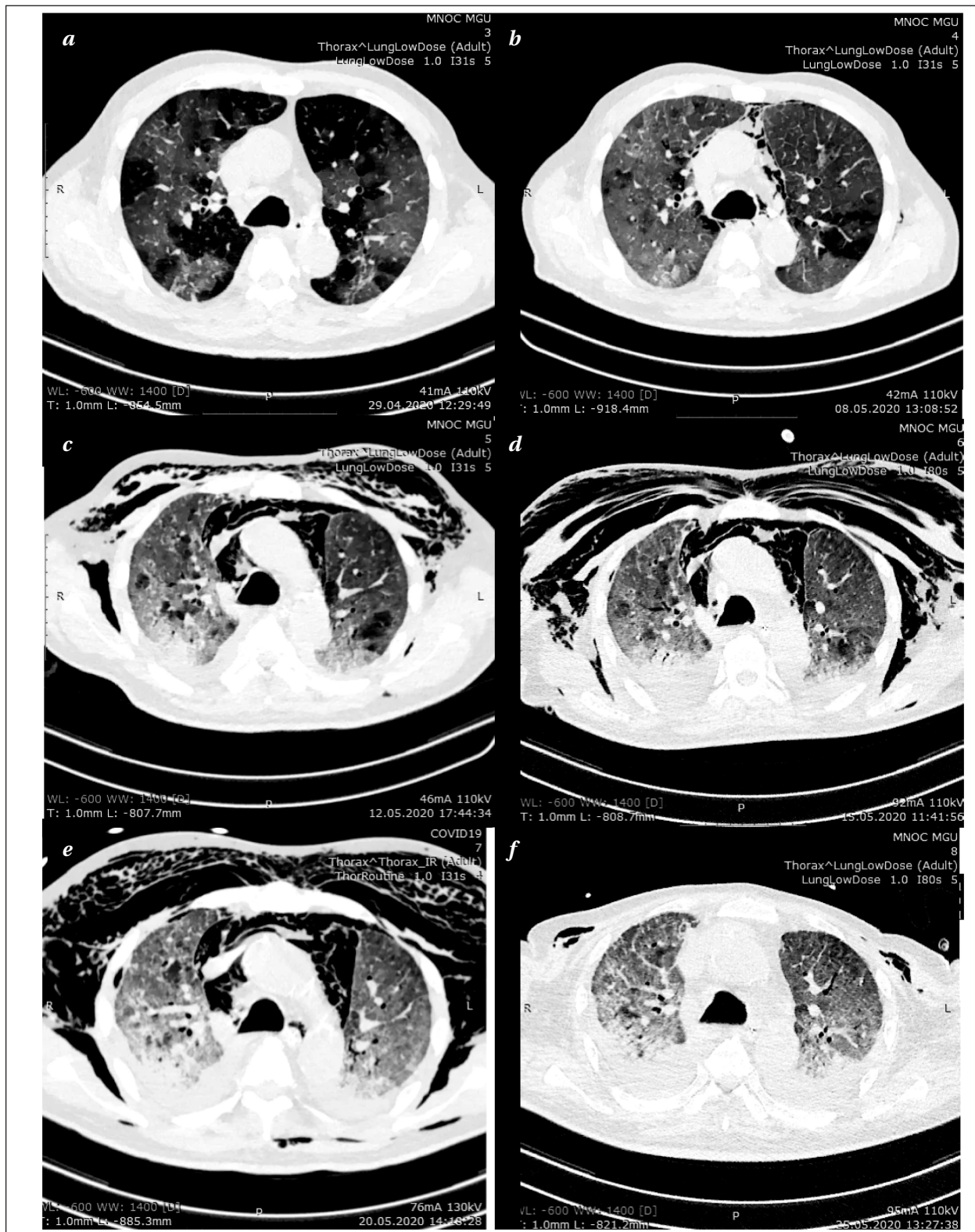


Рис. 2. КТ-картина (клиническое наблюдение 2, описание в тексте).
Fig. 2. Serial CT scans (clinical case 2, discussed in details in the text).

средостения — повреждения пищевода и трахеи. В рутинной клинической практике частая причина СЭС — спонтанный разрыв парамедиастинально расположенных булл и легких, что часто протекает без пневмоторакса и может затруднять дифференциальную диагно-

stors. These include severe coughing spells, prolonged smoking, inhalation of medications and other aerosols, and strenuous physical activity.

In the second half of 2020, publications had become available describing several clinical cases of pneumomediastinum associated with SARS

стику. Широкое распространение вирусных пневмоний и как следствие — пациентов с выраженными интерстициальными нарушениями легких, привело к значительному увеличению числа пациентов с СЭС.

С проблемой спонтанного медиастинума при ТОРС, вызванном коронавирусом SARS CoV, мировое сообщество впервые столкнулось в начале нынешнего тысячелетия [8]. Характер течения заболевания при SARS CoV2 не позволяло на пике пандемии объективно оценить распространенность обсуждаемого заболевания, однако появление отдельных серий клинических наблюдений уже в первой половине 2020 года подтверждает актуальность обсуждения тактики лечения пациентов со спонтанным пневмомедиастинумом на фоне вирусной пневмонии [9–13]. Так, С. Zhou и соавт. [9] в марте 2020 года сообщает о случае среднетяжелого течения новой коронавирусной инфекции с развитием СЭС. Обнаруженное состояние послужило причиной для прекращения введения глюкокортикоидов у данного пациента. W. Wang и соавт. также сообщает о случае развития СЭС на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19, которая, в отличие от предыдущего клинического наблюдения, не сопровождалась коррекцией проводимого лечения и разрешилась самостоятельно [10]. J. Wang и соавт. [11] в апреле 2020 сообщили о случае летального исхода у пациента с развитием эмфиземы средостения на фоне COVID-19 и указали на возможное неблагоприятное прогностическое значение данного клинического состояния. В скором времени был представлен еще один случай СЭС, автор публикации V. Mohan отмечает, что развитие пневмомедиастинума у пациента послужило причиной для выполнения дополнительных диагностических мероприятий — а именно эзофагографии для исключения спонтанного разрыва пищевода [12]. В мае 2020 года S. Kolani и соавт. описали еще один случай СЭС [13], данное сообщение отличается от предыдущих развернутым обсуждением патогенеза данного состояния, а также указанием на возможные предрасполагающие факторы последнего. К таковым можно отнести выраженные кашлевые приступы, длительное курение, ингаляцию лекарственных средств и других аэрозолей, напряженную физическую активность.

Во второй половине 2020 года уже можно было встретить публикации, в которых описывались несколько клинических случаев пневмомедиастинума на фоне пневмонии, вызванной SARS CoV2. S. Volpi и соавт. представили 3 случая пациентов с СЭС [14]. Все эти пациенты были мужского пола, имели возраст старше 50 лет, сопутствующие заболевания, им проводилась неинвазивная вентиляция легких. Данные пациенты были выписаны в связи с улучшением на фоне консервативной терапии без допол-

CoV2-induced pneumonia. S. Volpi et al. presented 3 cases of patients with SME [14]. All these patients were males over 50 years old, had comorbidities, and underwent noninvasive lung ventilation. These patients were discharged with improvement after therapy not requiring modification. Unfortunately, this publication contained no data on changes in markers of inflammation or tissue damage.

By early 2021, a considerable experience had been accumulated in the management of patients with SME associated with COVID-19. There have been several dozens of publications describing individual cases of such patients, but they lack a systematic, full description of the clinical and laboratory presentations, which significantly limits the interpretation and analysis of available clinical data. Some studies presented a brief history of the disease, list the main components of drug treatment, and assess complete blood count and C-reactive protein level [15].

During 3 months of treatment of patients with viral pneumonia associated with COVID-19 infection at the Lomonosov Moscow State Medical Center, SP was detected in 5 (2.23%) patients out of 224.

According to the most common theory of SP pathogenesis proposed by C. C. Macklin in 1939, a sudden increase in intrathoracic pressure leads to a rise in intraalveolar pressure [16]. The pressure gradient occurring at the border of alveolar lumen and pulmonary interstitium causes the rupture of interalveolar septa with air bubbles spreading mainly perivascularly towards the lung root [5]. When a single increase in intra-alveolar pressure occurs, after air migration into the interstitium the pressure gradient decreases, the area of alveolar rupture undergoes «adhesion» and reparation, followed by resorption of the gas mixture from the interstitium [13].

The mechanism of SME development in COVID-19 probably does not differ from that described by C. C. Macklin [16], however the need to maintain sometimes high positive end-expiratory pressure and plateau pressure in case of lung ventilation, which prevents the pressure gradient between alveoli and interstitial lung tissue from decreasing, is a specific feature of pneumomediastinum in COVID-19.

The treatment strategy for patients with spontaneous pneumomediastinum is mostly conservative and includes bed rest, anesthesia, and oxygen therapy [8]. Antibiotic therapy is not indicated unless there is clinical evidence of mediastinitis. Tension pneumomediastinum with progressing respiratory failure, as well as infection of soft tissues of mediastinum with mediastinitis can become an indication for surgical treatment. When indications for surgical treatment arise, upper mediastinotomy according to Tiegel with tunnelization of pretracheal tissue to the level of tracheal bifurcation and active drainage of mediastinum are considered to be the methods of choice [3].

нительной коррекции. К сожалению, в данной публикации также не указаны изменения маркеров воспаления или повреждения тканей.

К началу 2021 года был накоплен немалый опыт наблюдения за пациентами с СЭС на фоне COVID-19. Число публикаций единичных случаев пациентов с данным состоянием насчитывает уже несколько десятков, однако все их объединяет отсутствие системного подхода к описанию клинико-лабораторной картины, что затрудняет интерпретацию клинических данных, а также анализ данных с целью проведения аналитических исследований. Так, M. Nobre Pereira и соавт. [15], как и авторы предыдущих исследований, ограничиваются указанием краткого анамнеза заболевания, перечисляют основные компоненты лекарственного лечения, а из лабораторных показателей обращают внимание на клинический (общий) анализ крови и С-реактивный протеин.

В течение 3-х месяцев лечения пациентов с вирусной пневмонией, ассоциированной с инфекцией COVID-19, в МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова спонтанный пневмомедиастинум зарегистрировали у 5 (2,23 %) пациентов из 224.

Согласно наиболее распространенной теории патогенеза СП, предложенной С. С. Macklin в 1939 г., внезапное повышение внутригрудного давления приводит к увеличению внутриальвеолярного давления [16]. Градиент давления, возникающий на границе просвета альвеол и легочного интерстиция, приводит к разрыву межальвеолярных перегородок с последующим распространением воздушных пузырьков преимущественно перивазально в направлении корня легкого [5]. В случае однократного повышения внутриальвеолярного давления после миграции воздуха в интерстиций градиент давления уменьшается, область разрыва альвеолы подвергается «склеиванию» и репарации, после чего происходит резорбция газовой смеси из интерстиция [13].

Механизм развития СЭС при COVID-19, вероятно, не отличается от описанного С. С. Macklin [16], однако особенностью ПМ при COVID-19 в случае проведения ИВЛ или инвазивной ИВЛ, является необходимость поддержания, порой, высоких показателей положительного давления конца выдоха и давления плато, что препятствует уменьшению градиента давления между альвеолами и интерстициальной тканью легких.

Тактика лечения пациентов со спонтанным пневмомедиастинумом преимущественно консервативная и включает постельный режим, обезболивание и оксигенотерапию [8]. Назначение антибактериальной терапии в отсутствие клинического подтверждения медиастинита не показано. Показанием к

According to C. M. Chu et al. [17], the incidence of SME in SARS from March to April 2003 was 11.6% among 112 cases with confirmed SARS CoV, while the overall incidence of pneumomediastinum was about 2%. In the group of patients with SME, medication regimens did not differ from the main population. Blood lactate dehydrogenase (LDH) level was the only laboratory indicator, whose elevation was associated with SME development. SP was a predictor of more frequent tracheal intubation and increased mortality. Four patients underwent mediastinal drainage. Small size of the study group doesn't allow to draw any definite conclusions concerning possible prevention and the most rational management of the condition. Several studies have discussed the advantages of the «safe ventilation» in the management of patients with severe pneumonia, including nosocomial [18, 19], but best treatment approaches to such complications as mediastinal emphysema still remain unexplored.

To date, the management of patients with SME associated with the novel coronavirus infection COVID-19 is still not covered by international clinical guidelines; however, there are studies attempting to analyze global experience in order to develop some unified approach to managing patients with such COVID-19 complications as pneumothorax, mediastinal emphysema, and pneumatocele [20]. As preventive measures of the SP, A. Sihoe [20] suggests adherence to «safe ventilation» principles in COVID-19 [7], i. e. maintaining safe volumetric values (4–8 ml/kg) and plateau pressure (less than 30 cm H₂O). The authors do not describe the surgical options for correction of spontaneous pneumomediastinum but suggest considering pleural cavity drainage in any pneumothorax regardless of its etiology.

A. Sihoe et al. acknowledge [20] that it is currently difficult to accurately assess the incidence of SME in a novel coronavirus infection but estimate it at 2% based on earlier work by X. Yang et al. who reported the first cases of SARS-COV-2 in Wuhan [21]. Notably, Yang reported rather a 2% incidence of pneumothorax (1 of 52 patients with SARS-COV-2) rather than the actual incidence of SME.

Inadequate statistical data on the prevalence of SME could be due to the controversial issue of case reporting in pneumomediastinum during mechanical ventilation. Thus, C. M. Chu, Y. Y. Leung et al. recorded SME only in patients not on ventilator [17]. The pathogenesis of pneumomediastinum development is the same regardless of ventilator use, but mediastinal emphysema during mechanical ventilation is usually considered to be a barotrauma manifestation requiring urgent interventions such as mediastinal decompression [22–24].

In our case series, SP was detected in 3 patients on spontaneous breathing, and in 2 ventilated patients.

хирургическому лечению может стать развитие напряженного пневмомедиастинума с прогрессированием дыхательной недостаточности, а также инфицирование мягких тканей средостения с развитием медиастинита. При возникновении показаний к хирургическому лечению методом выбора считают верхнюю медиастинотомию по Tiegel с туннелизацией претрахеальной клетчатки до уровня бифуркации трахеи и активным дренированием средостения [3].

Согласно данным С. М. Чу и соавт. [17] частота СЭС при ТОРС с марта по апрель 2003 года составила 11,6% среди 112 случаев с подтвержденным SARS CoV, общая же частота ПМ составляла около 2%. В группе пациентов с СЭС схемы медикаментозного лечения не отличались от основной популяции. Концентрация лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови пациентов являлась единственным лабораторным показателем, повышение которого было ассоциировано с возникновением СЭС. Развитие СП явилось предиктором более частой интубации трахеи и увеличения летальности. Четверым пациентам выполнено дренирование средостения. Малый размер исследуемой группы пациентов не позволяет сделать однозначные выводы по возможной профилактике, наиболее рациональному ведению данного состояния. В научных работах отечественных и зарубежных авторов неоднократно поднимался вопрос преимуществ «безопасной ИВЛ» при ведении пациентов с тяжелыми, в том числе нозокомиальными пневмониями [18, 19], однако проблема развития таких осложнений, как эмфизема средостения, и подходы к ее лечению остаются все еще неясными.

На сегодняшний день, проблема ведения пациентов с СЭС на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 все ещё не отражена в международных клинических рекомендациях, однако уже появляются работы, в которых предпринимаются попытки анализа мирового опыта с целью разработки единого подхода к ведению пациентов с такими осложнениями COVID-19 как пневмоторакс, эмфизема средостения и пневматоцеле [20]. В качестве мер профилактики спонтанного пневмомедиастинума А. Синое [20] указывает следование принципам безопасной ИВЛ при COVID-19 [7], то есть придерживаться безопасных объемных (4–8 мл/кг) показателей и давления плато менее 30 см вод. ст. Хирургический вариант коррекции спонтанного пневмомедиастинума авторами не описывается, однако предлагается рассмотреть вариант дренирования плевральных полостей при развитии пневмоторакса вне зависимости от его этиологии.

А. Синое и соавт. признают [20], что в настоящий момент точная оценка частоты встречаемости СЭС при новой коронавирусной инфек-

Lack of symptoms and laboratory changes during development and resolution of pneumomediastinum (WBC count 10–14,000/ μ l, without left shift in the differential, C-reactive protein level 5–7 mg/l during the monitoring period) was a distinctive feature of the first case described above. Increased blood LDH levels in patients with SME described by C. M. Chu, Y. Y. Leung et al. [17] were not observed.

To describe the mechanism of spontaneous resolution of pneumomediastinum in case 2 patient, we formulated the following hypothesis. The pressure gradient equalization between alveoli and interstitium occur due to worsened ventilation of the lung area, where lung tissue rupture has primarily occurred (the negative changes in lung tissue lesions during the observation period is noteworthy). Such a rapid reversal of pneumomediastinum and subcutaneous emphysema after cessation of gas inflow into the tissue can be explained by a high fraction of oxygen in the inhaled gas mixture (80–90%). Surgical treatment was performed in one patient, but the apparent lack of effect of surgical decompression of the mediastinum and spontaneous resolution of pneumomediastinum occurring later seem remarkable. This fact casts doubt on the validity of surgical treatment of patients with spontaneous pneumomediastinum.

Conclusion

SME is an uncommon specific complication of pneumonia caused by the novel coronavirus infection COVID-19, which, regardless of its direct cause, may represent a poor prognostic factor and predictor of a severe disease.

The main measures to prevent SME include adherence to the principles of safe ventilation such as limitation of volume (4–6 ml/kg) and plateau pressure index less than 30 cm H₂O), as well as a rigorous risk-benefit assessment of the ventilation mode used.

Accidental detection of SME when there is a visible clinical effect from the treatment should not prompt the doctors to modify the treatment regimen, and especially to discontinue the steroids.

If SME is detected in a clinically stable patient, it is very likely to resolve spontaneously without specific treatment. Surgical treatment may be indicated if tension pneumomediastinum or signs and symptoms of mediastinitis, as well as clinically significant concomitant pneumothorax develop.

The questionable evidence of the risk of an additional mechanism of SARS-CoV-2 propagation when performing pleural drainage [25] should not be a reason for withholding pleural drainage if indicated.

When SME develops in a patient on the ventilator, it becomes a limiting factor that does not allow intensivist to set stricter modes of ventilation, if necessary.

ции сложна, однако оценивают частоту данного состояния в 2% на основании более ранних работ X. Yang с соавт., которые сообщали о первых случаях лечения больных с ТОРС в Ухане [21]. Стоит отметить, что X. Yang сообщает о 2% встречаемости пневмоторакса (1 из 52 пациентов с ТОРС), а не о непосредственно частоте СЭС.

Возможно, причина неудовлетворительных статистических данных по распространенности СЭС обусловлена наличием разногласий по поводу учета случаев ПМ на фоне проведения ИВЛ. Так, в работе С. М. Chu, Y. Y. Leung и соавт. СЭС регистрировали только у пациентов, не находившихся на ИВЛ [17]. Патогенез развития ПМ одинаков вне зависимости от факта применения ИВЛ, однако выявление эмфиземы средостения на фоне ИВЛ, как правило, рассматривают как проявление баротравмы, и такое состояние может потребовать неотложных тактических решений, в том числе декомпрессии средостения [22–24].

В нашей серии наблюдений у 3-х пациентов СП зафиксировали на самостоятельном дыхании, у 2-х пациентов — на фоне ИВЛ.

Особенностью первого описанного наблюдения было отсутствие субъективной симптоматики, а также динамики лабораторных показателей при развитии и регрессе пневмомедиастинума (лейкоциты от 10 до 14 тысяч в мкл, без сдвига лейкоцитарной формулы влево, содержание С-реактивного белка 5–7 мг/л за время наблюдения ПМ). Повышения ЛДГ в крови у пациентов с СЭС, описанного в работе С. М. Chu, Y. Y. Leung и соавт. [17], не наблюдали.

Для описания механизма спонтанного разрешения пневмомедиастинума у второго пациента сформировали следующую гипотезу: выравнивание градиента давления между альвеолами и интерстицием произошло по причине ухудшения вентиляции того участка легкого, в котором первично произошел разрыв легочной ткани (обращает на себя внимание отрицательная динамика в состоянии легочной ткани за время наблюдения). Столь стремительное обратное развитие ПМ и подкожной эмфиземы после прекращения поступления газа в клетчатку может быть объяснено высокой фракцией кислорода во вдыхаемой смеси (80–90%). Хирургическое лечение в серии наблюдений провели одному пациенту, однако обращают на себя внимание фактическое отсутствие эффекта от хирургической декомпрессии средостения и спонтанное разрешение пневмомедиастинума в отсроченном периоде. Этот факт ставит под сомнение оправ-

However, currently available data on the COVID-19 pandemic are still insufficient to develop universal algorithms for the prevention, timely diagnosis and management of SME and associated conditions.

данность хирургического лечения пациентов со спонтанным пневмомедиастинумом в целом.

Заключение

Спонтанная эмфизема средостения — нечастое специфическое осложнение пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, которое вне зависимости от прямой причины его возникновения может являться фактором неблагоприятного прогноза и предиктором тяжелого течения заболевания у пациента.

Основные мероприятия по профилактике развития СЭС заключаются в следовании принципам безопасной ИВЛ — ограничение объемных (4–6 мл/кг) показателей и показателя давления плато менее 30 см вод. ст., а также тщательной оценке пользы и рисков используемого режима вентиляции.

Случайное обнаружение СЭС при явном клиническом эффекте от проводимого лечения не должно являться показанием для изменения схемы лечения, а тем более для отказа от применения глюкокортикоидов.

При выявлении СЭС у клинически стабильного пациента высока вероятность его самопроизвольного разрешения без специфического лечения. Показанием к хирургическому лечению могут стать развитие напряженного пневмомедиастинума и манифестация медиастинита, а также наличие клинически значимого сопутствующего пневмоторакса.

Сомнительные данные о наличии риска появления дополнительного механизма распространения SARS CoV2 при выполнении плеврального дренирования [25] не должны быть поводом для отказа от проведения дренирования плевральной полости в тех случаях, где оно показано.

СПМ, развивающийся у пациента на ИВЛ, приобретает роль ограничивающего фактора, который не позволяет реаниматологу в случае необходимости устанавливать более жесткие режимы вентиляции.

Имеющихся на данном этапе борьбы с пандемией COVID-19 данных недостаточно для формирования универсальных алгоритмов по предотвращению, своевременной диагностике и устранению СЭС и ее последствий.

Литература

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382: 727–733. PMID: 31978945 DOI: 10.1056/NEJMoa2001017

References

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382: 727–733. PMID: 31978945 DOI: 10.1056/NEJMoa2001017

2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report — 188. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200726-covid-19-sitrep-188.pdf?sfvrsn=f177c3fa_2. Accessed July 26, 2020.
3. Платов И.И., Моисеев В.С. Спонтанный пневмомедиастинум. *Проблемы туберкулеза*. 1998; 5: 61–62.
4. Caceres M., Ali S., Braud R., Weiman D., Garrett E. Jr. Spontaneous pneumomediastinum: A comparative study and review of the literature. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86: 3: 962–966. PMID: 18721592 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.04.067
5. Koullias G.J., Korkolis D.P., Wang X.J., Hammond G.L. Current assessment and management of spontaneous pneumomediastinum: experience in 24 adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 25: 5: 852–855. PMID: 15082293 DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.01.042
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации — профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Москва. Версия 6 (28.04.2020). 165 стр.
7. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. 25 January 2021. 81 pages.
8. Абакумов М.М., Шамба Х.Л., Даниелян Ш.Н. Спонтанная эмфизема средостения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2010; 2: 47–50.
9. Zhou C., Gao C., Xie Y., Xu M. COVID-19 With Spontaneous Pneumomediastinum. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(4): 510. PMID: 32164830 DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30156-0
10. Wang W., Gao R., Zheng Y., Jiang L. COVID-19 With Spontaneous Pneumothorax, pneumomediastinum and Subcutaneous Emphysema. *J Travel Med*. 2020; taaa062. PMID: 32330274 DOI: 10.1093/jtm/taaa062
11. Kolani S., Naufal H., Haloua M., Lamrani Y.A., Boubbou M., Serraj M., Aamara B., Maaroufi M., Alami B. Spontaneous Pneumomediastinum Occurring in the SARS-CoV-2 Infection. *ID Cases*. 2020; 21: e00806. PMID: 32395425 DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e00806
12. Wang J., Su X., Zhang T., Zheng C. Spontaneous Pneumomediastinum: A Probable Unusual Complication of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *Korean J Radiol*. 2020; 21(5): 627–628. PMID: 32323507 DOI: 3348/kjr.2020.0281
13. Mohan V., Tauseen R.A. Spontaneous Pneumomediastinum in COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020; 13(5): e236519. PMID: 32457032 DOI: 10.1136/bcr-2020-236519
14. Volpi S., Ali J.M., Suleman A., Ahmed R.N. Pneumomediastinum in COVID-19 patients: a case series of a rare complication. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 58, Issue 3, September 2020, Pages 646–647, PMID: 32754730. DOI: 10.1093/ejcts/ezaa222
15. Pereira M.N., Blanco R., Areia V. Pneumomediastinum: an uncommon complication of COVID-19 pneumonia. *Arch Bronconeumol*. 2021; 57: 68. PMID: 33069462. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.08.010
16. Macklin C.C. Transport of air along sheaths of pulmonary blood vessels from alveoli to mediastinum. Clinical implications. *Arch Intern Med (Chic)*. 1939; 64(5): 913–926 DOI: 10.1001/archinte.1939.00190050019003
17. Мороз В.В., Кузовлев А.Н., Голубев А.М., Стец В.В., Половников С.Г. Респираторная поддержка в безопасном режиме при нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2015; 11(2): 6–17. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-2-6-17
18. Xie H., Zhou Z.-G., Jin W., Yuan C.-b., Du J., Lu J., Wang R.-l. Ventilator management for acute respiratory distress syndrome associated with avian influenza A (H7N9) virus infection: A case series. *World J Emerg Med*. 2018; 9(2): 118–124. PMID: 29576824 DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2018.02.006
19. Chu C.M., Leung Y.Y., Hui J.Y.H., Hung I.F.N., Chan V.L., Leung W.S., Law K.L., Chan C.S., Chan K.S., Yuen K.Y. Spontaneous Pneumomediastinum in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome. *Eur Respir J*. 2004; 23(6): 802–804. PMID: 15218989 DOI: 10.1183/09031936.04.00096404
20. Sihoe A., Filosso P., Cusumano G., Lococo F., Melfi F. Pneumomediastinum and Pneumothorax in COVID-19 Patients. December 2020. DOI: 10.25373/ctsnet.13393064
21. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., Wu Y., Zhang L., Yu Z., Fang M., Yu T., Wang Y., Pan S., Zou X., Yuan S., Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475–81 Published Online February 21, 2020 DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
22. Clancy D., Lane A., Flynn P., Seppelt I. Tension pneumomediastinum: A literal form of chest tightness. *J Intensive Care Soc*. 2017; 18(1): 52–56. PMID: 28979537 DOI: 10.1177/1751143716662665
23. Bouwmeester N.H., Kieft H., Shahin G.M., Nierich A.P.A. novel approach to resolve severe mediastinal and subcutaneous emphysema occurring in Pneumocystis jirovecii pneumonia using vacuum-assisted closure therapy. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020; 8: 2050313X20918989. PMID: 32477555 DOI: 10.1177/2050313X20918989
24. Nagehan Emiralioglu N., Ozcan H.N., Oguz B., Yalcyn E., Dogru D., Ozcelik U., Kiper N. Pneumomediastinum, pneumorrhachis and subcutaneous emphysema associated with viral infections: Report of three cases. *Pediatr Int*. 2015; 57(5): 1038–1040. PMID: 26508192 DOI: 10.1111/ped.12785
25. Bilkhu R., Viviano A., Saftic I., Billè A. COVID-19: Chest Drains With Air Leak — The Silent ‘Super Spreader’?. *CTSNet, Inc. Dataset*. 2020. DOI: 10.25373/ctsnet.12089130.v1
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report — 188. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200726-covid-19-sitrep-188.pdf?sfvrsn=f177c3fa_2. Accessed July 26, 2020.
3. Platov I.I., Moiseev V.S. Spontaneous pneumomediastinum. *Problemy tuberkuleza*. 1998; 5: 61–62. [In Russ.]
4. Caceres M., Ali S., Braud R., Weiman D., Garrett E. Jr. Spontaneous pneumomediastinum: A comparative study and review of the literature. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86: 3: 962–966. PMID: 18721592 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.04.067
5. Koullias G.J., Korkolis D.P., Wang X.J., Hammond G.L. Current assessment and management of spontaneous pneumomediastinum: experience in 24 adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 25: 5: 852–855. PMID: 15082293 DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.01.042
6. Ministry of health of the Russian Federation. Temporary guidelines — prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Moscow. Version 6. 165 pages. [In Russ.]
7. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. 25 January 2021. 81 pages.
8. Abakumov M.M., Shamba Kh. L., Danielyan Sh. N. Spontaneous mediastinal emphysema. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2010; 2: 47–50 [In Russ.].
9. Zhou C., Gao C., Xie Y., Xu M. COVID-19 With Spontaneous Pneumomediastinum. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(4): 510. PMID: 32164830 DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30156-0
10. Wang W., Gao R., Zheng Y., Jiang L. COVID-19 With Spontaneous Pneumothorax, pneumomediastinum and Subcutaneous Emphysema. *J Travel Med*. 2020; taaa062. PMID: 32330274 DOI: 10.1093/jtm/taaa062
11. Kolani S., Naufal H., Haloua M., Lamrani Y.A., Boubbou M., Serraj M., Aamara B., Maaroufi M., Alami B. Spontaneous Pneumomediastinum Occurring in the SARS-CoV-2 Infection. *ID Cases*. 2020; 21: e00806. PMID: 32395425 DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e00806
12. Wang J., Su X., Zhang T., Zheng C. Spontaneous Pneumomediastinum: A Probable Unusual Complication of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *Korean J Radiol*. 2020; 21(5): 627–628. PMID: 32323507 DOI: 3348/kjr.2020.0281
13. Mohan V., Tauseen R.A. Spontaneous Pneumomediastinum in COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020; 13(5): e236519. PMID: 32457032 DOI: 10.1136/bcr-2020-236519
14. Volpi S., Ali J.M., Suleman A., Ahmed R.N. Pneumomediastinum in COVID-19 patients: a case series of a rare complication. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2020; 58 (3): 646–647. PMID: 32754730. DOI: 10.1093/ejcts/ezaa222
15. Pereira M.N., Blanco R., Areia V. Pneumomediastinum: an uncommon complication of COVID-19 pneumonia. *Arch Bronconeumol*. 2021; 57: 68. PMID: 33069462. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.08.010
16. Macklin C.C. Transport of air along sheaths of pulmonary blood vessels from alveoli to mediastinum. Clinical implications. *Arch Intern Med (Chic)*. 1939; 64(5): 913–926 DOI: 10.1001/archinte.1939.00190050019003
17. Moroz V.V., Kuzovlev A.N., Golubev A.M., Stets V.V., Polovnikov S.G. Safety-mode respiratory support in nosocomial pneumonia. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2015; 11(2): 6–17. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2015-2-6-17
18. Xie H., Zhou Z.-G., Jin W., Yuan C.-b., Du J., Lu J., Wang R.-l. Ventilator management for acute respiratory distress syndrome associated with avian influenza A (H7N9) virus infection: A case series. *World J Emerg Med*. 2018; 9(2): 118–124. PMID: 29576824 DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2018.02.006
19. Chu C.M., Leung Y.Y., Hui J.Y.H., Hung I.F.N., Chan V.L., Leung W.S., Law K.L., Chan C.S., Chan K.S., Yuen K.Y. Spontaneous Pneumomediastinum in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome. *Eur Respir J*. 2004; 23(6): 802–804. PMID: 15218989 DOI: 10.1183/09031936.04.00096404
20. Sihoe A., Filosso P., Cusumano G., Lococo F., Melfi F. Pneumomediastinum and Pneumothorax in COVID-19 Patients. December 2020. DOI: 10.25373/ctsnet.13393064
21. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., Wu Y., Zhang L., Yu Z., Fang M., Yu T., Wang Y., Pan S., Zou X., Yuan S., Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475–81 Published Online February 21, 2020 DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
22. Clancy D., Lane A., Flynn P., Seppelt I. Tension pneumomediastinum: A literal form of chest tightness. *J Intensive Care Soc*. 2017; 18(1): 52–56. PMID: 28979537 DOI: 10.1177/1751143716662665
23. Bouwmeester N.H., Kieft H., Shahin G.M., Nierich A.P.A. novel approach to resolve severe mediastinal and subcutaneous emphysema occurring in Pneumocystis jirovecii pneumonia using vacuum-assisted closure therapy. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020; 8: 2050313X20918989. PMID: 32477555 DOI: 10.1177/2050313X20918989
24. Nagehan Emiralioglu N., Ozcan H.N., Oguz B., Yalcyn E., Dogru D., Ozcelik U., Kiper N. Pneumomediastinum, pneumorrhachis and subcutaneous emphysema associated with viral infections: Report of three cases. *Pediatr Int*. 2015; 57(5): 1038–1040. PMID: 26508192 DOI: 10.1111/ped.12785
25. Bilkhu R., Viviano A., Saftic I., Billè A. COVID-19: Chest Drains With Air Leak — The Silent ‘Super Spreader’?. *CTSNet, Inc. Dataset*. 2020. DOI: 10.25373/ctsnet.12089130.v1

Поступила 01.08.20

Received 01.08.20

Клинические варианты гипоксии у пациентов с COVID-19

О. В. Военнов^{1,2*}, А. В. Турентинов³, К. В. Мокров³, П. С. Зубеев^{1,3}, С. А. Абрамов^{1,2}

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет,
Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1

² Университетская клиника, Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России,
Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1

³ Городская больница №33,
Россия, 603004, г. Нижний Новгород, пр. Ленина, д. 54

Clinical Phenotypes of Hypoxia in Patients with COVID-19

Oleg V. Voennov^{1,2*}, Alexey V. Turentinov³, Konstantin V. Mokrov³,
Pavel S. Zubeev^{1,3}, Sergey A. Abramov^{1,2}

¹ Privolzhsky Research Medical University,
10/1 Minina square, 603005 Nizhny Novgorod, Russia

² University hospital of the Privolzhsky Research Medical University,
10/1 Minina square, 603005 Nizhny Novgorod, Russia

³ City clinical hospital №33,
54 Lenin Ave., 603004 Nizhny Novgorod, Russia

Для цитирования: О.В.Военнов, А.В.Турентинов, К.В.Мокров, П.С.Зубеев, С.А.Абрамов. Клинические варианты гипоксии у пациентов с COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (2): 16–26. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-16-26> [На русск. и англ.]

For citation: Oleg V. Voennov, Alexey V. Turentinov, Konstantin V. Mokrov, Pavel S. Zubeev, Sergey A. Abramov. Clinical Phenotypes of Hypoxia in Critically Ill Patients with COVID-19. *Obshchaya Reanimatologiya= General Reanimatology*. 2021; 17 (2): 16–26. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-16-26> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель исследования — изучить клинические варианты гипоксии у пациентов с COVID-19 в зависимости от выраженности острой дыхательной недостаточности.

Материалы и методы. Обследовали 60 пациентов с тяжелым течением COVID-19 и клиникой острой дыхательной недостаточности (ОДН), госпитализированных в инфекционные стационары Нижнего Новгорода.

В исследование включили пациентов, у которых выявляли снижение транскутанной сатурации менее 93% при спонтанном дыхании, и требовавших, согласно Временным клиническим рекомендациям по лечению пациентов с COVID-19, коррекции дыхательных нарушений. Всех пациентов по характеру дыхательных нарушений разделили на 2 группы по 30 человек в каждой: 1-я группа — пациенты без жалоб на затруднение дыхания и частотой дыхания до 25 в минуту; 2-я группа — пациенты, с жалобами на затруднение дыхания и частотой дыхания более 25 в минуту.

Помимо значений транскутанной сатурации, оценивали жалобы на нарушения дыхания, частоту дыханий (ЧД), наличие, либо отсутствие форсированного дыхания (ФД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), параметры кислотно-основного (КОС) и газового состава артериальной и смешанной венозной крови, наличие, либо отсутствие симптома «белого пятна», концентрацию лактата крови. Тяжесть повреждения легких определяли по данным компьютерной томографии, тяжесть состояния оценивали по шкале NEWS. Также учитывали выбранные методы лечения дыхательных нарушений, необходимые для коррекции ОДН, и результаты госпитализации.

Результаты. В 1-й группе средний возраст составил 66 (56; 67) лет, а тяжесть состояния — 8 (7; 10) баллов. У больных 1-й группы отмечали незначительную тахикардию и тахипноэ, гиперлактатемии и положительного симптома белого пятна не было. SpO₂ составляло в среднем 86 (83; 89)%. Значения pH и pCO₂ в венозной крови находились в референсных интервалах, BE — в среднем — 6 (4; 9) ммоль/л, pO₂ — 42 (41; 44) мм рт. ст., SO₂ — 67 (65; 70)%. В артериальной крови pO₂ составляло в среднем — 73 (69; 75) мм рт. ст., SO₂ — 86 (83; 90)%, O₂ — 37 (35; 39) мм рт. ст. Проведение оксигенотерапии потоком 5–15 л•мин⁻¹ в пром-позиции позволяло добиться коррекции ОДН. Все пациенты этой группы были выписаны из стационаров.

Во 2-й группе средний возраст составил 76 (70; 79) лет, а тяжесть состояния — 14 (12; 18) баллов. Ажитацию отметили у 15 пациентов, положительный симптом белого пятна — у 13, повышение содержания лактата — у 18 пациентов. ЧД в среднем составила 34 (30; 37) в минуту, ЧСС — 110 (103; 121)

Адрес для корреспонденции:

*Олег Вячеславович Военнов
E-mail: ovoennov@yandex.ru

Correspondence to:

*Oleg V. Voennov
E-mail: ovoennov@yandex.ru

в минуту, SpO₂ — 76 (69; 83)%. В венозной крови pH в среднем составлял 7,21 (7,18; 7,27), pCO₂ — 69 (61; 77) мм рт. ст., BE — 5 (-7; 2) ммоль/л, pO₂ — 25 (22; 28) мм рт. ст., SO₂ — 47 (43; 55)%. В артериальной крови pO₂ было в среднем 57 (50; 65) мм рт. ст., SO₂ — 74 (69; 80)%, pCO₂ — 67 (58; 74) мм рт. ст. У пациентов 2-й группы стандартная оксигенотерапия в prone-позиции не обеспечила коррекции ОДН, и потребовалась высокопоточная оксигенотерапия, неинвазивная CPAP-терапия (continuous positive airway pressure) с использованием 50–90% фракции кислорода или неинвазивная вентиляция легких в режиме CPAP+PS (continuous positive airway pressure + pressure support). В 14 случаях потребовался перевод на инвазивную вентиляцию легких (ИВЛ). В этой группе было 10 летальных исходов (33%).

Заключение. У пациентов с COVID-19 целесообразно выделение двух клинических фенотипов гипоксии. Первый вариант характеризуется снижением SpO₂ от 80 до 93%, отсутствием тахипноэ и свидетельствует об умеренной артериальной гипоксемии без развития гипоксии тканей и ацидоза. Она характерна для пациентов более молодого возраста, ассоциирована с меньшей степенью повреждения легких и тяжестью состояния, чем у пациентов с выраженной ОДН. Гипоксемия корригируется prone-позицией и кислородотерапией и не требует перевода на ИВЛ. Второй вариант гипоксии характеризуется развитием значительной артериальной гипоксемии и гиперкапнии с развитием гипоксии тканей и ацидоза. Для ее коррекции требуется применение неинвазивной или инвазивной ИВЛ.

Ключевые слова: гипоксемия, гиперкапния; ацидоз; гипоксия тканей

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary

The aim of the study was to examine the clinical phenotypes of hypoxia in patients with COVID-19 in relation to the severity of acute respiratory failure (ARF).

Material and methods. Sixty patients with severe COVID-19 and manifestations of acute respiratory failure admitted to the infectious disease hospitals of Nizhny Novgorod were enrolled in the study.

The study included patients with transcutaneous saturation (SpO₂) below 93% on spontaneous breathing, who required correction of respiratory alterations according to the Interim Clinical Guidelines for the Treatment of Patients with COVID-19. All patients were divided into 2 groups of 30 patients each according to the nature of respiratory impairment. Group 1 included patients without breathing difficulties who had respiratory rate up to 25 per minute. Group 2 patients had breathing difficulties and respiratory rate over 25 per minute.

In addition to SpO₂, severity of respiratory difficulties, respiratory rate (RR), forced breathing (FB), heart rate (HR), acid-base balance (ABB) and arterial and venous blood gases, capillary refill time, blood lactate level were assessed. The severity of lung involvement was determined using chest computed tomography, and severity of disease was assessed using the NEWS score. Respiratory treatment required for ARF correction and the outcome of hospitalization were also considered.

Results. In group 1, the mean age was 66 (56; 67) years and the disease severity was 8 (7; 10) points. Group 1 patients had minor tachycardia and tachypnoea, there were no lactate elevation or prolonged capillary refill time. Mean SpO₂ was as low as 86 (83; 89)%. Venous blood pH and pCO₂ values were within normal reference intervals, mean BE was 6 (4; 9) mmol/l, pO₂ was 42 (41; 44) mm Hg, and SO₂ was 67 (65; 70)%. Mean arterial blood pO₂ was 73 (69; 75) mm Hg, SO₂ was 86 (83; 90)%, and O₂ was 37 (35; 39) mm Hg. Oxygen therapy with the flow rate of 5–15 l/min in prone position helped correct ARF. All patients of this group were discharged from hospital.

In group 2, the mean age was 76 (70; 79) years and the disease severity was 14 (12; 18) points. Anxiety was observed in 15 patients, prolonged capillary refill time was seen in 13 patients, and increased lactate level in 18 patients. Mean RR was 34 (30; 37) per minute, HR was 110 (103; 121) per minute, and SpO₂ was 76 (69; 83)%. Mean venous blood pH was 7.21 (7.18; 7.27), pCO₂ was 69 (61; 77) mm Hg, BE was -5 (-7; 2) mmol/l, pO₂ was 25 (22; 28) mm Hg, SO₂ was 47 (43; 55)%. Mean arterial blood pO₂ was 57 (50; 65) mm Hg, SO₂ was 74 (69; 80)%, and pCO₂ was 67 (58; 74) mm Hg. In the group 2 patients, the standard oxygen therapy in prone position failed to correct ARF, and high flow oxygen therapy, noninvasive CPAP with FiO₂ of 50–90% or noninvasive CPAP+PS were administered. Fourteen patients were started on invasive lung ventilation. There were 10 fatal outcomes (33%) in this group.

Conclusion. Two clinical phenotypes of hypoxia in patients with COVID-19 can be distinguished. The first pattern is characterized by reduced SpO₂ (80–93%), no tachypnoea (RR >25 per minute) and moderate arterial hypoxemia without tissue hypoxia and acidosis («silent hypoxia»). It is typical for younger patients and associates with less lung damage and disease severity than in patients with severe ARF. Hypoxemia can be corrected by prone position and oxygen therapy and does not require switching to mechanical ventilation. The second pattern of hypoxia is characterized by significant arterial hypoxemia and hypercapnia with tissue hypoxia and acidosis. Its correction requires the use of noninvasive or invasive mechanical ventilation.

Keywords: hypoxemia, hypercapnia; acidosis; tissue hypoxia

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-2-16-26

Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, охватившая весь мир, стала настоящим испытанием для систем здравоохранения всех стран, вызвав колоссальную нагрузку на госпитали и отделения интенсивной терапии [1, 2].

Одним из синдромов при тяжелом течении COVID-19 является острая дыхательная недостаточность (ОДН), по поводу которой чаще всего происходит госпитализация в стационар и отделения интенсивной терапии [2, 3].

Повреждения дыхательной системы при инфицировании вирусом SARS-CoV2 описывается, как альвеолярное и интерстициальное экссудативное воспаление с преобладанием инфильтрации макрофагами и моноцитами, а также как очаговая десквамация эпителия дыхательных путей, кровоизлияние в легочную ткань и пролиферация пневмоцитов 2-го типа [4, 5].

Подобные морфологические изменения в легких приводят к нарушению их газообменной функции и развитию гипоксемии, которая ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [6].

У многих пациентов с тяжелым течением COVID-19 развиваются дыхательные нарушения с возможным формированием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [5].

Вместе с тем, значительная часть пациентов с острой дыхательной недостаточностью имеет клинические симптомы дыхательных нарушений легкой или умеренной степени, но показатели транскутанной сатурации (SpO₂) при этом снижаются необычно значительно [7, 8].

Такой диссонанс между клинической картиной ОДН и снижением показателя SpO₂, определяемого с помощью пульсовой оксиметрии, получил определение «тихой» гипоксии («silent» hypoxia) [9–11].

Врачи реаниматологи привыкли, что у пациентов с пневмонией значительная десатурация сопровождается жалобами на затрудненное дыхание и клиническими проявлениями в виде тахипноэ, форсированного дыхания, нарушениями сознания [12, 13].

При COVID-19, даже в случаях существенной десатурации, определяемой транскутанно, эти симптомы встречаются не всегда [14].

Изучение особенностей ОДН и ОРДС при COVID-19 позволили выделить 2 типа развития дыхательных нарушений у этой категории пациентов в зависимости от степени эластичности легких [15].

О природе этого непривычного для клиницистов состояния идет дискуссия [16, 17].

Тканевая десатурация может быть вызвана артериальной гипоксемией, нарушениями

Introduction

The novel coronavirus infection COVID-19, which has swept the world, is a real challenge for the healthcare systems of all countries, causing an enormous burden on hospitals and intensive care units [1, 2].

One of the syndromes seen in severe COVID-19 is acute respiratory failure (ARF), which most commonly results in hospitalization to medical and intensive care units [2, 3].

Respiratory damage in SARS-CoV2 infection is characterized by alveolar and interstitial exudative inflammation with predominant macrophage and monocyte infiltration, as well as focal airway epithelial desquamation, pulmonary hemorrhage, and type 2 pneumocyte proliferation [4, 5].

These histological changes in the lungs result in impaired gas exchange and hypoxemia, which associates with a poor prognosis [6].

Many patients with severe COVID-19 have respiratory disorders with possible development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) [5].

At the same time, a significant part of patients with acute respiratory failure present with mild or moderate respiratory impairment with unusually severe decrease in transcutaneous oxygen saturation (SpO₂) [7, 8].

Such discrepancy between the clinical presentations of ARF and SpO₂ reduction measured by pulse oximetry has been defined as «silent» or «happy» hypoxia [9–11].

As intensive care physicians know, in patients with pneumonia a significant desaturation occurs which presents with labored breathing and clinical signs such as tachypnea, forced breathing, and impaired consciousness [12, 13].

In COVID-19, even in significant desaturation confirmed by transcutaneous pulse oximetry, these signs and symptoms do not always occur [14].

The study of ARF and ARDS in COVID-19 allowed to distinguish 2 types of respiratory impairment in this category of patients, depending on lung compliance [15].

The nature of this unusual condition for clinicians is under discussion [16, 17].

Tissue desaturation can be caused by arterial hypoxemia, microcirculatory disorders, RBC and hemoglobin damage [18].

Another viewpoint suggests that this phenomenon is also associated with peripheral vascular microthrombosis [19].

Meanwhile, microcirculatory disorders, arterial hypoxemia and hypercapnia, as well as RBC and hemoglobin damage undoubtedly result in tissue hypoxia and acidosis development [20].

Understanding the nature of «silent hypoxia» and its differences from severe ARF is essential for choosing the proper treatment in patients with

микроциркуляции, повреждением эритроцитов и гемоглобина [18].

Этот феномен, с другой точки зрения, связан также с сосудистым периферическим микротромбозом [19].

Вместе с тем, итогом микроциркуляторных нарушений, артериальной гипоксемии и гиперкапнии, а также повреждения эритроцитов и гемоглобина, безусловно, является развитие гипоксия ткани и ацидоза [20].

Важно понимать отличие понятия «гипоксия» от ОДН, что необходимо для выбора правильных методов лечения у пациентов с COVID-19 и симптомами ОДН — начиная с перевода в прона-позицию и оксигенотерапией, СРАР и инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [15, 21–23].

Кроме того, возникают сомнения в целесообразности использования показателя тканевой сатурации как абсолютного критерия в решении вопроса о начале инвазивной вентиляции легких [5, 24].

Понимание данного вопроса нашло отражение в эволюции подходов к интубации трахеи у пациентов с COVID-19 и ОДН в мировой и отечественной практике [25–27].

В связи с указанным, интерес к изучению взаимосвязи выраженности гипоксемии и гипоксии с различной степенью клинических проявлений симптомов ОДН у пациентов с COVID-19 не является праздным, а имеет большое практическое значение, поскольку позволяет принять верное и своевременное решение о выборе метода коррекции ОДН. Вместе с тем, вопросы взаимосвязи изменений кислотно-основного состояния и газового состава крови с выраженностью гипоксии и клинических симптомов у пациентов с COVID-19 не обсуждены должным образом.

Цель исследования — изучить клинические варианты гипоксии у пациентов с COVID-19 в зависимости от выраженности острой дыхательной недостаточности.

Материал и методы

Провели многоцентровое проспективное исследование, в ходе которого обследовали 60 пациентов (27 мужчин и 33 женщины) с тяжелым течением COVID-19, сопровождавшейся клиникой ОДН, госпитализированных в инфекционные стационары Университетской клиники ПИМУ Минздрава России, ГБУЗ НО ГБ №33 г. Нижнего Новгорода. Диагноз COVID-19 и степень поражения легких устанавливали на основании критериев, изложенных во Временных клинических рекомендациях МЗ РФ [25]. Средний возраст пациентов составил 70 (58; 77) лет.

В исследование включили пациентов, у которых при спонтанном дыхании выявляли снижение транскутанной сатурации менее 93%, и что требо-

COVID-19 and ARF including prone positioning, oxygen therapy, CPAP, and invasive mechanical ventilation [15, 21–23].

Besides, there are doubts about the appropriateness of using tissue saturation values as an absolute indication for initiating the invasive mechanical ventilation [5, 24].

This issue has influenced the evolution of approaches to tracheal intubation in patients with COVID-19 and ARF worldwide [25–27].

In this regard, the interest in studying the relationship between the severity of hypoxemia and hypoxia and clinical manifestations of ARF in patients with COVID-19 allows making a proper and timely decision on the choice of ARF correction strategy. Moreover, the relationship between changes in acid-base status and blood gases and the severity of hypoxia and clinical manifestations in patients with COVID-19 has not been adequately discussed.

The aim of the study was to examine the clinical phenotypes of hypoxia in patients with COVID-19 in relation to the severity of acute respiratory failure.

Materials and Methods

A multicenter prospective study with participation of 60 patients (27 men and 33 women) with severe COVID-19 associated with symptomatic ARF hospitalized in infectious disease hospitals of the University Hospital of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia and municipal hospital No. 33 (Nizhny Novgorod) was conducted. The diagnosis of COVID-19 and the severity of lung lesions were established based on the criteria specified in the Interim Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation [25]. The mean age of the patients was 70 (58; 77) years.

The study included patients with reduced SatO_2 (<93%) on spontaneous breathing which required, according to the Interim Clinical Guidelines for the Treatment of Patients with COVID-19, correction of respiratory impairment. The study did not include patients who had clinical manifestations of sepsis, shock, multiple organ failure syndrome, or coma at the time of examination.

All patients on admission to ICU were divided into 2 groups according to the nature of respiratory impairment. Group 1 included patients having no breathing difficulties and no clinical signs of forced breathing, with respiratory rate (RR) under 25/min and transcutaneous oxygen saturation <93%. Group 2 consisted of patients complaining of breathing difficulties and having clinical signs of forced breathing, with RR >25/min and transcutaneous oxygen saturation <93%. The severity of disease at the time of study enrollment was assessed using the NEWS scale. The severity of lung lesions (grading) was based on chest computed tomography results (CT1 — up to 25%, CT2 — up to 50%, CT3 — up to 75%, CT4 — more than 75% of both lungs area involved). Characteristics of patients in the groups are presented in Table 1.

The capillary refill time was also measured. Transcutaneous oxygen saturation was determined using

**Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов.
Table 1. Clinical characteristics of patients.**

Parameter	Values in groups	
	Group 1 (n=30)	Group 2 (n=30)
Age, years Me (Q1;Q3)	60 (56; 67)	7 (70; 79) ¹ , P=0.04
Male sex, n (p±σp)	14 (47±0.09%)	13 (43±0.09%)
Female sex, n (p±σp)	16 (53±0.09%)	17 (57±0.09%)
Diabetes mellitus, n (p±σp)	14 (47±0.09%)	15 (50±0.09%)
Cardiovascular diseases, n (p±σp)	28 (94±0.05%)	29 (97±0.03%)
Essential hypertension	28 (94±0.05%)	29 (97±0.05%)
Coronary heart disease	20 (67±0.09%)	20 (67±0.05%)
Chronic heart failure	12 (40±0.09%)	18 (60±0.09%)
Permanent atrial fibrillation	2 (7±0.05%)	3 (10±0.05%)
Respiratory diseases, n (p±σp)	8 (26±0.08%)	9 (30±0.08%)
Chronic obstructive pulmonary disease	7 (23±0.08%)	8 (26±0.05%)
Asthma	1 (3±0.03%)	1 (3±0.03%)
Severity according to NEWS, points Me (Q1; Q3)	8 (7; 10)	14 (12;18) ¹ , P=0.01
Lung lesions area, CT grade Me (Q1; Q3)	2 (2; 2)	4 (3;4) ¹ , P=0.01

Note. ¹ — significant intergroup differences.

Примечание. Age, years — возраст, лет; male/female — мужчины/женщины; diabetes mellitus — сахарный диабет; cardiovascular diseases — заболевания сердечно-сосудистой системы; essential hypertension — гипертоническая болезнь; coronary heart disease — ишемическая болезнь сердца; chronic heart failure — хроническая сердечная недостаточность; permanent atrial fibrillation — постоянная форма фибрилляции предсердий; respiratory diseases — заболевания дыхательной системы; chronic obstructive pulmonary disease — хроническая обструктивная болезнь легких; asthma — бронхиальная астма; severity according to NEWS, points — тяжесть состояния по шкале NEWS, баллов; lung lesions area, CT grade — объем поражения легких по данным КТ. ¹ — значимые различия между группами.

вало, согласно Временным клиническим рекомендациям по лечению пациентов с COVID-19, коррекции дыхательных нарушений. В исследование не включали пациентов, которые на момент обследования имели клинику сепсиса, шока, синдрома полиорганной недостаточности, комы.

При поступлении в ОРИТ всех пациентов по характеру дыхательных нарушений разделили на 2 группы по 30 человек в каждой: 1-я — пациенты без жалоб на затруднение дыхания и клинических признаков форсированного дыхания, с частотой дыхания (ЧД) до 25 в минуту и транскутанной сатурацией менее 93%; 2-я — пациенты с жалобами на затруднение дыхания и клиническими признаками форсированного дыхания, с ЧД более 25 в минуту и транскутанной сатурацией менее 93%. Тяжесть состояния на момент включения в исследование оценивали по шкале NEWS. Тяжесть поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ1 — поражение до 25% легких, КТ2 — до 50%, КТ3 — до 75%, КТ4 — более 75%). Характеристику пациентов в группах представили в табл. 1.

Учитывали также наличие, либо отсутствие симптома «белого пятна» (СБП). Значения транскутанной сатурации определяли методом пульсовой оксиметрии, ЧД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) — с помощью прикроватных мониторов Дрегер, Кардекс, Миндрей, Тритон. Кислотно-основное состояние (КОС), газовый состав венозной и артериальной крови и концентрацию лактата в крови оценивали с помощью анализаторов Радиометр Медикал. Первоначальную оценку транскутанной сатурации и забор крови на анализы осуществляли, при спонтанном дыхании пациентов до начала коррекции ОДН.

Лечение пациентов осуществляли согласно актуальным Временным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с COVID-19, с включением противовирусной, антимикробной, проти-

pulse oximeter, respiratory rate, heart rate were measured by bedside monitors Dräger, Cardex, Mindray, Triton. Acid-base status, venous and arterial blood gases, and serum lactate level were assessed using Radiometer Medical analyzers. Initial assessment of oxygen saturation and blood sampling were carried out in spontaneously breathing patients before starting the treatment of ARF.

Patients were treated according to the current Interim Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Patients with COVID-19, with antiviral, antimicrobial, anti-inflammatory, anticoagulant drugs and a stepwise (escalation) approach for ARF management [25].

Statistical analysis was performed using Microsoft Office Excel and Statistica 6.0 software. The Shapiro-Wilk test was used to check the normality of distribution of variables. Taking into account sampling asymmetry, values of discrete and continuous variables were presented as median and percentiles, Me (Q1; Q3). Qualitative variables were presented as numbers of cases (n), the percentage and the standard deviation of the percentage (p±σp). Small-group criteria were used for comparative analysis. Statistical significance of group differences for quantitative variables was determined by Mann-Whitney U test. Comparative assessment of statistical significance of differences for percentages was performed using the χ^2 criterion.

Results and Discussion

Group 1 patients, when compared with Group 2 patients, were younger, had smaller lung lesion area on CT scan and lower scores on the NEWS severity scale.

The RR of these patients ranged from 16 to 25 per minute, HR was between 84 and 99 per minute, SpO₂ ranged from 80 to 93%, venous blood pH was within 7.34–7.46 range, pCO₂ ranged from 35 to 40, BE ranged within 2–12 mmol/l, pO₂

Таблица 2. Характеристика показателей ОДН.
Table 2. Parameters of patients with acute respiratory failure.

Parameter	Values in groups	
	Group 1 (n=30)	Group 2 (n=30)
Respiratory rate, per minute Me (Q1; Q3)	22 (20; 24)	34 (30; 37) ¹ , P=0.02
SpO ₂ , %	86 (83; 89)	72 (68; 78) ¹ , P=0.04, for n=24 76 (69; 83) for n=30
Heart rate, per minute Me (Q1; Q3)	88 (87; 95)	110 (103; 121) ¹ , P=0.03
pH, Me (Q1; Q3)	7.39 (7.37; 7.41)	7.21 (7.18; 7.27) ¹ , P=0.02
pVO ₂ , mm Hg Me (Q1; Q3)	42 (41; 44)	25 (22; 28) ¹ , P=0.01
SvO ₂ , mm Hg Me (Q1; Q3)	67 (65; 70)	47 (43; 55) ¹ , P=0.02
paO ₂ , mm Hg Me (Q1; Q3)	73 (69; 75)	57 (50; 65) ¹ , P=0.01
SaO ₂ , mm Hg Me (Q1; Q3)	86 (83; 89)	74 (69; 80) ¹ , P=0.04
paCO ₂ , mm Hg Me (Q1; Q3)	37 (35; 39)	67 (58; 74) ¹ , P=0.01

Note. ¹ — significant intergroup differences.

Примечание. Respiratory rate, per minute — ЧД; heart rate — ЧСС. ¹ — значимые различия между группами.

воспалительной, антикоагулянтной терапии и пошагового (эскалационного) подхода в лечении ОДН [25].

Статистическую обработку материала проводили с помощью программ Microsoft office Excel и Statistica 6.0. Для определения выборок на нормальность распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. С учетом асимметрии выборок, значения дискретных и непрерывных количественных показателей представили в виде медианы и перцентилей — Me (P25; P75). Качественные показатели представили в виде абсолютного значения числа случаев (n), доли и стандартного отклонения процентной доли (p±σp). При сравнительном анализе использовали критерии для малых групп. Статистическую значимость различий в группах для количественных показателей определяли методом Манна–Уитни (критерий U). Сравнительную оценку статистической значимости различий для долей проводили с использованием критерия χ².

Результаты и обсуждение

Пациенты 1-й группы, в сравнении с пациентами 2-й группы, характеризовались более молодым возрастом, меньшим объемом поражения легких по КТ и меньшими значениями баллов тяжести состояния по шкале NEWS.

ЧД этих больных варьировала в диапазоне от 16 до 25 в минуту, ЧСС — в диапазоне от 84 до 99 в минуту, показатель SpO₂ — в диапазоне 80–93%, pH венозной крови — в диапазоне 7,34–7,46, pCO₂ — в диапазоне 35–40, BE — в диапазоне 2–12 ммоль/л, pO₂ — в диапазоне 40–47 мм рт. ст., SO₂ — 62–77%, pO₂ артериальной крови — 67–85 мм рт. ст., SO₂ артериальной крови — 83–93%, pCO₂ — 33–46 мм рт. ст. (табл. 2).

Продолжительность выявления симптома «белого пятна» была менее 3 сек у всех пациентов 1-й группы, у них не повышалось содержание лактата в крови. При проведении оксигенотерапии (ОТ) потоком 5–15 л·мин⁻¹ в prone-позиции (ПП) удавалось достичь коррекции ОДН. При этом ЧД уменьшалась до 16–22, в среднем до 18 (17; 20) в минуту, ЧСС снижалась до 80–90 в минуту, в среднем составляла 85 (83; 88). SpO₂ увеличивалось в среднем до 93 (92;

ranged from 40 to 47 mm Hg, SO₂ was 62–77%, arterial blood pO₂ was 67–85 mmHg, arterial blood SO₂ was 83–93%, and pCO₂ ranged between 33–46 mm Hg (Table 2).

The capillary refill time was less than 3 sec in all Group 1 patients, and their blood lactate level was not elevated. Oxygen therapy with flow rate of 5–15 l/min in prone position helped correct ARF. Meanwhile, RR decreased down to 16–22/min, on the average, to 18 (17; 20) per minute, HR decreased down to 80–90/min, on the average, to 85 (83; 88) per minute. SpO₂ increased to the mean of 93 (92; 95)%. During the treatment, 4 patients in Group 1 required short-term (one day long) noninvasive CPAP or high flow oxygen therapy (Table 3). There were no fatal outcomes in Group 1. The hospital stay in this group was 12–16 days.

Group 2 patients complained of breathing difficulties and shortness of breath. Anxiety with forced breathing was noted in 15 patients. RR ranged from 25 to 46 per minute, HR from 99 to 138 per minute, SpO₂ from 65 to 85%. SpO₂ was less than 80% in 24 patients, while being within the 81–85% range in 6 other patients. Notably, unlike Group 1 patients, the six mentioned patients had increased RR up to 30 or more per minute. Venous blood pH was in the range of 7.13–7.27, pCO₂ was 55 to 97 mm Hg, BE was from -9 to 5 mmol/l pO₂ was 14–39 mm Hg, SO₂ was 40–60%. Arterial blood pO₂ was 41–69 mm Hg, SO₂ was 50–84%, and pCO₂ was >45 mm Hg (Table 2).

The capillary refill time was prolonged in 13 patients. In 18 patients the increased lactate level (above 2.0 mmol/l) was detected, but no hypotension was noted. Despite prone positioning and oxygen therapy, the clinical and laboratory parameters of ARF failed to improve. For this reason, Group 2 patients required high-flow oxygen therapy (HFOT) or noninvasive CPAP therapy using 50–90% FiO₂, and if not effective, noninvasive mechanical ventilation in CPAP+PS mode. In 16 cases, the noninvasive correction of ARF was effective. In 14 cases, mechanical ventilation was started (Table 3). There

**Таблица 3. Используемые методы респираторной поддержки.
Table 3. Respiratory support in the patients.**

Respiratory support	Group 1 (n=30)	Group 2 (n=30)
Standard oxygen therapy	30	30
High flow oxygen therapy	2	9
Noninvasive CPAP	2	21
Noninvasive ventilation in the CPAP+PS mode	Not required	16
Invasive ventilation in various protective modes	Not required	14

Примечание. Standard/High flow oxygen therapy — стандартная/высокопоточная оксигенотерапия; noninvasive CPAP — неинвазивная CPAP-терапия; noninvasive ventilation in the CPAP+PS mode — неинвазивная ИВЛ в режиме CPAP+PS; invasive ventilation in various protective modes — инвазивная ИВЛ в различных режимах протективной вентиляции; not required — не требовалась.

95)%. В процессе лечения 4 пациентам 1-й группы потребовалась непродолжительная (в течении одних суток) нСРАР или ВПО (табл. 3). В 1-й группе летальных исходов не было. Сроки госпитализации пациентов этой группы в стационар составили 12–16 дней.

У пациентов 2-й группы выявляли жалобы на затрудненное дыхание, чувство нехватки воздуха. Ажитацию с клиническими признаками форсированного дыхания отметили у 15 пациентов. ЧД была в диапазоне от 25 до 46 в минуту, ЧСС — от 99 до 138 в минуту, SpO₂ — 65–85%. У большинства пациентов (24 человека) показатель SpO₂ составлял менее 80%, однако у 6 пациентов он находился в диапазоне 81–85%, но при этом в отличие от пациентов 1-й группы, отмечали увеличение ЧД до 30 в минуту и более. рН венозной крови определяли в диапазоне 7,13–7,27 рСО₂ составляло от 55 до 97 мм рт. ст., BE — от -9 до 5 ммоль/л рО₂ — 14–39 мм рт. ст., SO₂ — в диапазоне 40–60%. В артериальной крови рО₂ — 41–69 мм рт. ст., SO₂ — 50–84%, рСО₂ — от 45 до мм рт. ст. (табл. 2).

Симптом «белого пятна» был положительным у 13 пациентов. У 18 — выявили повышение содержания лактата выше 2,0 ммоль/л, при этом не отмечали артериальной гипотензии. При переводе в ПП и проведении ОТ не удалось достичь коррекции клинико-лабораторных показателей ОДН. В связи с этим пациентам 2-й группы потребовалась высокопоточная оксигенотерапия (ВПО) или неинвазивная CPAP-терапия с использованием 50–90% фракции кислорода, а при их неэффективности неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) в режиме CPAP+PS. В 16 случаях методы неинвазивной коррекции ОДН были эффективны. В 14 случаях потребовался перевод на ИВЛ (табл. 3). В этой группе было 10 летальных исходов (33%). Длительность госпитализации варьировала от 8 до 37 суток. Для всех пациентов с летальным исходом было характерно позднее поступление в стационар (более 10 суток от начала заболевания) и высокие значения температуры тела в течение всего догоспитального периода.

Как следует из представленных результатов, у пациентов 1-й группы, в сравнении с

were 10 fatal outcomes (33%) in this group. The hospital stay ranged from 8 to 37 days. All patients who died were admitted late (more than 10 days after the disease onset) and had high body temperature during the entire prehospital period.

As follows from the results, Group 1 patients, compared with Group 2 patients, were younger, had less severe disease and lung involvement, no hypercapnia and severe tachypnea and tachycardia. Moderate desaturation ranging from 80 to 93% was not associated with signs of tissue hypoxia such as acidosis, increased venous blood lactate, critical drop in venous blood oxygen saturation and pO₂, prolonged capillary refill time, and impaired consciousness. It was probably due to adequate oxygen delivery to the tissues (pvO₂ over 40 mm Hg, SvO₂ over 60%), i. e. arterial hypoxemia was not accompanied by tissue hypoxia and even compensated by increased oxygen transport and utilization. Besides, the compensatory increase of BE prevented the development of acidosis. Thus, moderate arterial hypoxemia without hypercapnia, acidosis, or tissue hypoxia is typical for «silent hypoxia».

Arterial hypoxemia in the majority of patients in Group 1 (n=26), as well as oxygen desaturation were corrected by prone positioning and oxygen therapy with the flow rate of 5–15/min. This suggests that ARF in Group 1 patients was associated with the development of pulmonary atelectasis and «dead space» in posterior lung areas due to interstitial infiltration (edema) of lung tissue, and simple change of body position allowed to improve ventilation-perfusion ratio, arterial blood oxygenation, and condition of patients [10].

Most Group 2 patients (n=24) had reduced SpO₂ (<80%). However, in 6 patients SpO₂ ranged between 81 and 85%, but, unlike Group 1 patients, their RR was increased up to 30 per minute or more. Significant arterial hypoxemia (<65 mm Hg), respiratory acidosis and hypercapnia (50–90 mm Hg) were also detected, resulting in forced breathing, breathlessness and anxiety, tachypnea (30–50 per minute) and tachycardia, SvO₂ reduction below 60% and pvO₂ reduction below 40 mmHg. In 18 patients increased blood lactate level was found. Prolonged capillary refill time was noted in 13 patients, indicating tissue perfusion and oxygenation disorder.

пациентами 2-й группы регистрировали более молодой возраст, меньшую тяжесть состояния и степень поражения легких, не было гиперкапнии и выраженных тахипноэ и тахикардии. Умеренная транскутанная десатурация в широком диапазоне — от 80 до 93% не сопровождалась такими признаками гипоксии тканей, как ацидоз, увеличение лактата венозной крови, критическим снижением венозной сатурации и pO_2 , положительным симптомом «белого пятна», нарушениями сознания. По всей видимости, это было связано с тем, что доставка кислорода к тканям была удовлетворительной (pvO_2 более 40 мм рт. ст., SvO_2 более 60%), т. е. артериальная гипоксемия не сопровождалась развитием гипоксии тканей, а компенсировалась за счет увеличения транспорта и утилизации кислорода. Кроме того, развитию ацидоза препятствовало наличие компенсаторного увеличения ВЕ. Таким образом, для «тихой гипоксии» характерно развитие умеренной артериальной гипоксемии без развития гиперкапнии, ацидоза и гипоксии тканей.

Артериальная гипоксемия у большинства пациентов 1-й группы (26 человек), а также транскутанная десатурация корректировалась прон-позицией и кислородотерапией с потоком 5–15 л•мин⁻¹. Это позволяет предположить, что ОДН у пациентов 1-й группы была связана с формированием ателектазов легких и «мертвого пространства» в дорсальных зонах, что, в свою очередь, обусловлено развитием интерстициальной инфильтрации легочной ткани, а простое изменение положения тела позволяло улучшить вентиляционно-перфузионные соотношения, оксигенацию артериальной крови и состояние пациентов [10].

У большинства пациентов 2-й группы (24 человека) отмечали снижение SpO_2 до 80 и менее %. Однако у 6 пациентов SpO_2 находилось в диапазоне 81–85%, но при этом, в отличие от пациентов 1-й группы, отмечали увеличение ЧД до 30 в минуту и более. Выявили также развитие значимой артериальной гипоксемии (менее 65 мм рт. ст.), респираторного ацидоза и гиперкапнии (50–90 мм рт. ст.), что приводило к появлению форсированного дыхания, жалоб на удушье и ажитации, тахипноэ (30–50 в минуту) и тахикардии, снижению SvO_2 менее 60% и pvO_2 менее 40 мм рт. ст., а у 18 пациентов — к увеличению содержания лактата крови. У 13 пациентов отмечали положительный симптом «белого пятна», что свидетельствовало о появлении нарушений тканевой перфузии и оксигенации. Применяемые для первоначальной коррекции дыхательной недостаточности прон-позиция и оксигенотерапия были неэффективны у всех пациентов 2-й группы. Использование высокопоточной оксигеноте-

ders. Prone positioning and oxygen therapy used for initial correction of respiratory failure were ineffective in all Group 2 patients. High flow oxygen therapy, CPAP and noninvasive mechanical ventilation failed to correct ARF in 14 patients which necessitated starting invasive ventilation.

Thus, development of ARF in Group 2 patients is probably associated with progressive alveolar infiltration, atelectasis of lung tissue, increased dead space and pulmonary shunting [10, 28].

The correction of intrapulmonary blood shunting requires both increased pressure in the respiratory system to open the alveoli and prevent their closure, and improved pulmonary blood flow [28, 29]. Invasive ventilation fully affects only respiratory component of shunt formation [28,30]. Perhaps, this can explain the failure of mechanical ventilation in most patients in Group 2 (10 out of 14 patients died).

Tissue desaturation is known to be caused by arterial hypoxemia, microcirculatory disorders, RBC and hemoglobin damage, and peripheral vascular thrombosis [18–20].

Group 1 patients were found to have no impaired tissue perfusion based on capillary refill time measurement. This technique, though, has low reliability in assessing microcirculatory disorders, therefore, abnormal oxygen saturation can be due to arterial hypoxemia. In 13 patients of Group 2, the capillary refill time was prolonged which suggests that reduced oxygen saturation could be caused both by severe arterial hypoxemia and microcirculatory and tissue perfusion disorders associated with hypercapnia, acidosis, and microvascular thrombosis [29, 31].

At the same time, oxygen saturation in 6 patients from Group 2 was the same as in Group 1 patients. However, a difference in RR was observed. In Group 1, the RR was below 25 per minute, while in Group 2, it exceeded 30 per minute. Such difference can probably be explained by hypercapnia and acidosis in Group 2 patients. Thus, we can assume that SpO_2 is highly informative in clinical assessment of hypoxia severity, but RR is more important when assessing the severity of ARF in spontaneously breathing patients.

Thus, some patients with severe COVID-19 develop so-called «silent hypoxia», which presents with tissue desaturation but without severe respiratory signs and symptoms such as tachypnea, forced breathing, impaired consciousness. «Silent hypoxia» is essentially different from severe ARF. Our data suggest that patients with «silent hypoxia» contrary to those with severe ARF are characterized by younger age, less severe lung damage and disease severity, as well as moderate arterial hypoxemia, which is not accompanied by hypercapnia, acidosis, and tissue hypoxia. «Silent hypoxia» or, more properly, hypoxemia without tissue hypoxia,

рапия, СРАР и НИВЛ в 14 случаях также оказалось недостаточно для коррекции ОДН, и возникла необходимость в переводе на ИВЛ.

Таким образом, развитие ОДН у пациентов 2-й группы, вероятно, связано с прогрессированием альвеолярной инфильтрации, ателектазированием легочной ткани, увеличением мертвого пространства и легочного шунта [10, 28].

Для коррекции внутрилегочного шунтирования крови необходимо как увеличение давления в дыхательной системе для открытия альвеол и профилактики их закрытия, так и улучшение легочного кровотока [28, 29]. Инвазивная ИВЛ позволяет в относительно полной мере влиять только на респираторный компонент формирования шунта [28, 30]. Возможно, этим фактом может быть объяснена безуспешность проведения ИВЛ у большинства пациентов во 2-й группе (у 10 из 14 летальный исход).

Как известно, тканевая десатурация может быть вызвана артериальной гипоксемией, нарушениями микроциркуляции, повреждением эритроцитов и гемоглобина, сосудистым периферическим тромбозом [18–20].

У пациентов 1-й группы посредством определения симптома «белого пятна» нарушений тканевой перфузии не выявили. Учитывая невысокую информативность этого метода для оценки нарушений микроциркуляции, можно считать, что изменения транскutánной сатурации были связаны с развитием артериальной гипоксемии. У 13 пациентов 2-й группы симптом «белого пятна» был положительным, а, следовательно, снижение транскutánной сатурации могло быть обусловлено не только выраженной артериальной гипоксемией, но и нарушениями микроциркуляции и тканевой перфузии, связанными с гиперкапнией, ацидозом, микротромбозами [29, 31].

Вместе с тем, у 6 пациентов во 2-й группе значения транскutánной сатурации совпадали со значениями этого показателя у пациентов в 1-й группе, но при этом отмечали различие по ЧД. В 1-й группе ЧД была не более 25 в минуту, а во 2-й группе — более 30. Такое различие можно объяснить, по всей видимости, наличием гиперкапнии и ацидоза у пациентов во 2-й группе. Таким образом, можно считать, что в клинической оценке тяжести гипоксии показатель SpO_2 — весьма информативен, но для оценки выраженности ОДН у спонтанно-дышащих пациентов в большей степени важно значение ЧД.

Таким образом, у некоторых пациентов с тяжелым течением COVID-19 развивается, так называемая, «тихая» гипоксия, которая проявляется развитием тканевой десатурации, но при этом нет ярко выраженных симптомов дыхательных расстройств в виде тахипноэ,

despite significant desaturation, does not require initiating mechanical ventilation, and can be corrected by prone positioning and oxygen therapy. Further research is required to reveal the main mechanisms of hypoxemia and hypercapnia development in «silent hypoxia» and severe ARF.

Conclusion

In patients with COVID-19, two clinical phenotypes of hypoxia can be distinguished. The first pattern is characterized by decreased SpO_2 (80–93%) and lack of tachypnoea (defined as RR >25 per minute) which indicates moderate arterial hypoxemia without tissue hypoxia and acidosis («silent hypoxia»). It is typical for younger patients and is associated with less lung lesions and lower disease severity than in patients with severe ARF. Hypoxemia can be corrected by prone positioning and oxygen therapy and does not require initiating mechanical ventilation. The second pattern of hypoxia is characterized by significant arterial hypoxemia and hypercapnia with tissue hypoxia and acidosis. Noninvasive or invasive mechanical ventilation is required for its correction.

форсированного дыхания, нарушения сознания. «Тихая гипоксия» имеет существенные отличия от выраженной ОДН. Полученные данные позволяют утверждать о том, что для пациентов с «тихой гипоксией» в сравнении с пациентами с выраженной ОДН, характерны более молодой возраст, меньшая выраженность повреждения легких и тяжесть состояния, а также умеренная артериальная гипоксемия, которая не сопровождается развитием гиперкапнии, ацидоза и гипоксии тканей. «Тихая гипоксия», или правильнее сказать — гипоксемия без гипоксии тканей, несмотря на значительную десатурацию не требует перевода на ИВЛ, а корригируется prone-позицией и кислородотерапией. Для раскрытия преимущественных механизмов развития гипоксемии и гиперкапнии при «тихой гипоксии» и выраженной ОДН необходимо продолжение исследований.

Заклучение

У пациентов с COVID-19 целесообразно выделение двух клинических вариантов гипоксии. Первый вариант характеризуется снижением значения SpO_2 от 80 до 93%, отсутствием тахипноэ более 25 в минуту и свидетельствует об умеренной артериальной гипоксемии без развития гипоксии тканей и ацидоза (гипоксия). Она характерна для пациентов более молодого возраста, ассоциирована с меньшей степенью повреждения легких и тяжестью состояния, чем у пациентов с выраженной

ОДН. Гипоксемия корригируется про-позицией и кислородотерапией, и не требует перевода на ИВЛ. Второй вариант гипоксии характеризуется развитием значительной артериальной

гипоксемии и гиперкапнии с развитием гипоксии тканей и ацидоза. Для ее коррекции требуется применение неинвазивной или инвазивной ИВЛ.

Литература

1. Grasselli G., Pesenti A., Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. DOI: 10.1001/jama.2020.4031 PMID: 32167538 [published online March 13, 2020]. *JAMA*.
2. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. DOI: 10.1001/jama.2020.2648 PMID: 32091533 [published online February 24, 2020]. *JAMA*.
3. Zhu N., Zhang D., Wang W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382 (8): 727–733. PMID: 31978945 PMCID: PMC7092803 DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
4. Tian S., Hu W., Niu L., Liu H., Xu H., Xiao S.-Y. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2020; 15 (5): 700–704. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
5. Xu Z., Shi L., Wang Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20)30076-X.
6. Xie J., C.N., F.Zh., Singh P., Gao W., Li G., Kara T., Virend K.S. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020; 95 (6): 1138–1147. Published online 2020 Apr 11. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.04.006
7. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323: 1061–1069. PMID: 32031570 PMCID: PMC7042881 DOI: 10.1001/jama.2020.1585
8. Ottestad W., Seim M., Mæhlen J.O. COVID-19 with silent hypoxemia. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2020; 140 (7). PMID: 32378842 DOI: 10.4045/tidsskr.20.0299
9. Couzin-Frankel J. The Mystery of the Pandemic's 'Happy Hypoxia'. *Science*. 2020; 368 (6490): 455–456. PMID: 32355007 DOI: 10.1126/science.368.6490.455
10. Caputo N.D., Reuben J., Strayer R.J., Levitan R. Early Self-Prone in Awake, Non-intubated Patients in the Emergency Department: A Single ED's Experience During the COVID-19 Pandemic. *Acad Emerg Med*. 2020; 27 (5): 375–378. PMID: 32320506 PMCID: PMC7264594 DOI: 10.1111/acem.13994
11. Ottestad W., Søvik S. COVID-19 patients with respiratory failure: what can we learn from aviation medicine? *Br J Anaesthesia*. April 2020; 125 (3): e280–e281. DOI: 10.1016/j.bja.2020.04.012.
12. Matthay M.A., Zemans R.L., Zimmerman G.A., Arabi Y.M., Beitler J.R., Mercat A., Herridge M., Randolph A.G., Calfee C.S. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5 (1): 18. PMID: 30872586. PMCID: PMC6709677. DOI: 10.1038/s41572-019-0069-0
13. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M., Busana M., Rossi S., Chiumello D. Covid-19 does not lead to a «typical» acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201 (10): 1299–1300. PMID: 32228035. PMCID: PMC7233352. DOI: 10.1164/rccm.202003-0817LE
14. Fauci A.S., Lane H.C., Redfield R.R. Covid-19 — navigating the uncharted. *N Engl J Med* 2020; 382 (13): 1268–1269. PMID: 32109011. PMCID: PMC7121221. DOI: 10.1056/NEJMe2002387
15. Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020; 382: 727–734. PMID: 32291463. PMCID: PMC7154064. DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2
16. Martin J.T., Franco L., Amal J. Why COVID-19 Silent Hypoxemia is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202 (3): 356–360. PMID: 32539537. PMCID: PMC7397783. DOI: 10.1164/rccm.202006-2157CP. Online ahead of print.
17. Wilkerson R.G., Jason D.A., Nirav G.S., Brown R. Silent hypoxia: A harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19 *Am J Emerg Med*; 2020 Oct; 38 (10): 2243.e5-2243.e6. PMID: 32471783. PMCID: PMC7243756. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.044. Online ahead of print.
18. Мороз В.В., Черныш А.М., Козлова Е.К. Коронавирус SARS-CoV-2: гипотезы влияния на кровеносную систему, перспективы использования перфторуглеродной эмульсии, возможности биофизических методов исследования. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (3): 4–13. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-1
19. Нарделли П., Ландони Д. COVID-19-ассоциированный тромбоз-воспалительный статус: гипотеза MicroCLOTS и ее перспективы. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (3): 14–15. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-2
20. Wilcox S.R. Management of Respiratory Failure Due to covid-19. *BMJ*. 2020; 369: m1786. PMID: 32366375. DOI: 10.1136/bmj.m1786
21. Ding L., Wang L., Ma W. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care* 2020; 24: 28. PMID: 32000806. PMCID: PMC6993481. DOI: 10.1186/s13054-020-2738-5

References

1. Grasselli G., Pesenti A., Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. DOI: 10.1001/jama.2020.4031 PMID: 32167538 [published online March 13, 2020]. *JAMA*.
2. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. DOI: 10.1001/jama.2020.2648 PMID: 32091533 [published online February 24, 2020]. *JAMA*.
3. Zhu N., Zhang D., Wang W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382 (8): 727–733. PMID: 31978945. PMCID: PMC7092803. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
4. Tian S., Hu W., Niu L., Liu H., Xu H., Xiao S.-Y. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2020; 15 (5): 700–704. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
5. Xu Z., Shi L., Wang Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20)30076-X.
6. Xie J., C.N., F.Zh., Singh P., Gao W., Li G., Kara T., Virend K.S. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020; 95 (6): 1138–1147. Published online 2020 Apr 11. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.04.006
7. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323: 1061–1069. PMID: 32031570. PMCID: PMC7042881. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
8. Ottestad W., Seim M., Mæhlen J.O. COVID-19 with silent hypoxemia. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2020; 140 (7). PMID: 32378842. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0299
9. Couzin-Frankel J. The Mystery of the Pandemic's 'Happy Hypoxia'. *Science*. 2020; 368 (6490): 455–456. PMID: 32355007. DOI: 10.1126/science.368.6490.455
10. Caputo N.D., Reuben J., Strayer R.J., Levitan R. Early Self-Prone in Awake, Non-intubated Patients in the Emergency Department: A Single ED's Experience During the COVID-19 Pandemic. *Acad Emerg Med*. 2020; 27 (5): 375–378. PMID: 32320506. PMCID: PMC7264594. DOI: 10.1111/acem.13994
11. Ottestad W., Søvik S. COVID-19 patients with respiratory failure: what can we learn from aviation medicine? *Br J Anaesthesia*. April 2020; 125 (3): e280–e281. DOI: 10.1016/j.bja.2020.04.012.
12. Matthay M.A., Zemans R.L., Zimmerman G.A., Arabi Y.M., Beitler J.R., Mercat A., Herridge M., Randolph A.G., Calfee C.S. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5 (1): 18. PMID: 30872586. PMCID: PMC6709677. DOI: 10.1038/s41572-019-0069-0
13. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M., Busana M., Rossi S., Chiumello D. Covid-19 does not lead to a «typical» acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201 (10): 1299–1300. PMID: 32228035. PMCID: PMC7233352. DOI: 10.1164/rccm.202003-0817LE
14. Fauci A.S., Lane H.C., Redfield R.R. Covid-19 — navigating the uncharted. *N Engl J Med* 2020; 382 (13): 1268–1269. PMID: 32109011. PMCID: PMC7121221. DOI: 10.1056/NEJMe2002387
15. Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020; 382: 727–734. PMID: 32291463. PMCID: PMC7154064. DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2
16. Martin J.T., Franco L., Amal J. Why COVID-19 Silent Hypoxemia is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202 (3): 356–360. PMID: 32539537. PMCID: PMC7397783. DOI: 10.1164/rccm.202006-2157CP. Online ahead of print.
17. Wilkerson R.G., Jason D.A., Nirav G.S., Brown R. Silent hypoxia: A harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19 *Am J Emerg Med*; 2020 Oct; 38 (10): 2243.e5-2243.e6. PMID: 32471783. PMCID: PMC7243756. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.044. Online ahead of print.
18. Moroz V.V., Chernysh A.M., Kozlova E.K. Coronavirus SARS-CoV-2: Hypotheses of Impact on the Circulatory System, Prospects for the Use of Perfluorocarbon Emulsion, and Feasibility of Biophysical Research Methods. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2020; 16 (3): 4–13. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-1
19. Nardelli P., Landoni G. COVID-19-Related Thromboinflammatory Status: MicroCLOTS and Beyond (Editorial). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2020; 16 (3): 14–15. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-2
20. Wilcox S.R. Management of Respiratory Failure Due to covid-19. *BMJ*. 2020; 369: m1786. PMID: 32366375 DOI: 10.1136/bmj.m1786
21. Ding L., Wang L., Ma W. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care* 2020; 24: 28. PMID: 32000806. PMCID: PMC6993481. DOI: 10.1186/s13054-020-2738-5

22. Radanovich D., Rizzi M., Pini S., Saad M., Chiumello D.A., Santus P. Helmet CPAP to Treat Acute Hypoxemic Respiratory Failure in Patients with COVID-19: A Management Strategy Proposal. *J Clin Med.* 2020; 9 (4): 1191. PMID: 32331217. PMCID: PMC7230457. DOI: 10.3390/jcm9041191
23. Lindahl S.G.E. Using the prone position could help to combat the development of fast hypoxia in some patients with COVID-19. *Acta Paediatr.* 2020; 109 (8): 1539–1544. PMID: 32484966. PMCID: PMC7301016. DOI: 10.1111/apa.15382
24. Ziehr D.R., Alladina J., Petri C.R., Maley J.H., Moskowitz A., Medoff B.D., Hibbert K.A., Thompson B.T., Hardin C.C. Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 PMID: 32348678. PMCID: PMC7301734. DOI: 10.1164/rccm.202004-1163LE
25. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, Версия 7 (03.06.2020). www.static-0.rosminzdrav.ru.
26. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)/ www.esicm.org
27. Клинические рекомендации по лечению ОРДС Федерации анестезиологов-реаниматологов России, 05.05.2020.
28. Военнов О.В., Загреков В.И., Бояринов Г.А., Гераскин В.А., Бояринова Л.В. Механизмы развития легочного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (обзор литературы). *Медицинский альманах.* 2020; 3: 15–26.
29. Ruggeri A., Peccatori J., D'Angelo A., De Cobelli F., Rovere-Querini P., Tresoldi M., Dagna L., Zangrillo A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020; 22 (2): 95–97. PMID: 32294809
30. Marini J.J., Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA* 2020; 323 (22): 2329–2330. PMID: 32329799. DOI: 10.1001/jama.2020.6825
31. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., Cerruti L., Tiberio I., Campello E., Navalesi P., Simioni P. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost* 2020; 120 (6): 998–1000. DOI: 10.1055/s-0040-1710018
22. Radanovich D., Rizzi M., Pini S., Saad M., Chiumello D.A., Santus P. Helmet CPAP to Treat Acute Hypoxemic Respiratory Failure in Patients with COVID-19: A Management Strategy Proposal. *J Clin Med.* 2020; 9 (4): 1191. PMID: 32331217. PMCID: PMC7230457. DOI: 10.3390/jcm9041191
23. Lindahl S.G.E. Using the prone position could help to combat the development of fast hypoxia in some patients with COVID-19. *Acta Paediatr.* 2020; 109 (8): 1539–1544. PMID: 32484966. PMCID: PMC7301016. DOI: 10.1111/apa.15382
24. Ziehr D.R., Alladina J., Petri C.R., Maley J.H., Moskowitz A., Medoff B.D., Hibbert K.A., Thompson B.T., Hardin C.C. Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 PMID: 32348678. PMCID: PMC7301734. DOI: 10.1164/rccm.202004-1163LE
25. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation, Version 7 (03.06.2020)/ www.static-0.rosminzdrav.ru [In Russ.]
26. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)/ www.esicm.org
27. Clinical recommendations for the treatment of ARDS of the Federation of anesthesiologists and reanimatologists of Russia, 05.05.2020/www.far.org.ru [In Russ.]
28. Voennov O.V., Zagrekov V.I., Boyarinov G.A., Geraskin V.A., Boyarinova L.V. Mechanisms of lung injury development in patients with new coronavirus infection (literature review). *Meditsinskiy al'manakh.* 2020; 3: 15–26 [In Russ.]
29. Ruggeri A., Peccatori J., D'Angelo A., De Cobelli F., Rovere-Querini P., Tresoldi M., Dagna L., Zangrillo A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020; 22 (2): 95–97. PMID: 32294809
30. Marini J.J., Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA* 2020; 323 (22): 2329–2330. PMID: 32329799. DOI: 10.1001/jama.2020.6825
31. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., Cerruti L., Tiberio I., Campello E., Navalesi P., Simioni P. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost* 2020; 120 (6): 998–1000 DOI: 10.1055/s-0040-1710018.

Поступила 12.08.20

Received 12.08.20

Аортокоронарное шунтирование у пациента с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (клиническое наблюдение)

А. Амендола¹, Дж. Патерностер^{2*}, С. П. Паскале¹, Р. Нуккорини¹, М. Д'Амора²,
Дж. Питтелла², Р. Д'Асколи², Ф. Престипино², Дж. Луци², М. Пиццутти¹

¹ Центр гематологии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток,
Италия, 85100, г. Потенца, ул. Виа Потито Петроне

² Областная больница Сан Карло, Потенца, Отделение сердечной хирургии
и сердечно-сосудистой интенсивной терапии,
Италия, 85100, г. Потенца, ул. Виа Потито Петроне

Coronary Artery By-Pass Grafting in Patient With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (Case Report)

Angela Amendola¹, Gianluca Paternoster^{2*}, Sara Pasquina Pascale¹, Roberta Nuccorini¹,
Mauro D'Amora², Giuseppe Pittella², Riccardo D'Ascoli², Filippo Prestipino²,
Giampaolo Luzi², Michele Pizzuti¹

¹ Hematology and HSC Transplant Center,
Via Potito Pptrone, 85100 Potenza, Italy

² Department of Cardiac Surgery and Cardiovascular Intensive Care Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo,
Via Potito Pptrone, 85100 Potenza, Italy

Для цитирования: А. Амендола, Дж. Патерностер, С. П. Паскале, Р. Нуккорини, М. Д'Амора, Д. Питтелла, Р. Д'Асколи, Ф. Престипино, Дж. Луци, М. Пиццутти. Аорто-коронарное шунтирование у пациента с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (2): 27–36. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-27-36> [На русск. и англ.]

For citation: Angela Amendola, Gianluca Paternoster, Sara Pasquina Pascale, Roberta Nuccorini, Mauro D'Amora, Giuseppe Pittella, Riccardo D'Ascoli, Filippo Prestipino, Giampaolo Luzi, Michele Pizzuti. Coronary Artery By-Pass Grafting in Patient With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (Case Report). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (2): 27–36. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-27-36> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — клональное заболевание гемопоэтических стволовых клеток, которое проявляется гемолитической анемией, тромбозами и недостаточностью функции костного мозга. Пациент мужского пола 51 года с ПНГ в анамнезе, по поводу которой он получал лечение экулизумабом, поступил в больницу с жалобами на острую боль в грудной клетке и одышку. Поставили диагноз трехсосудистого поражения коронарного русла, по поводу чего запланировали проведение аортокоронарного шунтирования. Для того, чтобы избежать развития как тромбоза, так и кровотечения, в данном сложном клиническом случае, решили провести пациенту тромбоэластографическое исследование и использовать параметр R в качестве целевого при проведении антикоагулянтной терапии. При поддержании значений данного параметра в рамках 11–14 сек можно достичь оптимального баланса между риском тромбоза и кровотечения. Кроме того, во время оперативного вмешательства не наблюдали острого гемолиза, а для уменьшения риска развития внутрисосудистого гемолиза дополнительно назначили экулизумаб.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия; экулизумаб; тромбоэластограмма

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Summary

Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is a clonal haematopoietic stem cell disease that presents with haemolytic anaemia, thrombosis and bone marrow failure. We report a case of a 51-year-old male with a history of PNH in treatment with Eculizumab admitted to our Hospital for acute chest pain and dyspnoea. The diagnosis was a triple vessel disease and patient was scheduled for coronary artery bypass grafting surgery. To balance the risk between thrombosis and bleeding in this particular clinical setting, we decided to use

Адрес для корреспонденции:

*Джанлука Патерностер
E-mail: paternostergianluca@gmail.com

Correspondence to:

*Gianluca Paternoster
E-mail: paternostergianluca@gmail.com

thromboelastography (TEG) as point of care solution and we used the R parameter as the target of our anticoagulant therapy. The R parameter between 11 and 14 sec can be used as a target value to balance the risk; in addition, there was no evidence of acute hemolysis during the surgery and supplemental dose of Eculizumab was administered in order to minimize any potential exacerbation of intravascular hemolysis.

Keywords: *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria; eculizumab; thromboelastogram*

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-2-27-36

Введение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — заболевание, обусловленное клональным нарушением гемопоэтических стволовых клеток, которое проявляется гемолитической анемией, тромбозами и недостаточностью костного мозга. Заболевание вызывается соматическими мутациями гена PIGA, сцепленного с X-хромосомой и отвечающего за биосинтез гликозилфосфатидилинозитольных (ГФИ) якорных белков. При возникновении указанной мутации развивается дефицит ГФИ якорных белков (в частности, CD55 и CD59), являющихся ингибиторами комплемента [1].

Снижение содержания CD55 и CD59 способствует повышенной склонности эритроцитов к внутрисосудистому гемолизу, что может привести к развитию тромбозов, сопровождающихся повышением риска осложнений и летального исхода.

Клинический диагноз ПНГ подтверждается отсутствием или резким уменьшением числа ГФИ якорных белков в периферической крови с помощью проточной цитометрии [1–3].

ПНГ может развиваться как самостоятельное заболевание и в качестве осложнения других первичных заболеваний костного мозга, например, приобретенной апластической анемии или миелодиспластического синдрома.

Среди стратегий лечения заболевания наиболее перспективная — блокада терминального комплекса активации комплемента с помощью гуманизированного моноклонального антитела экулизумаба, высокоэффективного и единственного официально утвержденного целевого препарата для лечения ПНГ [4].

Применение препарата сопровождается блокадой внутрисосудистого гемолиза, снижением тромботических осложнений [5–7] и улучшением выживаемости и качества жизни больных ПНГ.

У пациентов, получающих экулизумаб, которым проводят хирургическое вмешательство, важно следить за проявлениями заболевания сразу после проведения операции, поскольку на фоне многих факторов (переливание крови, применение препаратов для ане-

Introduction

Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is a clonal haematopoietic stem cell (HSC) disease that presents with haemolytic anaemia, thrombosis and bone marrow failure. PNH is caused by somatic mutations in PIGA, an X-linked gene responsible for the biosynthesis of glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchors; PIGA mutations leads to a deficiency of GPI-anchored proteins, such as CD55 and CD59, which are both complement inhibitors [1].

The loss of CD55 and CD59 renders PNH erythrocytes susceptible to intravascular haemolysis which can lead to thrombosis, associated with increased morbidity and mortality.

Clinical diagnosis of PNH should be confirmed by detecting the absence or severe deficiency of GPI anchors with peripheral blood cell flow cytometry analysis [1–3].

PNH can arise de novo or evolve from other primary bone marrow disorders, such as acquired aplastic anaemia or myelodysplastic syndrome.

Therapeutic strategies include terminal complement blockade. Eculizumab, a humanized monoclonal antibody complement inhibitor, is highly effective and remains the only approved therapy for PNH [4].

Treatment can lead to resolution of intravascular haemolysis, reduction in thrombosis rate [5–7] and improved survival and quality of life in PNH patients.

In a patient receiving Eculizumab and undergoing a surgical procedure, it is important to monitor the disease manifestations soon after the procedure, because there are many factors that could lead to complement activation and disease manifestations such as transfusions, anesthetics and other concomitant drugs, inflammation or immune reaction due to infection. Moreover, supplemental dose of Eculizumab is sometimes required for additional support [8, 9].

A literature search via Pubmed revealed several case reports describing Eculizumab use in patients with PNH undergoing surgery including only one case of cardiopulmonary bypass [10]. We also identified two publications in which patients receiving Eculizumab treatment underwent extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy [11, 12].

стезии и других средств, воспалительные или иммунные реакции в ответ на инфекцию) у них могут развиваться активация комплемента и обострение ПНГ. Более того, для дополнительного обеспечения безопасности пациента иногда требуется дополнительное введение экулизумаба [8, 9].

Поиск в Pubmed выявил лишь несколько сообщений о случаях проведения хирургических вмешательств у пациентов с ПНГ, получающих экулизумаб, в том числе одно описание операции с использованием экстракорпорального кровообращения [10]. Также мы обнаружили 2 публикации, в которых пациенты, получающие экулизумаб, проходили лечение с помощью экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [11, 12].

Клиническое наблюдение

Мужчина 51 года с ПНГ, по поводу которой он получал экулизумаб внутривенно (в/в) в дозе 900 мг 1 раз в 2 недели, поступил в нашу больницу с жалобами на острые боли в грудной клетке и одышку при физической нагрузке, развившиеся за 3 дня до госпитализации. ЭКГ при поступлении была в норме, уровень тропонина I — повышен (292 нг/л).

У пациента также имелись дислипидемия, ХОБЛ, выраженное ожирение (ИМТ 36,73, вес 100 кг, рост 165 см) и артериальная гипертензия.

По данным коронароангиографии выявили трехсосудистое поражение (гемодинамически значимое сужение просвета левой главной, правой и огибающей коронарных артерий). На трансторакальной эхокардиографии обнаружили сохранную глобальную сократительную функцию ЛЖ (фракция выброса ЛЖ 55%), гипертрофию ЛЖ, гипокинез межжелудочковой перегородки и базальных отделов ЛЖ, а также небольшую митральную регургитацию.

По данным ультразвукового исследования сонных артерий патологии не выявили.

Пациенту запланировали проведение аортокоронарного шунтирования.

Перед хирургическим вмешательством и после него пациенту провели общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и подсчетом числа ретикулоцитов, исследование уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гаптоглобина и общего билирубина с определением фракций. Результаты лабораторных исследований приведены в таблице.

Кроме того, провели проточную цитометрию для оценки объема ПНГ-клона в гранулоцитах, моноцитах и эритроцитах из пробы периферической крови с добавлением ЭДТА (рис. 1).

Хирургическое вмешательство. Аортокоронарное шунтирование — стандартная хирурги-

Case background

A 51-year-old male with a history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria on 900 mg of Eculizumab administered via intravenous infusion every 14 days, was admitted to our hospital for acute chest pain and dyspnea on exertion which started three days before hospitalization, a normal ECG and increased cardiac troponin I (292 ng/L).

The patient also suffered from dyslipidaemia, COPD, severe obesity (BMI 36.73, with weight 100 kg and height 165 cm), and hypertension.

Angiogram showed a triple vessel disease (lesions in the left main coronary, right coronary and circumflex arteries) Transthoracic echocardiography demonstrated a preserved LV global systolic function (EF 55%), LV hypertrophy, and septum and basal hypokinesis. As well as minor mitral regurgitation.

No abnormalities on carotid ultrasound were revealed.

The patient was scheduled for coronary artery bypass grafting surgery.

Before and after the surgery, blood tests such as complete blood count, reticulocyte count, lactate dehydrogenase (LDH), haptoglobin level, total and fractionated bilirubin were performed, their results are shown in table.

Moreover, the assessment of the PNH clone size in granulocytes, monocytes, and red blood cells was done by flow cytometry using peripheral blood sample collected in EDTA as shown in fig. 1.

Surgical technique. Coronary artery bypass grafting (CABG) is the standard surgical technique used to treat multi-vessel coronary artery disease, supported by international guidelines (Class 1, Level A) [13-14]. In the described case, after the skin incision, chest was opened via longitudinal full median sternotomy, retrosternal tissue and pericardium were opened and heart was exposed with the origin of aorta and pulmonary artery. An asymmetric sternal retractor provided elevation of the left hemi-sternum during the harvesting of the mammary artery in skeletonized way. The same procedure was utilized for right mammary artery harvesting [15]. Simultaneously another surgeon identified the left great saphenous vein. Incision was started one centimetre above and laterally to the medial malleolus and the vein was cleared from the adventitia and connective tissue. After systemic heparinization a standard arterial cannula 20 Fr (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) and a two-stage atrial venous cannula 28–36 Fr (Medtronic, Minneapolis, MN) were inserted respectively in ascending aorta and right atrium. Cardiopulmonary bypass was established with roller pump (Jostra HL 20, Austin TX) and membrane oxygenator (Inspire 6F, Livanova/ Sorin Group USA, Arvada CO). Aortic cross-clamp was positioned in distal ascending

Результаты анализа крови и время введения экулизумаба.

Patient's blood test results and Eculizumab dose.

Parameters	Prior to surgery	Day of surgery	Post 1 day	Post 7 days	Post 14 days
Eculizumab dose, mg	—	900	—	—	900
Hemoglobin, g/dl	12.8	9.6	11	9.1	9.7
LDH, U/L	449	491	570	1589	408
Reticulocytes, ×1000	2	5.17	5.58	3.69	5.96
Haptoglobin, g/L	0.1	0.1	0.4	1.5	2.5
Bilirubin, total/direct, mg/dl	1/0.10	1.5/0.20	1.5/0.20	1.7/0.40	1.8/0.40

Примечание. LDH — ЛДГ; total/direct — общий/прямой; prior to surgery — до операции; day of surgery — день операции; post 1/7/14 days — дней после операции.

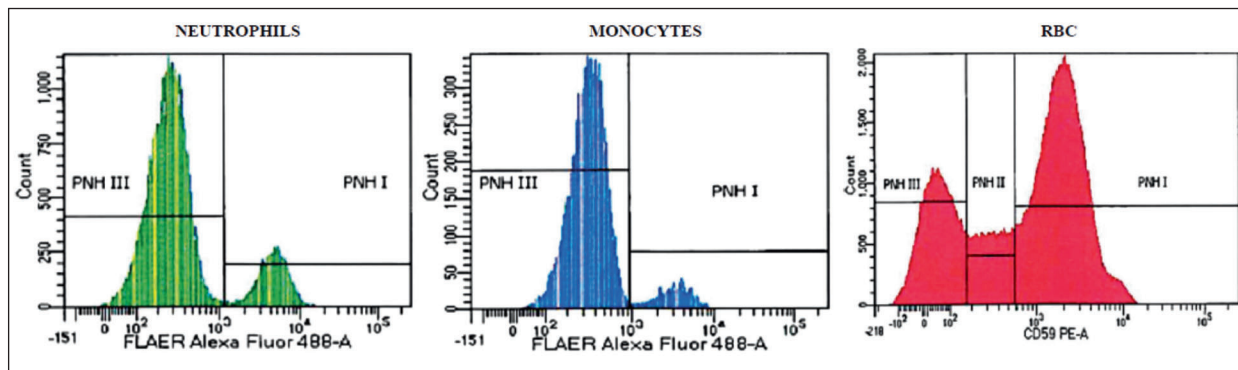


Рис. 1. Исследование размера ПНГ-клона в популяциях нейтрофилов, моноцитов и эритроцитов с помощью проточной цитометрии.

Fig. 1. Flow cytometry assessment of the PNH clone size in neutrophils, monocytes and red cell populations.

Примечание. Count — число; RBC — эритроциты.

ческая процедура, которую применяют для лечения мультисосудистого атеросклеротического поражения коронарных сосудов, эффективность которой подтверждена доказательными данными (Класс I, уровень доказанности A) [13–14]. В данном случае после разреза кожи грудную клетку открыли с помощью продольной полной срединной стернотомии, затем рассекли ретростернальные ткани и перикард для получения доступа к сердцу и месту отхождения аорты и легочной артерии. С помощью асимметричного стернального ретрактора левую половину грудной подняли, провели выделение левой внутренней грудной артерии по методике «скелетирования». По той же методике выделили правую внутреннюю грудную артерию [15]. В то же время другой хирург обнажил левую большую подкожную вену бедра и начал разрез на 1 см выше и латерально от медиальной лодыжки. Вену выделили из адвентиционной оболочки и окружающей соединительной ткани. После применения гепарина стандартную артериальную канюлю размером 20 Fr (Edwards Lifesciences, Ирвин, США) и двухступенчатую предсердную венозную канюлю размером 28–36 Fr (Medtronic, Миннеаполис, США) ввели в восходящую аорту и правое предсердие, соответственно. Экстракорпоральное кровообращение осуществляли с помощью аппарата Jostra HL 20 (США) и мембранного оксигенатора Inspire 6F (Livanova/ Sorin Group, США).

aorta; myocardial protection was obtained through intermittent antegrade blood cardioplegia in proximal ascending aorta [16]. CABG between saphenous vein and right coronary artery was performed with a continuous 7–0 polypropylene suture; subsequently the vein graft was attached to aorta with a continuous 6–0 polypropylene suture. *In situ* left internal mammary artery was grafted to the obtuse marginal coronary artery with a continuous 8–0 polypropylene suture and *in situ* right internal mammary artery was grafted to the left anterior descending coronary artery with a continuous 8–0 polypropylene suture [17]. Cross clamp was removed, and the patient was gradually weaned from cardiopulmonary bypass. Venous and arterial cannulas were removed and protamine was administered. After achieving haemostasis through electrocautery, sternum was closed in a standard fashion using stainless steel wires. Wound closure was completed with metal clips.

Anaesthesiological management. According to hematologist advice, the patient was empirically treated with fluconazol and piperacillin/tazobactam at prophylactic dose.

Because the increased risk of thrombosis the patient was treated with calcium heparin 12500 IU/24h, subcutaneously, with the last administration 12h before the surgery.

In the operating room patient was premedicated with midazolam 2 mg i.v. and fentanyl 50 mcg

На дистальную часть восходящей аорты наложили поперечный аортальный зажим, защиту миокарда осуществляли с помощью антеградной прерывистой кровяной кардиopleгии через проксимальный отдел восходящей аорты [16]. Фиксацию соединения между подкожной веной и правой коронарной артерией проводили с помощью непрерывного шва полипропиленовой нитью 7/0. Венозный имплантат затем фиксировали к аорте с помощью непрерывного шва полипропиленовой нитью 6/0. Левую внутреннюю грудную артерию фиксировали *in situ* к артерии тупого края с помощью непрерывного полипропиленового шва 8/0, аналогичную артерию с правой стороны фиксировали *in situ* к левой передней нисходящей коронарной артерии с помощью такого же шва [17]. Поперечный зажим сняли, пациента постепенно отключили с ЭКК. Венозные и артериальные канюли удалили, ввели протамин сульфат. После достижения гемостаза с помощью электрокаутеризации части грудины соединили стандартным способом с помощью проволоки из нержавеющей стали. Закрытие операционной раны завершили с помощью металлических скоб.

Анестезиологическое пособие. По рекомендации гематолога, пациенту с целью профилактики назначили флуконазол и пиперацillin/тазобактам.

Вследствие повышенного риска тромбоза пациенту также вводили гепарин 12500 МЕ/24 ч подкожно (последний раз за 12 ч до операции).

В операционной пациенту провели премедикацию мидазоламом (2 мг в/в) и фентанилом (50 мкг в/в). Дефицит антитромбина (уровень активности 67%) корригировали с помощью назначения данного вещества в дозе 1000 МЕ в/в.

В соответствии со стандартными показаниями к проведению кардиохирургического мониторинга проводили мониторинг, который включал ЭКГ, измерение SpO₂, температуры тела и мочевого пузыря, инвазивное определение АД и трансэзофагеальную эхоКГ.

Общую анестезию проводили с помощью фентанила в дозе 200 мкг, пропофола с целевым уровнем в плазме 3,5 мкг/мл в течение 3 минут, рокурония бромида в дозе 70 мг с последующей интубацией пациента.

Анестезию поддерживали с помощью пропофола до целевого уровня в плазме 3 мкг/мл, фентанила в дозе 1 мкг/кг/30 мин до проведения экстракорпорального кровообращения (ЭКК), периодического введения цисатракурия безилата. Также вводили севофлуран в концентрации 0,9% в связи с его протективным эффектом при ишемии-реперфузии.

В соответствии с принципами мониторинга системы гемостаза для поддержания активированного времени свертывания на уровне

i.v. Antithrombin deficiency (activity level 67%) was corrected by the administration of 1000 IU i.v.

Standard monitoring was performed according to standard monitoring indications in cardiac surgery and included ECG, SpO₂, body and bladder temperature measurement, invasive blood pressure, and transesophageal echocardiography.

General anesthesia was induced with fentanyl 200 mcg, propofol TCI with 3.5 mcg/ml plasma target in 3 minutes, rocuronium 70 mg, and followed by tracheal intubation.

Anesthesia was maintained using propofol TCI 3 mcg/ml plasma target, fentanyl 1mcg//kg/30 minutes till CPB, intermittent administration of cisatracurium. Sevoflurane was administered at 0.9% because of its protective preconditioning effect in ischemia-reperfusion. Total amount of fentanyl was 900 mcg.

By HMS guidance, 24000 IU of heparin was administered to maintain an activated clotting time greater than 480 seconds (498 s) during the CPB.

Total CPB time was 78 minutes, with 50 minutes of aortic cross clamping. Cold blood cardioplegia was administered at 0–20–40 minutes from aortic clamp.

Weaning from CPB required noradrenaline 0.05 mcg/kg/min to restore MAP>65 mm Hg, under HMS, protamine sulphate 350 mg i.v. was administered to get a clotting time of 119 seconds.

Twenty minutes after administration of protamine sulphate, with intraoperative clinical evidence of bleeding, a thromboelastography (TEG) was performed which showed a prolonged clotting time (R value) in CK track (13.9 min with 4.6–9.1 min reference) and in CKH track, with heparinase (10.2 min with 4.3–8.3min reference); after that the prothrombin complex concentrate was administered at a dose of 20 IU/kg (2000 IU).

After surgery, the patient was transferred to cardiac ICU where Eculizumab 900 mg i.v. was administered due to its washout during CBP.

During the surgery, patient received only a single unit of red blood cells because of blood hemoglobin value <9 g/dl.

Because of the high risk of thrombosis due to history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, we decided to administer calcium heparin 10.000 IU/8h subcutaneously, with first administration after 4h from the admission in ICU.

The patient was extubated after 12 hours in ICU and a cycle of BiLevel non-invasive ventilation was planned (6 cm H₂O EPAP, 18 cm H₂O IPAP, 40% FiO₂) in order to improve oxygenation in particular because of obesity (BMI 36.33) and COPD.

After 72 hours of ICU, the patient was transferred to the ward and discharged home after 7 days.

During hospitalization the patient received only 1 unit of red blood cells due to moderate intravascular hemolysis.

выше 480 с (конкретнее, 498 с) во время проведения ЭКК вводили гепарин в дозе 24000 МЕ.

Время проведения ЭКК составило 78 минут, время перекрестного зажима аорты — 50 минут. Холодовая кровяная кардиоплегия проводилась при наложении аортального зажима и через 20 и 40 минут после него.

Во время прекращения ЭКК для восстановления среднего АД на уровне более 65 мм рт.ст. потребовалось введение норадреналина в дозе 0,05 мкг/кг/мин. В соответствии с принципами мониторинга системы гемостаза, для получения времени свертывания 119 с, назначили протамина сульфат в дозе 350 мг в/в.

Через 20 минут после введения протамина сульфата при клинических признаках интраоперационного кровотечения провели тромбоэластографию (ТЭГ), которая показала удлинение времени свертывания (показатель R) по каналу цитратного каолина (СК) до 13,9 мин (при норме 4,6–9,1 мин) и по каналу цитратного каолина с гепариназой (СКН) до 10,2 мин (при норме 4,3–8,3 мин), после чего назначили концентрат протромбинового комплекса в дозе 20 МЕ/кг (2000 МЕ).

После операции пациента перевели в кардиологическое отделение интенсивной терапии, где ввели экулизумаб в дозе 900 мг в/в вследствие его элиминации из крови во время ЭКК.

Во время операции пациенту провели переливание 1 единицы эритроцитарной массы в связи со снижением гемоглобина менее 9 г/дл.

В связи с высоким риском тромбоза (наличие в анамнезе ПНГ) — назначили подкожное введение гепарина в дозе 10000 МЕ каждые 8 часов (первая доза через 4 часа после перевода в палату интенсивной терапии).

Трахею экстубировали через 12 ч пребывания в палате интенсивной терапии, для улучшения оксигенации на фоне ожирения (ИМТ 36,33) и ХОБЛ провели цикл неинвазивной вентиляции в режиме BiLevel со значениями EPAP 6 см вод. ст., IPAP 18 см вод. ст. и FiO₂ 40%.

Через 72 ч пребывания в палате интенсивной терапии пациента перевели в отделение и выписали домой через 72 ч.

За время всей госпитализации пациенту перелили лишь 1 единицу эритроцитной массы в связи с умеренным внутрисосудистым гемолизом.

В центре внимания — контроль свертываемости крови. Для уменьшения рисков как тромбоза, так и кровотечения в данной клинической ситуации приняли решение о применении тромбоэластографии (ТЭГ) для динамического контроля коагуляции «у постели больного».

Британская организация NICE (Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи, 2014 г.)

Focus on coagulation management. To balance the risk between thrombosis and bleeding in this particular clinical setting, we decided to use TEG as a point of care solution.

TEG is recommended by NICE guidelines to help detect, manage and monitor hemostasis in cardiac surgery patients (NICE guidelines, 2014). Other clinical guidelines do not currently strongly recommend TEG for use in other settings due to the lack of high-quality evidence. Recently updated guidelines of the European Society of Anesthesiology recommended viscoelastic hemostatic assays (TEG/RoTEM) to guide the management of perioperative bleeding and for managing severe peripartum hemorrhage albeit with the low level of evidence.

The main advantage of TEG testing is its potential to deliver immediate goal-oriented and individualized care to a bleeding patient.

TEG has convincingly demonstrated its usefulness to help improve outcomes in cardiac surgery. A meta-analysis of 17 randomized controlled trials (RCTs) demonstrated that TEG decreases blood product transfusions and surgical re-exploration due to postoperative bleeding in cardiac surgery patients. These effects were associated with a lower incidence of acute kidney injury and thromboembolic events. Another systematic review of 17 RCTs involving 1493 patients, mainly elective on-pump cardiac surgery, revealed that TEG/RoTEM decreases transfusion of blood components and reduces the overall mortality [18]. The quality of the included studies, however, was considered to be low [18]. A recent RCT found that intraoperative correction of coagulopathy guided by EXTEM and FIBTEM can reduce postoperative bleeding, blood transfusions, and duration of critical care in pediatric cardiac surgery patients [19]. TEG is also a more cost-effective method compared to standard coagulation tests in the diagnosis of coagulopathy in cardiac surgery.

A normal thromboelastogram is schematically represented in fig. 2. Prompt qualitative analysis of the TEG tracing can be performed during the test. The quantitative analysis of TEG includes the measurement of the 5 parameters listed and described in Figure 2. A coagulation index has also been suggested by the manufacturer to assess the overall coagulation status. The coagulation index (CI) for whole blood may be calculated as follows:

$$CI = -0.2454R + 0.0184K + 0.1655MA - 0.0241a - 5.0220$$

Specific considerations. In this particular setting, where it is difficult to balance between thrombotic and bleeding risk, we decided to monitor anticoagulation with TEG and use the R parameter as the target of our anticoagulant therapy.

The R time reflects a quantitative or qualitative deficiency of coagulation factors that may be

рекомендует применение ТЭГ для выявления нарушений гемостаза и динамического контроля системы коагуляции у больных после кардиохирургических вмешательств. Рекомендации других обществ в настоящее время не упоминают ТЭГ в других клинических ситуациях в связи с отсутствием доказательных данных высокого качества. Согласно последней версии рекомендаций Европейского общества анестезиологии, исследование системы гемостаза с помощью ТЭГ или тромбоэластометрии следует применять при периоперационном кровотечении и при развитии тяжелого родового кровотечения (низкий уровень доказанности).

Главное преимущество ТЭГ заключается в возможности оказания целенаправленной и индивидуализированной помощи при ведении пациента с кровотечением.

Убедительно показана важная роль ТЭГ в улучшении исходов в кардиохирургии. По данным мета-анализа 17 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), применение ТЭГ сопровождалось уменьшением необходимости в трансфузии крови и повторных хирургических вмешательств для поиска причин послеоперационного кровотечения у пациентов кардиохирургического профиля. Данные эффекты были также связаны с более низкой встречаемостью острого повреждения почек и тромбоэмболий. Еще один систематический обзор 17 РКИ с участием 1493 пациентов, в основном перенесших кардиохирургические вмешательства с использованием искусственного кровообращения, показал снижение числа случаев переливания компонентов крови и общей смертности при использовании ТЭГ [18]. К сожалению, при этом качество проанализированных исследований было признано низким [18]. По данным недавнего РКИ, коррекция коагулопатии во время операции под контролем тромбоэластометрических тестов ExTEM и FibTEM приводит к снижению числа послеоперационных кровотечений, переливаний крови и длительности пребывания в отделении интенсивной терапии у детей, перенесших кардиохирургические вмешательства [19]. Была показана более высокая экономическая эффективность ТЭГ в сравнении со стандартными исследованиями свертываемости крови в диагностике коагулопатий при проведении кардиохирургических операций.

Схему нормальной тромбоэластограммы привели на рис. 2. Качественный анализ параметров коагуляции можно провести прямо во время ТЭГ-исследования. Количественный анализ включает измерение 5 параметров, описанных на рис. 2. Производитель теста также предлагает использовать индекс свертываемости для общей оценки системы коагу-

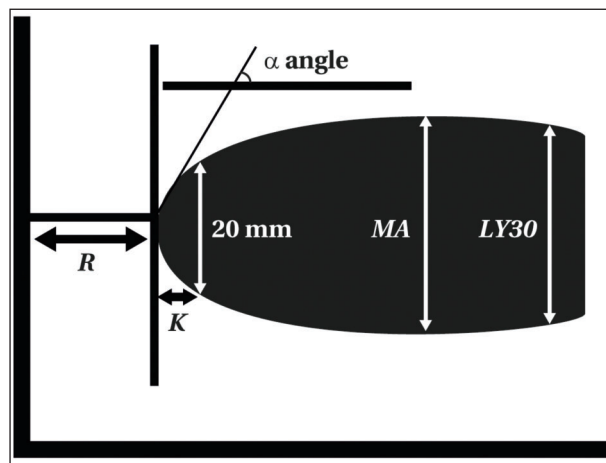


Рис. 2. Нормальная тромбоэластограмма.

Fig. 2. A normal thromboelastogram.

Note. R — reaction time. Represents period of latency from start to initial fibrin formation due to effects of Factor VIIa and Tissue Factor. K — time to 20mm clot amplitude. Represents time taken to achieve a certain level of clot strength due to thrombin and activation of platelets (where *t*-time = time zero). Alpha angle ($\angle\alpha$). Measures the speed at which fibrin build-up and cross-linking takes place (clot strengthening), and hence assesses the rate of clot formation. MA — maximal amplitude. A function of the maximum dynamic properties of fibrin and platelet bonding via GPIIb/IIIa and represents the strongest point of fibrin clot and correlates to platelet function: 80% platelets; 20% fibrinogen. LY30% — percentage decrease in amplitude 30 minutes post-MA. Represents degree of fibrinolysis. Normal Values: R — 4–8 min; K — 1–4 min; α — 47–74°; MA — 55–73mm; LY 30% — 0–8%.

Примечание. R — время реакции. Отражает скрытый период до начала образования фибрина под действием фактора VIIa и тканевого фактора. K — время формирования сгустка (до амплитуды тромба 20 мм). Отражает время до достижения определенной консистенции тромба под влиянием тромбина и активации тромбоцитов (где время *t* соответствует нулевой точке). Угол α (α angle) — отражает скорость образования фибрина и поперечных связей (укрепление тромба) и характеризует скорость образования сгустка. MA — максимальная амплитуда. Зависит от максимальных динамических свойств фибрина и связывания тромбоцитов с помощью рецепторов GPIIb/IIIa, характеризует наиболее стабильную форму фибринового сгустка (на 80% состоит из тромбоцитов и на 20% из фибриногена) и коррелирует с функцией тромбоцитов. LY30 — доля снижения амплитуды через 30 минут после достижения MA. Отражает степень фибринолиза. Нормальные значения. R — 4–8 мин; K — 1–4 мин; угол α — 47–74°; MA — 55–73 мм; LY30 — 0–8%.

corrected by fresh frozen plasma (FFP) transfusion, prothrombin complex, or anticoagulant reversal. This value increases also during UFH therapy as in our case report.

An R value between 11 and 14 min was considered acceptable to balance the risk.

We therefore performed a series of 3 TEG at different time points as shown in fig. 3 (T1 — at the end of intervention, T2 — 3 hours after ICU admission, T3 — 36 hours after ICU admission) in order to monitor the efficacy of anticoagulation therapy

ляции. Индекс свертываемости (ИС) рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{ИС} = -0,2454 \times R + 0,0184 \times K + 0,1655 \times \text{MA} - 0,0241 \times \alpha - 5,0220.$$

Особенности клинического наблюдения. В данном случае в связи с наличием затруднений с достижением баланса между образованием тромбов и кровотечением решили провести контроль системы свертывания крови при помощи ТЭГ и использовать в качестве целевого показателя антикоагулянтной терапии параметр R.

Показатель R отражает количественный или качественный дефицит факторов свертывания, который можно корректировать с помощью переливания свежзамороженной плазмы, протромбинового комплекса или антагонистов антикоагулянтов. Данный показатель также повышается при терапии нефракционированным гепарином, как было в нашем случае.

Значение показателя R между 11 и 14 мин. считается приемлемым с точки зрения баланса рисков.

Для контроля эффективности антикоагулянтной терапии и минимизации риска кровотечения провели три ТЭГ исследования в динамике (Т1 — в конце операции, Т2 — через 3 часа после поступления в отделение интенсивной терапии, Т3 — через 36 часов после поступления в отделение интенсивной терапии, рис. 3). Общая кровопотеря составила 375 мл в течение 48 часов.

Заключение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия — редкое гематологическое заболевание, для которого характерны внутрисосудистый гемолиз, опосредованный системой комплемента, и тромбозы. Тромбозы — наиболее серьезные осложнения ПНГ, вызывающие 40–67% летальных исходов при данном заболевании.

Различные факторы, такие как инфекции или беременность, могут усиливать гемолиз у пациентов с ПНГ. Хирургические вмешательства также могут вызывать выраженную активацию системы комплемента и являются важным фактором риска развития гемолиза. Кроме этого, у больных ПНГ повышен риск развития тромбоза в послеоперационном периоде.

Согласно нашим данным, у пациентов с ПНГ можно вполне безопасно провести аортокоронарное шунтирование.

Для достижения наименьшего риска как тромбоза, так и кровотечения мы рекомендуем использовать в качестве теста для мониторинга системы свертывания крови «у постели больного» тромбоэластометрию. В качестве целевого значения параметра R можно использовать диапазон 11–14 с.

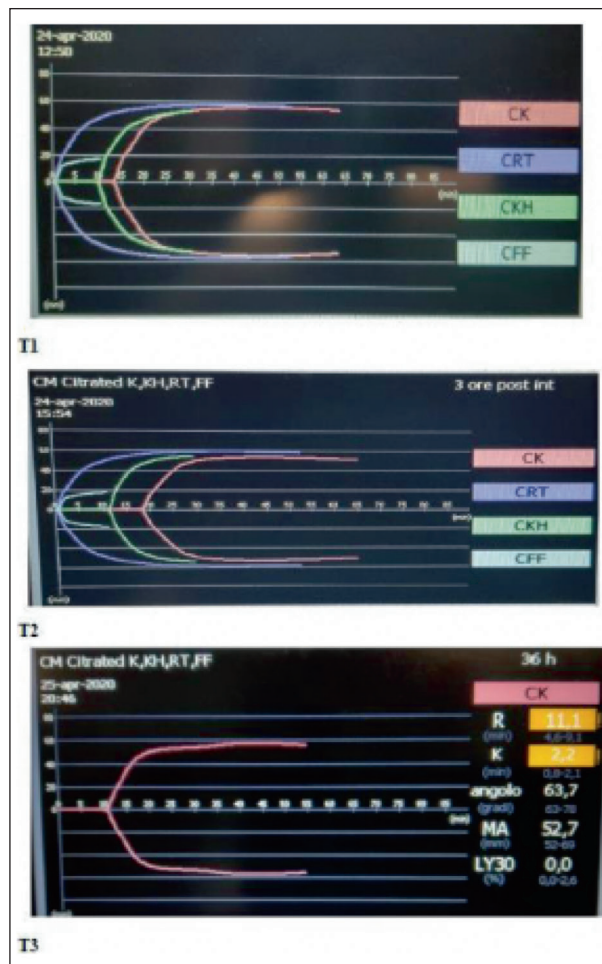


Рис. 3. Тромбоэластограммы в различные периоды времени.

Т1 — в конце операции, Т2 — через 3 часа после поступления в ОИТ, Т3 — через 36 часов после поступления в ОИТ.

Fig. 3. TEGs at different time points.

Т1 — at the end of the intervention, Т2 — 3 hours after ICU admission, Т3 — 36 hours after the ICU admission.

without increasing the bleeding risk. The total amount of blood loss was 375 ml in 48 hours which is considered acceptable after cardiac surgery.

Conclusion

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare hematological disorder, characterized by complement-mediated intravascular hemolysis and thrombosis. Thrombosis is the most serious complication which accounts for 40–67% of deaths in PNH.

Stressors such as infection and pregnancy have been known to exacerbate hemolysis in PNH patients. Surgery can also trigger prominent complement activation and is an important risk factor for hemolysis. Furthermore, the postoperative thrombosis risk is high.

According to our experience, CABG procedure can be safely performed in PNH patients.

Показано, что лечение ингибитором белка комплемента C5 экулизумабом значительно уменьшает число тромботических осложнений у больных ПНГ и улучшает качество их жизни.

Плановое хирургическое вмешательство у пациентов, получающих экулизумаб, следует проводить на следующий после последнего введения препарата день. Инвазивные процедуры могут привести к активации системы комплемента с формированием терминальных комплексов, поэтому при развитии гемолиза на фоне приема экулизумаба необходимо введение дополнительной дозы препарата для остановки гемолиза. Кроме того, обязательно профилактическое применение низкомолекулярного гепарина в периоперационном периоде.

В описываемом клиническом наблюдении признаков острого гемолиза во время вмешательства и в раннем послеоперационном периоде не наблюдали, дополнительное введение экулизумаба для уменьшения риска внутрисосудистого гемолиза проводили в день операции, после закрытия операционной раны в области сердца. Также пациенту вводили гепарин. Макроскопической гемоглобинурии и тромбозов в периоде восстановления не наблюдали.

В медицинской литературе имеется небольшое количество сообщений о ведении хирургических пациентов с ПНГ, получающих экулизумаб. Мы нашли в Pubmed лишь 2 описания клинических случаев ЭКК у пациентов, получающих экулизумаб: при проведении кардиохирургической операции и во время процедуры ЭКМО. Наши результаты свидетельствуют о безопасности и клинической пользе применения тромбоэластометрии для динамического контроля состояния системы свертывания крови у пациентов, получающих экулизумаб. Большую важность имеет мультидисциплинарный подход при ведении пациентов с ПНГ.

References

1. Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014; 30; 124 (18): 2804–2811. PMID: 25237200 PMCID: PMC4215311. DOI: 10.1182/blood-2014-02-522128
2. Schrezenmeier H., Muus P., Socié G., Szer J., Urbano-Ispizua A., Maciejewski J.P., Brodsky R.A., Bessler M., Kanakura Y., Wendell Rosse W., Khursigara G., Bedrosian C., Hillmen P. Baseline characteristics and disease burden in patients in the international paroxysmal nocturnal hemoglobinuria registry. *Haematologica*. 2014; 99 (5): 922–929. PMID: 24488565 PMCID: PMC4008114. DOI: 10.3324/haematol.2013.093161
3. Lima M. Laboratory studies for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, with emphasis on flow cytometry. *Pract Lab Med*. 2020; 20: e00158. PMID: 32195308 PMCID: PMC7078534. DOI: 10.1016/j.plabm.2020.e00158
4. Socié G., Varoquaux N., Peffault de Latour R. Eculizumab in Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Med Sci (Paris)*. 2009; 25 (12): 126–9. PMID: 20035691. DOI: 10.1051/medsci/200925121126
5. Griffin M., Munir T. Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide. *Ther Adv Hematol*. 2017; 8 (3): 119–126. PMID: 28246555 PMCID: PMC5305005. DOI: 10.1177/2040620716681748
6. Kang K.-W., Moon H., Lee B.-H., Jeon M.-J., Yu E.S., Kim D.-S., Lee S.-R., Sung H.-J., Choi C.-W., Kim B.-S., Lee J.-Y., Park Y. Nationwide study of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in South Korea: paradox of eculizumab. *Ann Hematol*. 2020; 99 (7): 1493–1503. PMID: 32542443. DOI: 10.1007/s00277-020-04133-z
7. Röth A., Araten D.J., Larratt L., Kulasekararaj A.J., Maciejewski J.P., Wilson A., Gustovic P., Kanakura Y. Beneficial effects of eculizumab regardless of prior transfusions or bone marrow disease: Results of the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Eur J Haematol*. 2020; 105 (5): 561–570. PMID: 32640047. DOI: 10.1111/ejh.13485
8. Villegas A., Arrizabalaga B., Bonanad S., Colado E., Gaya A.M., Ataúlfo González F., Jarque I., Núñez R., Ojeda E., Orfao A., Ribera Santasusana J.M., Ortega V.V., Ispizua A.U. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Medicina Clínica*. 2016; 146 (6): 278.e1–278.e7. DOI: 10.1016/j.medcli.2015.12.012
9. Cançado R.D., Araújo da S., Sandes A.F., Arrais C., Lopes De Castro Lobo C., Figueiredo M.S., Menosi Gualandro S.E., Olalla Saad S.T., Ferreira Costa F. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. Published online July 2020: S2531137920300791. DOI: 10.1016/j.htct.2020.06.006
10. van Bijnen S.T.A., Vermeer H., Mourisse J.M.J., de Witte T., van Swieten H.A., Muus P. Cardiopulmonary bypass in a patient with classic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during treatment with eculizumab: Letter to the Editor. *European Journal of Haematology*. 2011; 87 (4): 376–378. PMID: 21623921. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01656.x
11. Pape L., Hartmann H., Bange F.C., Suerbaum S., Bueltmann E., Ahlenstiel-Grunow T. Eculizumab in typical hemolytic uremic syndrome (Hus) with neurological involvement. *Medicine*. 2015; 94 (24): e1000. PMID:

To balance the risk between thrombosis and bleeding, we suggest to use thromboelastometry as a point of care test to monitor the anticoagulation state. The R parameter between 11 and 14 sec can be used as a target value to balance that risk.

Treatment with a C5 inhibitor, eculizumab, has been shown to significantly reduce the number of thromboembolic events in PNH patients and thus improves their quality of life.

In patients scheduled for elective surgery, the procedure should be done on the day after the last administration of eculizumab. Surgical procedures can activate the complement cascade, with terminal complex formation and therefore, in case of breakthrough hemolysis, an extra dose of eculizumab should be considered to control the hemolysis. In addition, perioperative prophylaxis with low-molecular-weight heparin is mandatory.

In our experience there was no evidence of acute hemolysis during the surgery or in the immediately post operative phase, and supplemental dose of Eculizumab was administered on the day of surgery, after closing the heart, in order to minimize any potential exacerbation of intravascular hemolysis. Heparin has also been administered. Macroscopic hemoglobinuria and thromboses during recovery were not observed.

Few literature reports focused on eculizumab-treated PNH patients undergoing surgery. We identified only two cases in Pubmed in which patients receiving Eculizumab underwent extracorporeal circulation: one for cardiac surgery procedure and another one in patients treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Our experience underlines the safety of the thromboelastometry, the utility of the procedure as a guide in coagulation state monitoring in these patients and the importance of a multidisciplinary approach for PNH patients care.

- 26091445 PMID: PMC4616562. DOI: 10.1097/MD.0000000000001000
12. Gross O. Eculizumab end ECMO rescue therapy of most severe ARDS in a young boy with goodpasture's syndrome. In: Proceedings from ASN Kidney Week. New Orleans, LA; 2017: A THPO439
 13. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning A.P, Benedetto U, Byrne R.A., Collet J.-P, Falk V, Head S.J., Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen S.D., Niebauer J, Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S, Yadav R, Zembala M.O., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019; 40 (2): 87–165. PMID: 30165437. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
 14. Patel M.R., Dehmer G.J., Grantham J.A., Maddox T.M., Maron D.J., Smith P.K. Calhoun J.H., ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 69 (17): 2212–2241. PMID: 28291663. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.001
 15. Mannacio V, Di Tommaso L, De Amicis V, Stassano P, Vosa C. Randomized flow capacity comparison of skeletonized and pedicled left internal mammary artery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2011; 91 (1): 24–30. PMID: 21172479. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.06.131
 16. Guru V. Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006; 114 (1_suppl): I-331-I-338. PMID: 16820596. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001644
 17. Raja S.G. Surgical strategies for bilateral internal mammary artery grafting. *International Journal of Surgery*. 2015; 16: 140–145. PMID: 25463040. DOI: 10.1016/j.jisu.2014.11.006
 18. Dias J.D., Sauaia A., Achneck H.E., Hartmann J., Moore E.E. Thromboelastography-guided therapy improves patient blood management and certain clinical outcomes in elective cardiac and liver surgery and emergency resuscitation: A systematic review and analysis. *J Thromb Haemost*. 2019; 17 (6): 984–994. PMID: 30947389 PMID: PMC6852204. DOI: 10.1111/jth.14447
 19. Nakayama Y, Nakajima Y, Tanaka K.A., Sessler D.I., Maeda S., Iida J., Ogawa S., Mizobe T. Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2015; 114 (1): 91–102. PMID: 25303988. DOI: 10.1093/bja/aeu339

Received 09.02.21

Характеристика общепатологических процессов в легких при отравлении баклофеном

О. Л. Романова^{1,2*}, Д. В. Сундуков², М. А. Голубев³, М. Л. Благодоров¹, А. В. Ершов^{2,4}

¹ Российский университет дружбы народов,
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

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

³ Корпорация «Медицинские электронные данные»,
Россия, 107045, г. Москва, Сретенский тупик, д. 4

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России,
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Lung Histopathology in Baclofen Intoxication

Olga L. Romanova^{1,2*}, Dmitry V. Sundukov¹, Mikhail A. Golubev³,
Mikhail L. Blagoravov¹, Anton V. Ershov^{2,4}

¹ Peoples' Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

² 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

³ Corporation «Medical electronic data»,
4 Sretensky tupik, Moscow 107045, Russia

⁴ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,
8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

Для цитирования: О. Л. Романова, Д. В. Сундуков, М. А. Голубев, М. Л. Благодоров, А. В. Ершов. Характеристика общепатологических процессов в легких при отравлении баклофеном. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (2): 37–44. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-37-44> [На русск. и англ.]

For citation: Olga L. Romanova, Dmitry V. Sundukov, Mikhail A. Golubev, Mikhail L. Blagoravov, Anton V. Ershov. Lung Histopathology in Baclofen Intoxication. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (2): 37–44. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-37-44> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель исследования. Качественная и количественная оценка гистоморфологических изменений в легких при острых отравлениях баклофеном и его комбинацией в той же дозе с этанолом через 3 часа после отравления.

Материалы и методы. Эксперимент проводили на 15 крысах-самцах линии Wistar массой 290–350 г. и возрастом 20 недель. Животных распределили на 3 группы по 5 животных: контрольная группа — интактные крысы; 1-я группа — крысы, получавшие баклофен в виде монопрепарата; 2-я группа — крысы, получавшие комбинацию баклофена и этанола.

Баклофен вводили перорально в дозе 85 мг/кг массы животного под наркозом (хлоролаза), 40% этанол в дозе 7 мл/кг массы животного вводили с той же дозой баклофена перорально. Животных всех групп выводили из эксперимента через 3 часа путем передозировки наркоза. Образцы ткани легких исследовали методом световой микроскопии с использованием видеосистемы при увеличении $\times 400$. Оценивали следующие гистологические признаки: нарушение кровообращения (полнокровие капилляров и венул, кровоизлияния в межальвеолярные перегородки, кровоизлияния в альвеолы, сладж), наличие ателектазов и дистелектазов, эмфиземы, клеточной реакции (увеличение числа лейкоцитов на территории межальвеолярных перегородок), утолщение межальвеолярных перегородок за счет отека, слущивание эпителия в просвет бронхов. Измеряли диаметр альвеол и толщину межальвеолярных перегородок.

Результаты. Через 3 часа после введения баклофена в легких выявили нарушение кровообращения (полнокровие венул и капилляров, кровоизлияния в межальвеолярные перегородки, сладж), появление эмфиземы, ателектазов и дистелектазов и клеточную реакцию (инфильтрация межальвеолярных перегородок лейкоцитами). Во 2-й группе животных через 3 часа обнаружили нарушение кровообращения (полнокровие венул и капилляров, сладжа), эмфизему, ателектазы и дистелектазы, клеточную реакцию (инфильтрация лейкоцитами), а также секрет в просвете бронхиол. В 1-й группе,

Адрес для корреспонденции:

*Ольга Леонидовна Романова
E-mail: olgpharm@yandex.ru

Correspondence to:

*Olga L. Romanova
E-mail: olgpharm@yandex.ru

диаметр альвеол был статистически значимо больше, чем в контрольной и 2-й группах, а толщина межальвеолярных перегородок, напротив, меньше. Во 2-й группе диаметр альвеол был статистически значимо меньше, чем в 1-й группе, но больше, чем в контрольной. Толщина межальвеолярных перегородок во 2-й группе была статистически значимо больше, чем в контрольной и 1-й группах.

Заключение. При введении баклофена и его комбинации с этанолом в легких развивается комплекс общепатологических процессов: расстройство кровообращения (венулярное и капиллярное полнокровие, сладж), повышение проницаемости сосудов в условиях развивающейся гипоксии, инфильтрация межальвеолярных перегородок лейкоцитами. Морфологические изменения могут быть использованы для оценки степени выраженности общепатологических процессов при отравлении баклофеном и его сочетанием с этанолом и установления условий его действия (монопрепарат, комбинация с этанолом).

Ключевые слова: баклофен; легкие; гистоморфологические изменения; отравление

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Summary

The aim of the study: to assess the lung histopathology in acute intoxication with baclofen alone and its combination with alcohol (in the same dose) 3 hours after the ingestion.

Materials and methods. The study was performed on 15 male Wistar rats weighing 290–350 g and aged 20 weeks. The animals were divided into 3 groups, 5 animals each: control group that included intact rats; Group 1 composed of rats received baclofen alone; Group 2 that included rats received a combination of baclofen and ethanol. Baclofen was administered orally at a dose of 85 mg/kg animal weight under anesthesia (chloralose), and 40% ethanol, 7 ml/kg animal weight, was orally administered along with baclofen at the same dose. Animals of all groups were sacrificed after 3 hours by overdosing anesthetic agent. Lung tissue samples were examined by light microscopy using a video system at $\times 400$ magnification. The following histological characteristics were evaluated: circulatory disorders (engorged capillaries and venules, hemorrhages in interalveolar septa and alveoli, sludge), atelectasis (including partial), emphysema, cellular response (increased WBCs in the interalveolar septal area), thickening of interalveolar septa due to edema, epithelial desquamation into bronchial lumen. The diameter of alveoli and thickness of interalveolar septa were measured.

Results. Three hours after the baclofen administration, circulatory disorders in the lungs (engorged venules and capillaries, hemorrhages in the interalveolar septa, sludge), emphysema, atelectasis (complete and partial) as well as cellular response (leucocyte infiltration of interalveolar septa) were detected. In the Group 2, baclofen resulted in circulatory disorders (engorged venules and capillaries, sludge), emphysema, atelectasis (complete and incomplete), cellular response (infiltration with leukocytes), as well as fluid in the lumen of bronchioles. In Group 1, the alveolar diameter was significantly larger than in the control group and Group 2, while the thickness of the interalveolar septa was lower. In group 2, alveolar diameter was significantly less than in group 1, but still greater than in the control group. The thickness of the interalveolar septa in group 2 was significantly greater than in the control group and group 1.

Conclusion. After administration of baclofen alone and in combination with ethanol, the following alterations were found in the lungs: circulation disorders (venular and capillary engorgement, sludge), increased vascular permeability because of developing hypoxia, leukocyte infiltration of interalveolar septa. The monitoring of morphological alterations may aid in evaluating the severity of pathological processes in intoxication with baclofen alone and in combination with ethanol and in determining the method of intoxication (baclofen alone or in combination with ethanol).

Keywords: baclofen; lungs; histopathological changes; intoxication

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-2-37-44

Введение

Отравления стабильно занимают одну из ведущих позиций в структуре насильственной смерти [1–5].

В последнее время отмечают большое число отравлений миорелаксантом баклофеном (торговые названия — лиорезал, баклосан). С химической точки зрения этот препарат не имеет сходства с другими миорелаксантами и представляет собой бета-р-хлорфенильное производное одного из тор-

Introduction

Intoxications have consistently held one of the leading positions among violent death causes [1–5].

Recently, many poisonings with the muscle relaxant baclofen have been reported. This drug is chemically different from other muscle relaxants and represents a beta-p-chlorophenyl derivative of an inhibitory neurotransmitter GABA (gamma-aminobutyric acid) [6–8].

Baclofen has a strong psychoactive effect and can be abused by mostly young drug addicts [9–11].

мозжных нейромедиаторов — ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) [6–8].

Баклофен обладает выраженным психоактивным эффектом и может являться объектом злоупотребления у наркозависимых лиц преимущественно молодого возраста [9–11].

Баклофен достаточно широко применяется в клинической практике [12]. В пероральной форме этот препарата показан пациентам с рассеянным склерозом, выраженной мышечной спастичностью, а также при различных заболеваниях спинного мозга (опухоль, инфекционные заболевания, травмы, острые нарушения мозгового кровообращения). В ряде исследований показано, что баклофен эффективен при лечении пациентов, страдающих алкоголизмом [13–23] и ДЦП [24–25].

Механизм действия баклофена остается не до конца выясненным. Показано, что баклофен угнетает моносинаптические и полисинаптические рефлексы, снижает возбудимость гамма-мотонейронов, что обуславливает его миорелаксирующее действие [25].

Применение баклофена сопряжено с высоким риском развития побочных реакций. При его применении даже в терапевтических дозах возможно возникновение визуальных и слуховых галлюцинаций, развитие тревожности и эмоциональной лабильности; нарушение функции сердечно-сосудистой системы, резкое снижение АД вплоть до коллапса, нарушение работы ЖКТ (изжога, снижение перистальтики, тошнота, рвота), диплопия, сонливость, апатия, мигрень; снижение аппетита. Иногда при лечении баклофеном возможно увеличение массы тела. При длительном применении баклофен может оказывать гепатотоксическое действие [7, 8].

Острые отравления баклофеном могут быть как следствием случайной передозировки, так и суицидального поведения и криминальных действий. Такие интоксикации могут сопровождаться бессонницей, спутанностью сознания, комой [26] и нарушением дыхания, головокружением, тревожностью, появлением галлюцинаций и тахикардии [27], гиперсаливации, тошноты, рвоты, диареи. Кроме того, возможно нарушение аккомодации, утрата корнеального рефлекса, мышечная гипотония, клонические судороги [28–29], гипорефлексия, арефлексия. Наблюдаются нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, периферическая вазодилатация [30–31]. Специфический антидот при острых интоксикациях баклофеном отсутствует. При лечении таких отравлений рекомендована симптоматическая терапия (поддержание сердечно-сосудистой деятельности, ИВЛ).

До настоящего времени патогенез острых отравлений баклофеном остается изученным

Baclofen is widely used in clinical practice [12]. Its oral form is indicated for patients with multiple sclerosis, severe muscle spasticity, and various spinal cord diseases (tumors, infections, injuries, acute circulatory disorders). Several studies have shown that baclofen is effective in the treatment of patients with alcoholism [13–23] and cerebral palsy [24–25].

The mechanism of action of baclofen remains incompletely understood. Baclofen has been shown to inhibit monosynaptic and polysynaptic reflexes, reduce excitability of gamma-motoneurons, which underlies its myorelaxant effect [25].

The use of baclofen is associated with a high risk of adverse reactions. When using it even in therapeutic doses, visual and auditory hallucinations, as well as anxiety and emotional lability, cardiovascular dysfunction, a severe drop in BP up to collapse, GI disturbances (heartburn, reduced peristalsis, nausea, vomiting), diplopia, lethargy, fatigue, migraine, reduced appetite may occur. During treatment with baclofen, an increase in body weight may be observed. Under prolonged use, Baclofen possesses a hepatotoxic effect [7, 8].

Acute baclofen intoxication can result from accidental overdose as well as from suicidal behavior and criminal acts. Such intoxications may be accompanied by insomnia, confusion, coma [26] and respiratory disorders, dizziness, anxiety, hallucinations and tachyarrhythmia [27], hypersalivation, nausea, vomiting, diarrhea. Accommodation disorders, corneal reflex loss, muscle hypotonia, clonic convulsions [28–29], hyporeflexia, areflexia are also possible. Cardiovascular system disorders such as bradycardia, peripheral vasodilation can be observed [30–31]. There is no specific antidote in acute baclofen poisoning. Symptomatic therapy (cardiovascular support, mechanical ventilation if needed) is recommended in such cases.

Currently, the pathogenesis of acute baclofen poisoning remains insufficiently studied, mechanism of death is also not fully elucidated. As of today, the data on the results of studies detailing the therapeutic and toxic effects of Baclofen are fragmentary and presented in a few publications [32]. One of target organs in baclofen poisoning are lungs. Meanwhile, there are no data on lung histopathological changes in baclofen poisoning.

The aim of the study was to assess the histopathological changes in the lungs 3 hours after acute poisoning with baclofen and its combination at the same dose with ethanol in rats.

Materials and Methods

The experiment was performed on 15 male Wistar rats weighing 290–350 g and aged 20 weeks, divided into 3 groups (5 animals in each).

недостаточно, танатогенез в таких случаях также выяснен не до конца. На сегодня данные о результатах исследований, подробно раскрывающих терапевтические и токсические эффекты баклофена, разрознены и представлены отдельными работами [32]. Одним из органов-мишеней при отравлениях этим препаратом являются легкие. В то же время данные о морфологических изменениях в легких при отравлении Баклофеном отсутствуют.

Цель исследования — качественная и количественная оценка гистоморфологических изменений в легких при острых отравлениях баклофеном и его комбинацией в той же дозе с этанолом через 3 часа после отравления.

Материал и методы

Эксперимент проводили на 15 крысах-самцах линии Wistar массой 290–350 г. и возрастом 20 недель, распределенных на 3 группы (по 5 животных в каждой).

Содержание животных и работу с ними проводили в соответствии с приказом Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 г. и Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986 г.).

Баклофен и его комбинацию с этанолом вводили под общим наркозом (хлоролаза) через желудочный зонд.

Выделили следующие группы животных:

- контрольная ($n=5$) — животные, получавшие изотонический раствор NaCl из расчета 10 мл/кг, но не получавшие ни этанола, ни баклофена.
- 1-я группа ($n=5$) — животные, получавшие баклофен в дозе 85 мг/кг в изотоническом растворе NaCl, продолжительность эксперимента 3 часа.
- 2-я группа ($n=5$) — животные, получавшие баклофен в дозе 85 мг/кг в растворе 40% этанола из расчета 7 мл/кг, продолжительность эксперимента 3 часа.

После введения препаратов животных выводили из наркоза и оставляли в виварии в условиях свободного доступа к воде, но без пищи. Через 3 часа животных выводили из опыта путем передозировки наркоза.

Легкие фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Изготавливали гистологические срезы толщиной 5 мкм, наносили на предметные стекла и окрашивали гематоксилином и эозином. Далее препараты исследовали методом световой микроскопии на микроскопе Nikon Eclipse E-400 с видеосистемой на основе камеры Watec 221S (Япония) при увеличении $\times 400$. Оценивали наличие следующих признаков: расстройства кровообращения (полнокровие капилляров и венул, кровоизлияния в межальвеолярные перегородки, кровоизлияния в альвеолы, наличие сладжа), наличие ателектазов и дистелектазов, эмфиземы, клеточной реакции (увеличение числа лейкоцитов на территории межальвеолярных перегородок), слушивания эпителия в просвет бронхов.

Для оценки значимости появления того или иного гистологического признака пользовались кри-

The animals were kept and handled in accordance with the Order of the Ministry of Public Health of the USSR No 755 of August 12, 1977 and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experiments or other scientific purposes (Strasbourg, March 18, 1986).

Baclofen and its combination with ethanol were administered under general anesthesia (chloralose) through a gastric tube.

The animals were divided into the following groups:

- control ($n=5$) which included animals that received normal saline 10 ml/kg and neither ethanol nor baclofen
- group 1 ($n=5$) comprising animals receiving baclofen 85 mg/kg in normal saline solution with the experiment duration of 3 hours
- group 2 ($n=5$) which consisted of animals receiving baclofen 85 mg/kg in ethanol 40% 7 ml/kg with the experiment duration of 3 hours.

After drug administration, the animals were recovered from anesthesia and left in the vivarium with free access to water, but without food. After 3 hours, the animals were sacrificed by overdosing with anesthetic.

Lungs were fixed in 10% neutral formalin and embedded in paraffin. Histological sections of 5 μm thickness were prepared, placed on slides and stained with hematoxylin and eosin. Then the preparations were examined by light microscopy using a Nikon Eclipse E-400 microscope with a video system based on a Watec 221S camera (Japan) at $\times 400$ magnification. The following signs were assessed: circulatory disorders (capillary and venular engorgement, hemorrhages in interalveolar septa, hemorrhages in alveoli, sludge), atelectasis (complete and partial), emphysema, cellular response (increased WBCs in interalveolar septa), epithelial desquamation in the bronchial lumen.

Fisher's criterion was used to assess the significance of a particular histological sign. The sign was considered significant if it was absent in one group and appeared in 4 or 5 cases in another.

Lung tissue morphometric study was performed. The diameter of alveoli and thickness of interalveolar septa were measured. Each histological specimen was studied in 10 vision fields. The results of morphometric study were processed using MS Excel and Statistica software. Arithmetic mean and standard deviation were calculated.

Results and Discussion

No histopathological changes in the lungs were noted in animals of the control group.

Three hours after administration of baclofen 85 mg/kg, circulatory disturbances (venular and capillary engorgement, sludge (Fig. 1, *a*), emphysema (Fig. 1, *b*), atelectasis (complete and incomplete), and cellular response (leucocyte infiltration of interalveolar septa), as well as thickening of interalveolar septa due to edema (Fig. 1, *c*) were considered significant.

In the lungs of Group 2 animals treated with a combination of baclofen 85 mg/kg and

терий Фишера. Появление признака считали значимым при его отсутствии в одной группе и появлении в 4 или 5 случаях в другой.

Провели морфометрическое исследование ткани легкого. Измеряли диаметр альвеол и толщину межальвеолярных перегородок. Каждый гистологический препарат изучали в 10 полях зрения. Результаты морфометрического исследования обрабатывали в программах MS Excel и Statistica. Рассчитывали среднее арифметическое и среднее квадратичное отклонение.

Результаты и обсуждение

У животных контрольной группы патологических изменений в легких не отметили.

Через 3 часа после введения баклофена (в дозе 85 мг/кг) статистически значимым считали наличие нарушений кровообращения (полнокровия венул и капилляров, сладжа (рис. 1, *a*), появления эмфиземы (рис. 1, *b*), ателектазов и дистелектазов и клеточную реакцию (инфильтрация межальвеолярных перегородок лейкоцитами), а также утолщения межальвеолярных перегородок за счет отека (рис. 1, *c*).

В легких животных 2-й группы, получавших комбинацию баклофена (в дозе 85 мг/кг) и этанола (7 мл/кг 40% этанола), статистически значимым считали наличие нарушений кровообращения (полнокровия венул и капилляров, сладжа), эмфиземы, ателектазов и дистелектазов, клеточной реакции (инфильтрацию лейкоцитами), а также наличие секрета в просвете бронхиол (рис. 2), чего не наблюдали в 1-й группе.

Результаты морфометрического исследования альвеол и межальвеолярных перегородок представили в таблице.

Из таблицы видно, что у крыс 1-й группы, получавших баклофен изолированно, диаметр альвеол был статистически значимо больше, чем в контрольной и 2-й группах, а толщина межальвеолярных перегородок, напротив, меньше.

У животных 2-й группы, получавших комбинацию баклофена и этанола, диаметр альвеол был статистически значимо больше, чем в контрольной группе, но меньше, чем в 1-й группе. Толщина межальвеолярных перегородок в этой группе была статистически значимо больше, чем в группе контроля и 1-й группе.

Известно, что баклофен не оказывает прямого токсического действия на бронхи и легкие. Тем не менее, он усиливает пресинаптическую блокаду нервных импульсов, берущих свое начало в спинном мозге. Это, в свою очередь, приводит к угнетению их передачи. В результате снижается напряжение мышц, в том числе и межреберных. Их чрезмерное расслабление может приводить к затруднению дыхания с

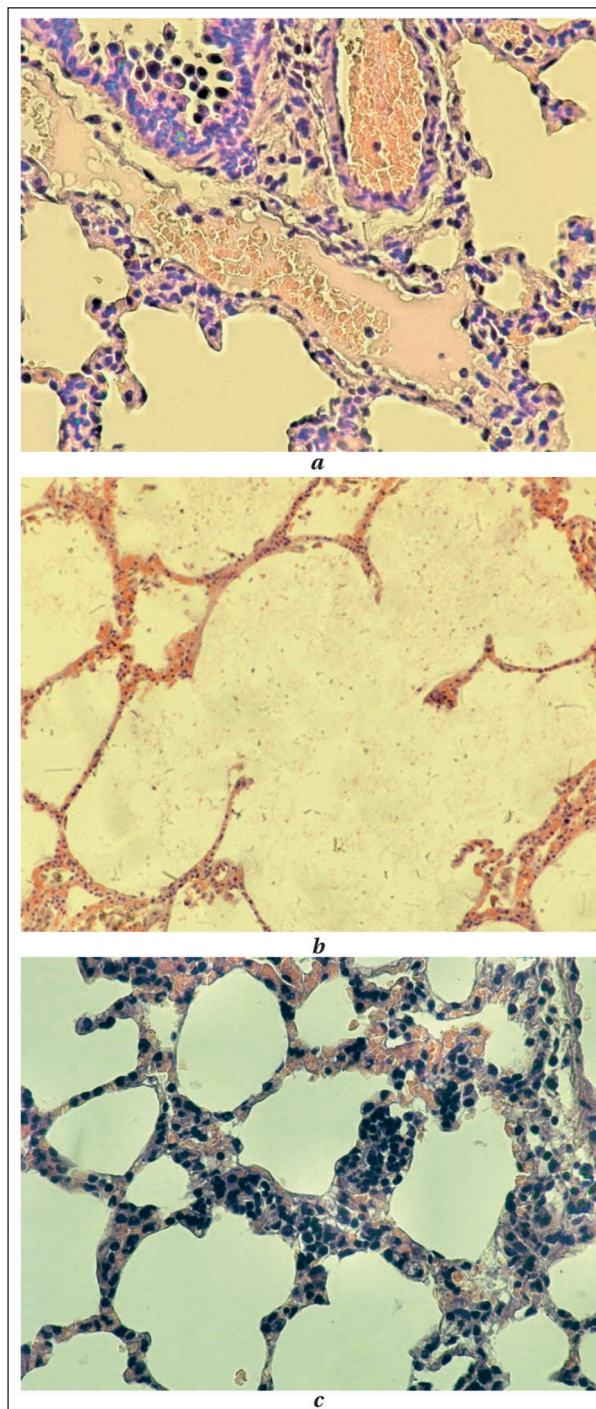


Рис. 1. Препарат легкого крысы 1-й группы (баклофен, 85 мг/кг).

Fig. 1. Rat lung specimen (animal from Group 1, baclofen, 85 mg/kg weight).

Note. *a* — sludge; *b* — emphysema, thin interalveolar septa in the emphysema area; *c* — interalveolar septa thickening due to edema, leucocyte infiltration of interalveolar septa. Magnification $\times 400$. Hematoxylin and eosin staining.

Примечание. *a* — сладж; *b* — эмфизема. Истончение межальвеолярных перегородок в зоне эмфиземы. *c* — утолщение межальвеолярных перегородок за счет отека. Инфильтрация межальвеолярных перегородок лейкоцитами. *a, b, c* — увеличение 400. Окрашивание гематоксилином и эозином.

**Диаметр альвеол и толщина межальвеолярных перегородок ($M \pm m$).
Alveolar diameter and interalveolar septa thickness ($M \pm m$).**

Parameter	Values in groups		
	Control	1	2
Alveolar diameter, μm	42.9 \pm 11.1	72.8 \pm 19.5*	49.0 \pm 16.4**
Interalveolar septa thickness, μm	7.72 \pm 2.08	4.36 \pm 1.11*	12.12 \pm 2.44**

Note. Considered statistically significant at $P < 0.01$: * — difference between Group 1 and the controls, Group 1 and Group 2; ** — difference between Group 2 and controls, Group 2 and Group 1.

Примечание. Values in groups — значения в группах; alveolar diameter — диаметр альвеол; interalveolar septa thickness — толщина межальвеолярных перегородок. Статистически значимо при $p < 0,01$: * — отличие 1-й группы от контрольной и 2-й групп; 1 и 2; ** — отличие 2-й группы от контрольной и 1-й групп.

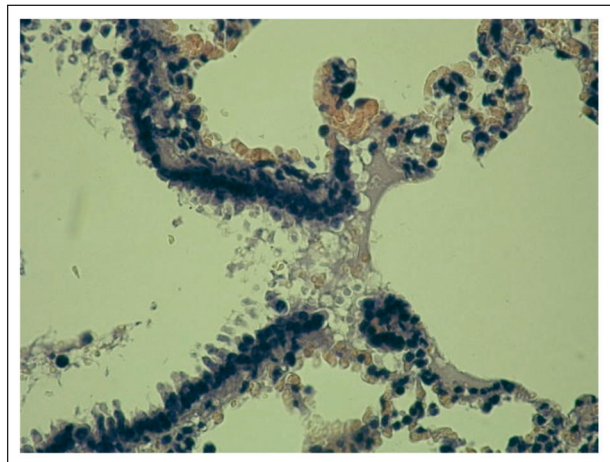


Рис. 2. Легкое крысы 2-й группы (баклофен, 85 мг/кг + 40% этанола 7 мл/кг).

Fig. 2. Rat lung specimen (animal from Group 2, baclofen 85 mg/kg + ethanol 40% 7 ml/kg).

Note. Fluid in the lumen of the bronchiole. Magnification x400. Hematoxylin and eosin staining.

Примечание. Секрет в просвете бронхиолы. Увеличение 400. Окрашивание гематоксилином и эозином.

последующим развитием гипоксии. Кроме того, особого внимания заслуживают эффекты от стимуляции ГАМК_A-рецепторов на гладкую мускулатуру бронхов и на легкие. Согласно данным литературы, агонисты ГАМК_A-рецепторов вызывают сокращение гладкой мускулатуры бронхов и бронхиол, что, в свою очередь, сопровождается спазмом и затруднением дыхания [33, 34]. Хотя баклофен и является селективным агонистом ГАМК_B-рецепторов, в высоких дозах он может вызывать стимуляцию и ГАМК_A-рецепторов. Подобный эффект мы наблюдали в обеих экспериментальных группах («баклофен» и «баклофен+этанол»). В легких подопытных животных обеих подопытных групп наблюдали эмфизему. У животных 2-й группы, получавших комбинацию баклофена и этанола, статистически значимо больше толщина межальвеолярных перегородок, что связано с большей выраженностью отека. Возникновение такого эффекта, возможно, связано с дополнительным влиянием этанола.

В условиях гипоксии повышается сосудисто-тканевая проницаемость. Кроме того, было

ethanol, 40% 7 ml/kg, circulatory disturbances (venular and capillary engorgement, sludge), emphysema, atelectasis (complete and incomplete), cellular response (leucocyte infiltration), as well as fluid in the bronchiolar lumen (Fig. 2) were considered significant, which was not observed in Group 1.

The results of morphometric study of alveoli and interalveolar septa are presented in the table.

The table shows that in Group 1, which received baclofen alone, the alveolar diameter was significantly greater than in the control group and Group 2, while the thickness of the interalveolar septa, by contrast, was less.

Group 2 animals receiving baclofen and ethanol combination had significantly larger alveolar diameter than in the control group, but smaller than in Group 1 which received only baclofen. The thickness of the interalveolar septa in this group was significantly greater than in the control group and Group 1 receiving baclofen.

Baclofen is known to have no direct toxic effect on the bronchi and lungs. However, it increases presynaptic blockade of nerve impulses originating in the spinal cord. This, in turn, inhibits their transmission. As a result, the tone of muscles, including the intercostal ones, decreases. Their excessive relaxation can lead to breathing difficulties followed by hypoxia. Besides, effects of GABA receptor stimulation on bronchial smooth muscles and lungs are worth special attention. According to the literature, GABA A receptor agonists cause contraction of bronchial and bronchiolar smooth muscles accompanied by spasm and breathing difficulties [33, 34]. Although baclofen is a selective agonist of GABA B receptors, it can also cause stimulation of GABA A receptors at high doses. This effect was observed in both experimental groups («baclofen» and «baclofen+ethanol»). Emphysema was observed in the lungs of the experimental animals in both groups. In Group 2, receiving a combination of baclofen and ethanol, the thickness of the interalveolar septa was significantly greater, which is associated with more severe edema. This effect could be due to the additional effect of ethanol.

показано, что сосудисто-тканевая проницаемость увеличивается при стимуляции ГАМК-рецепторов [35], что также подтверждается результатами наших экспериментов. Утолщение межальвеолярных перегородок за счет отека наблюдали в обеих экспериментальных группах.

Заключение

При введении баклофена и его комбинации с этанолом развивается комплекс общепатологических процессов в легких: расстройство кровообращения (венулярное и капиллярное полнокровие, сладж), повышение проницаемости сосудов в условиях развивающейся гипоксии, инфильтрация межальвеолярных перегородок лейкоцитами. Морфологические изменения могут быть использованы для оценки степени выраженности общепатологических процессов при отравлении баклофеном и его сочетанием с этанолом и установления условий его действия (монопрепарат, комбинация с этанолом).

Under hypoxia, vascular and tissue permeability increases. Moreover, the vascular and tissue permeability has been shown to increase under the stimulation of GABA A receptors [35], which is also confirmed by our results. Edema-associated thickening of the interalveolar septa was observed in both experimental groups.

Conclusion

After administration of baclofen, alone or in a combination with ethanol, histopathological alterations that included circulatory disorders (venular and capillary congestion, sludge), increased vascular permeability in the context of hypoxia, leukocyte infiltration of inter-alveolar septa, developed in the lungs. Morphological alterations monitoring may aid to assess the severity of pathological changes due to baclofen intoxication alone or in combination with ethanol and identify the method of poisoning (baclofen alone or in combination with ethanol).

Литература

1. Ливанов Г.А., Лодягин А.Н., Разина А.А., Глушков С.И., Иванова А.А., Волчкова Е.В., Батоцыренов Б.В. Благоприятный исход острого тяжелого отравления метадонном (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (5): 25–31. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-25-31
2. Романова О.Л., Сундуков Д.В., Голубев М.А., Благоднравов М.Л., Гошкоев В.В., Чурилов А.А. Патологические изменения в печени при острых отравлениях клозапином и его сочетанием с этанолом (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2019; 15 (2): 27–35. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-2-27-35.
3. Кузнецов Б.В., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Неженцева И.В., Баранов Д.В. Особенности клинического течения острых отравлений метадонном, осложненных развитием синдрома позиционного сдавления и системного рhabдомиолиза. *Токсиколог. вестник*. 2015; 4: 38–43.
4. 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 метадонном (дольфином) (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (3): 48–63. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-48-63
5. Романова О.Л., Сундуков Д.В., Голубев А.М., Благоднравов М.Л. Морфологические изменения в зависимости от содержания клозапина и его метаболитов в легких и сыворотке крови (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (4): 44–51. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-4-44-51
6. Baclofen Monograph for Professionals. *Drugs.com*. American Society of Health-System Pharmacists. Retrieved 3 March 2019.
7. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. 17-е изд. М.: Новая волна; 2019: 73–74.
8. Product Information Clofen. *TGA eBusiness Services*. Millers Point, Australia: Alphapharm Pty Limited. 7 June 2017. Retrieved 15 August 2017
9. Дукова О.А., Покровский А.А., Мелентьев А.Б., Краснов Е.А., Суворова Е.В., Ефремов А.А. Смертельное отравление баклофеном. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2015; 58 (1): 35–39. DOI: 10.17116/sudmed201558135-39
10. Charifou Y., Martinet O., Jabot J., Gauzere B.A., Allyn J., Vandroux D. Baclofen Intoxication Cases in an Intensive Care Unit. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2016; 35 (2): 169–170. PMID: 26667597. DOI: 10.1016/j.accpm.2015.10.003
11. Moffat A.C., Osselton M.D., Widdop B. (eds.) Clarke's analysis of drugs and poisons. London: Pharm Press 2011.
12. Gablofen (Baclofen) FDA Full Prescribing Information. *US Food and Drug Administration*. Retrieved 2016-01-2
13. Reynaud M., Aubin H-J., Trinquet F., Zakine B., Dano C., Dematteis M., Trojak B., Paille F., Detilleux M. A randomized, placebo-controlled study of high-dose baclofen in alcohol-dependent patients—the ALPADIR study. *Alcohol Alcohol*. 2017; 52: 439–446. PMID: 28525555. DOI: 10.1093/alcalc/agg030
14. Rigal L., Legay Hoang L., Alexandre-Dubroeuq C., Pinot J., Le Jeunne C., Jaury P. Tolerability of high-dose baclofen in the treatment of patients with alcohol disorders: a retrospective study. *Alcohol Alcohol*. 2015; 50: 551–557. DOI: 10.1093/alcalc/avg052

References

1. Livanov G.A., Lodyagin A.N., Razina A.A., Glushkov S.I., Ivanova A.A., Volchkova E.V., Batotsyrenov B.V. Favorable Outcome of Severe Acute Methadone Poisoning (Clinical Case). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (5): 25–31 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-25-31
2. Romanova O.L., Sundukov D.V., Golubev M.A., Blagonravov M.L., Goshkoev V.V., Churilov A.A. Pathologic Changes in the Liver During Acute Exposure to Clozapine and Its Combination with Ethanol (Experimental Study). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2019; 15 (2): 27–35 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-2-27-35
3. Kuznetsov B.V., Lodyagin A.N., Batotsyrenov B.V., Nezhentseva I.V., Baranov D.V. Features of the clinical course of acute methadone poisoning complicated by the development of positional compression syndrome and systemic rhabdomyolysis. *Toxicol. vestnik*. 2015; 4: 38–43 [In Russ.].
4. 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
5. Romanova O.L., Sundukov D.V., Golubev A.M., Blagonravov M.L. Morphological Changes Depending on the Content of Clozapine and its Metabolites in the Lungs and Serum (Experimental Study). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (4): 44–51 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-4-44-51
6. Baclofen Monograph for Professionals. *Drugs.com*. American Society of Health-System Pharmacists. Retrieved 3 March 2019.
7. *Mashkovsky M.D.* Medicinal products. 17th ed. Moscow: Novaya volna= New Wave; 2019: 73–74 [In Russ.].
8. Product Information Clofen. *TGA eBusiness Services*. Millers Point, Australia: Alphapharm Pty Limited. 7 June 2017. Retrieved 15 August 2017
9. Dukova O.A., Pokrovsky A.A., Melentyev A.B., Krasnov E.A., Suvorova E.V., Efremov A.A. Lethal poisoning with baclofen. *Sudbno-meditsinskaya ekspertiza=Forensic medical expertise*. 2015; 58 (1): 35–39 [In Russ.]. DOI: 10.17116/sudmed201558135-39
10. Charifou Y., Martinet O., Jabot J., Gauzere B.A., Allyn J., Vandroux D. Baclofen Intoxication Cases in an Intensive Care Unit. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2016; 35 (2): 169–170. PMID: 26667597. DOI: 10.1016/j.accpm.2015.10.003
11. Moffat A.C., Osselton M.D., Widdop B. (eds.) Clarke's analysis of drugs and poisons. London: Pharm Press 2011.
12. Gablofen (Baclofen) FDA Full Prescribing Information. *US Food and Drug Administration*. Retrieved 2016-01-2
13. Reynaud M., Aubin H-J., Trinquet F., Zakine B., Dano C., Dematteis M., Trojak B., Paille F., Detilleux M. A randomized, placebo-controlled study of high-dose baclofen in alcohol-dependent patients—the ALPADIR study. *Alcohol Alcohol*. 2017; 52: 439–446. PMID: 28525555. DOI: 10.1093/alcalc/agg030
14. Rigal L., Legay Hoang L., Alexandre-Dubroeuq C., Pinot J., Le Jeunne C., Jaury P. Tolerability of high-dose baclofen in the treatment of patients with alcohol disorders: a retrospective study. *Alcohol Alcohol*. 2015; 50: 551–557. DOI: 10.1093/alcalc/avg052

15. Léger M, Brunet M, Le Roux G, Lerolle N, Boels D. Baclofen self-poisoning in the era of changing indication: multicentric reports to a French poison control centre. *Alcohol Alcohol*. 2017; 52: 665–670. DOI: 10.1093/alcalc/axg072
16. Müller C.A., Geisel O., Pelz P., Higl V., Krüger J., Stickel A., Beck A., Wernecke K.D., Hellweg R., Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; 25: 1167–1177. PMID: 26048580. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.04.002
17. Franchitto N, De Haro L, Péliissier F. Focusing solely on the effect of the medication without taking a holistic view of the patient does not seem very constructive. *Clin Toxicol*. 2018; 56: 309. DOI: 10.1080/15563650.2017.1373781
18. Beck A, Pelz P, Lorenz R.C., Charlet K., Geisel O., Heinz A., Wüstenberg T., Müller C.A. Effects of High-Dose Baclofen on Cue Reactivity in Alcohol Dependence: A Randomized, Placebo-Controlled pharmac-fMRI Study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018; 28 (11): 1206–1216. PMID: 30217552. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.08.507
19. Girish K., Vikram Reddy K., Pandit L.V., Pundarikaksha H.P., Vijendra R., Vasundara K., Manjunatha R., Nagraj M., Shruithi R. A randomized, open-label, standard controlled, parallel group study of efficacy and safety of baclofen, and chlordiazepoxide in uncomplicated alcohol withdrawal syndrome. *Biomed J*. 2016; 39 (1): 72–80. DOI: 10.1016/j.bj.2015.09.002. PMID: 27105601 PMID: PMC6138810
20. Schiess M.C., Eldabe S., Konrad P., Molus L., Spencer R., Stromberg K., Weaver T., Punkett R. Intrathecal Baclofen for Severe Spasticity: Longitudinal Data From the Product Surveillance Registry. *Neuromodulation*. 2020 Jan 27. DOI: 10.1111/ner.13097. [Epub ahead of print]. PMID: 31989725
21. Simon N., Franchitto N., Rolland B. Pharmacokinetic Studies of Baclofen Are Not Sufficient to Establish an Optimized Dosage for Management of Alcohol Disorder. *Front Psychiatry*. 2018; 9: 485. PMID: 30349489 PMID: PMC6186984. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00485
22. van den Brink W. Baclofen: A Game Changer in the Treatment of Alcohol Dependence. *Alcohol Alcohol*. 2020 Feb 7; 55 (1): 46–47. DOI: 10.1093/alcalc/azg085. PMID: 32031207
23. Крупицкий Е.М., Рыбакова К.В., Киселев А.С., Алексеева Ю.В., Бернцев В.А., Чехлаты Е.И., Зубова Е.Ю., Попов Ю.В., Незнанов Н.Г. Эффективность и безопасность применения баклофена в терапии алкогольной зависимости (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое пилотное исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115 (6): 53–62. DOI: 10.17116/jnevro20151156153-62
24. McLaughlin M.J., He Y., Brunstrom-Hernandez J., Thio L.L., Carleton B.C., Ross C.J.D., Gaedigk A., Lewandowski A., Dai H., Jusko W.J., Leeder J.S. Response in Children With Cerebral Palsy. *PM R*. 2018; 10 (3): 235–243. DOI: 10.1016/j.pmrj.2017.08.441.
25. Navarrete-Opazo A.A., Gonzalez W., Nahuelhual P. Effectiveness of Oral Baclofen in the Treatment of Spasticity in Children and Adolescents With Cerebral Palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 2016; 97 (4): 604–618. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.08.417. PMID: 26321489
26. Ostermann M.E., Young B., Sibbald W.J., Nicole M.W. Coma mimicking brain death following baclofen overdose. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1144–1146. PMID: 11030173. DOI: 10.1007/s001340051330
27. Roberge R.J., Martin T.G., Hodgman M., Benitez J.G., Brunswick J.E. Supraventricular tachyarrhythmia associated with baclofen overdose. *ClinToxicol* 1994; 32: 291–297. PMID: 8007036. DOI: 10.3109/15563659409017961
28. Rolland B., Deheul S., Danel T., Bordet R., Cottencin O. A case of de novo seizures following a probable interaction of high-dose baclofen with alcohol. *Alcohol Alcohol*. 2012; 47 (5): 577–580. PMID: 22753796. DOI: 10.1093/alcalc/ags076
29. Katal R., Samkutty D., Muzammil S.M., Saucedo S. Baclofen toxicity presenting as myoclonic status epilepticus. *Neurol Clin Pract*. 2019 Dec; 9 (6): 516–518. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000686. PMID: 32042496
30. de Witte L.D., Dekker D., Veraart J., Kromkamp M., Kaasjager K. Aggression and Restlessness Following Baclofen Overdose: The Narrow Line Between Intoxication and Withdrawal Symptoms. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016; 160: A9604 [Article in Dutch]. PMID: 27484417
31. Wolf M.E., Mosnaim A.D. Baclofen-induced manic symptoms: case report and systematic review. *Psychosomatics* (2017) 58: 94. DOI: 10.1016/j.psych.2016.08.004
32. Issa S.Y., Hafez E.M., El-Banna A.S., Abdel Rahman S.M., AlMazroua M.K., El-Hamd M.A. Baclofen Systemic Toxicity: Experimental Histopathological and Biochemical Study. *Hum Exp Toxicol*. 2018; 37 (4): 431–441. PMID: 28565970. DOI: 10.1177/0960327117712369
33. Chapman R.W., Hey J.A., Rizzo C.A., Bolser D.C. GABAB receptors in the lung. *Trends in pharmacological sciences*. 1993; 14 (1): 26–29. PMID: 8382886
34. Mizuta K, Xu D., Pan Y., Comas G., Sonett J.R., Zhang Y., Panettieri Jr R.A., Yang J., Emala Sr C.W. GABAA receptors are expressed and facilitate relaxation in airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008; 294 (6): L1206–16. PMID: 18408071
35. Denora N., Laquintana V., Lopedota A., Serra M., Dazzi L., Biggio G., Pal D., Mitra A.K., Latrofa A., Trapani G., Liso G. Novel L-Dopa and dopamine prodrugs containing a 2-phenyl-imidazopyridine moiety. *Pharm Res*. 2007; 24 (7): 1309–24. PMID: 17404814
15. Léger M, Brunet M, Le Roux G, Lerolle N, Boels D. Baclofen self-poisoning in the era of changing indication: multicentric reports to a French poison control centre. *Alcohol Alcohol*. 2017; 52: 665–670. DOI: 10.1093/alcalc/axg072
16. Müller C.A., Geisel O., Pelz P., Higl V., Krüger J., Stickel A., Beck A., Wernecke K.D., Hellweg R., Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; 25: 1167–1177. PMID: 26048580. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.04.002
17. Franchitto N, De Haro L, Péliissier F. Focusing solely on the effect of the medication without taking a holistic view of the patient does not seem very constructive. *Clin Toxicol*. 2018; 56: 309. DOI: 10.1080/15563650.2017.1373781
18. Beck A, Pelz P, Lorenz R.C., Charlet K., Geisel O., Heinz A., Wüstenberg T., Müller C.A. Effects of High-Dose Baclofen on Cue Reactivity in Alcohol Dependence: A Randomized, Placebo-Controlled pharmac-fMRI Study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018; 28 (11): 1206–1216. PMID: 30217552. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.08.507
19. Girish K., Vikram Reddy K., Pandit L.V., Pundarikaksha H.P., Vijendra R., Vasundara K., Manjunatha R., Nagraj M., Shruithi R. A randomized, open-label, standard controlled, parallel group study of efficacy and safety of baclofen, and chlordiazepoxide in uncomplicated alcohol withdrawal syndrome. *Biomed J*. 2016; 39 (1): 72–80. DOI: 10.1016/j.bj.2015.09.002. PMID: 27105601 PMID: PMC6138810
20. Schiess M.C., Eldabe S., Konrad P., Molus L., Spencer R., Stromberg K., Weaver T., Punkett R. Intrathecal Baclofen for Severe Spasticity: Longitudinal Data From the Product Surveillance Registry. *Neuromodulation*. 2020 Jan 27. DOI: 10.1111/ner.13097. [Epub ahead of print]. PMID: 31989725
21. Simon N., Franchitto N., Rolland B. Pharmacokinetic Studies of Baclofen Are Not Sufficient to Establish an Optimized Dosage for Management of Alcohol Disorder. *Front Psychiatry*. 2018; 9: 485. PMID: 30349489 PMID: PMC6186984. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00485
22. van den Brink W. Baclofen: A Game Changer in the Treatment of Alcohol Dependence. *Alcohol Alcohol*. 2020 Feb 7; 55 (1): 46–47. DOI: 10.1093/alcalc/azg085. PMID: 32031207
23. Крупицкий Е.М., Рыбакова К.В., Киселев А.С., Алексеева Ю.В., Бернцев В.А., Чехлаты Е.И., Зубова Е.Ю., Попов Ю.В., Незнанов Н.Г. Эффективность и безопасность применения баклофена в терапии алкогольной зависимости (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое пилотное исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115 (6): 53–62. DOI: 10.17116/jnevro20151156153-62
24. McLaughlin M.J., He Y., Brunstrom-Hernandez J., Thio L.L., Carleton B.C., Ross C.J.D., Gaedigk A., Lewandowski A., Dai H., Jusko W.J., Leeder J.S. Response in Children With Cerebral Palsy. *PM R*. 2018; 10 (3): 235–243. DOI: 10.1016/j.pmrj.2017.08.441.
25. Navarrete-Opazo A.A., Gonzalez W., Nahuelhual P. Effectiveness of Oral Baclofen in the Treatment of Spasticity in Children and Adolescents With Cerebral Palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 2016; 97 (4): 604–618. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.08.417. PMID: 26321489
26. Ostermann M.E., Young B., Sibbald W.J., Nicole M.W. Coma mimicking brain death following baclofen overdose. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1144–1146. PMID: 11030173. DOI: 10.1007/s001340051330
27. Roberge R.J., Martin T.G., Hodgman M., Benitez J.G., Brunswick J.E. Supraventricular tachyarrhythmia associated with baclofen overdose. *ClinToxicol* 1994; 32: 291–297. PMID: 8007036. DOI: 10.3109/15563659409017961
28. Rolland B., Deheul S., Danel T., Bordet R., Cottencin O. A case of de novo seizures following a probable interaction of high-dose baclofen with alcohol. *Alcohol Alcohol*. 2012; 47 (5): 577–580. PMID: 22753796. DOI: 10.1093/alcalc/ags076
29. Katal R., Samkutty D., Muzammil S.M., Saucedo S. Baclofen toxicity presenting as myoclonic status epilepticus. *Neurol Clin Pract*. 2019 Dec; 9 (6): 516–518. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000686. PMID: 32042496
30. de Witte L.D., Dekker D., Veraart J., Kromkamp M., Kaasjager K. Aggression and Restlessness Following Baclofen Overdose: The Narrow Line Between Intoxication and Withdrawal Symptoms. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016; 160: A9604 [Article in Dutch]. PMID: 27484417
31. Wolf M.E., Mosnaim A.D. Baclofen-induced manic symptoms: case report and systematic review. *Psychosomatics* (2017) 58: 94. DOI: 10.1016/j.psych.2016.08.004
32. Issa S.Y., Hafez E.M., El-Banna A.S., Abdel Rahman S.M., AlMazroua M.K., El-Hamd M.A. Baclofen Systemic Toxicity: Experimental Histopathological and Biochemical Study. *Hum Exp Toxicol*. 2018; 37 (4): 431–441. PMID: 28565970. DOI: 10.1177/0960327117712369
33. Chapman R.W., Hey J.A., Rizzo C.A., Bolser D.C. GABAB receptors in the lung. *Trends in pharmacological sciences*. 1993; 14 (1): 26–29. PMID: 8382886
34. Mizuta K, Xu D., Pan Y., Comas G., Sonett J.R., Zhang Y., Panettieri Jr R.A., Yang J., Emala Sr C.W. GABAA receptors are expressed and facilitate relaxation in airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008; 294 (6): L1206–16. PMID: 18408071
35. Denora N., Laquintana V., Lopedota A., Serra M., Dazzi L., Biggio G., Pal D., Mitra A.K., Latrofa A., Trapani G., Liso G. Novel L-Dopa and dopamine prodrugs containing a 2-phenyl-imidazopyridine moiety. *Pharm Res*. 2007; 24 (7): 1309–1324. PMID: 17404814

Поступила 17.05.20

Received 17.05.20

Анестезиологическое прекондиционирование тонкой кишки на фоне геморрагической гипотензии

А. В. Ефремов*, Т. П. Храмых, Н. В. Говорова, О. В. Корпачева

Омский государственный медицинский университет Минздрава России,
Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Anesthetic Preconditioning of the Small Intestine in Hemorrhagic Hypotension

Anatoly V. Efremov*, Tatyana P. Khramikh, Natalia V. Govorova, Olga V. Korpacheva

Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia,
12 Lenin Str., 644099 Omsk, Russia

Для цитирования: А. В. Ефремов, Т. П. Храмых, Н. В. Говорова, О. В. Корпачева. Анестезиологическое прекондиционирование тонкой кишки на фоне геморрагической гипотензии. Общая реаниматология. 2021; 17 (2): 45–54. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-45-54> [На русск. и англ.]

For citation: Anatoly V. Efremov, Tatyana P. Khramikh, Natalia V. Govorova, Olga V. Korpacheva. Anesthetic preconditioning of the small intestine in hemorrhagic hypotension. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (2): 45–54. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-45-54> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель исследования. Выявление прекондиционирующего эффекта севофлурана на слизистую оболочку тонкой кишки при геморрагической гипотензии в эксперименте.

Материал и методы исследования. Обследовали 106 крыс-самцов, распределенных на 2 группы: 1-я группа — с применением эфира ($n=40$) и 2-я группа — с применением севофлурана ($n=40$). В 2 контрольные группы входили интактные животные: 10 крыс наркотизировали эфиром, 10 — севофлураном. 6 животных погибли ко 2-му часу геморрагической гипотензии на фоне эфирного наркоза. Исследовательские точки геморрагической гипотензии — 15 мин., 30 мин., 1 ч и 2 ч. Амилолитическую активность слизистой оболочки тонкой кишки определяли методами Э. А. Забелинского, В. W. Smith и I. M. Рое в модификации А. М. Уголева. Результаты обрабатывали статистически непараметрическим методом Манна-Уитни.

Результаты. На 15-й мин геморрагической гипотензии во всех отделах тонкой кишки активность фракций амилазы во 2-й группе животных была значимо ниже, чем в 1-й группе. К 30-й мин. геморрагической гипотензии во всех отделах тонкой кишки активность фракций фермента во 2-й группе оставалась значимо ниже, чем в 1-й группе, с разницей, в среднем, от 2 до 9 раз ($p=0,01$; $p<0,001$), а через 1 ч геморрагической гипотензии — ниже, в среднем, в 2 и 4 раза ($p=0,02$; $p<0,001$). Ко 2-му часу геморрагической гипотензии в двенадцатиперстной кишке активность практически всех фракций амилазы во 2-й группе животных оставалась значимо ниже в 3–4 раза по сравнению с 1-й группой. Однако в тощей и подвздошной кишке наблюдали значимо более высокую активность трудно десорбируемой и внутриклеточной фракций амилазы по сравнению с контролем.

Заключение. При проведении анестезиологического пособия севофлураном на фоне геморрагической гипотензии в течение 1 часа эксперимента выявили снижение экскреторной функции поджелудочной железы, стабилизацию щеточной каймы слизистой оболочки всех отделов тонкой кишки, в том числе, и мембран энтероцитов. Через 2 часа после кровопотери выявили биохимические признаки повреждения щеточной каймы в тощем и подвздошном отделах тонкой кишки.

Ключевые слова: севофлуран; прекондиционирование; геморрагический шок; крысы

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Summary

Aim of the study. To investigate the preconditioning effect of sevoflurane on small intestinal mucosa in experimental hemorrhagic hypotension.

Material and methods. The study was performed on a cohort of 106 male rats that included two experimental groups: one exposed to ether (Group 1, $n=40$) and another one exposed to sevoflurane (Group 2, $n=40$);

Адрес для корреспонденции:

*Анатолий Владимирович Ефремов
E-mail: efremov.anatoly.55@gmail.com

Correspondence to:

*Anatoly V. Efremov
E-mail: efremov.anatoly.55@gmail.com

two control groups included 20 intact animals, of which 10 were anesthetized with ether and 10 with sevoflurane. Six animals were excluded from the study because they died by the 2nd hour of hemorrhagic hypotension under ether anesthesia. The study parameters were measured at 15 min, 30 min, 1 h, and 2 h of hemorrhagic hypotension. Amylolytic activity of the small intestine mucosa was determined by E. A. Zabelinsky, B. W. Smith and I. M. Roe technique modified by A. M. Ugolev. The data were statistically analyzed using the nonparametric Mann–Whitney method.

Results. By 15 min of hemorrhagic hypotension, the activity of amylase fractions in all small intestine regions in Group 2 animals was significantly lower vs the Group 1 rats. By 30 min of hemorrhagic hypotension, the activity of the enzyme fractions in all small intestine regions in Group 2 animals remained significantly lower than in Group 1, by an average of 2 to 9 times ($P=0.01$; $P<0.001$), and after 1 h of hemorrhagic hypotension, it was 2 and 4 times lower ($P=0.02$; $P<0.001$). By the 2nd hour of hemorrhagic hypotension, the activity of nearly all duodenal amylase fractions in the Group 2 animals remained 3–4 times lower compared to Group 1. Meanwhile, a significantly higher activity of slowly desorbing and intracellular amylase fractions vs the control group was observed in jejunum and ileum.

Conclusion. In hemorrhagic hypotension under sevoflurane anesthesia, a decrease of the pancreas excretory function, stabilization of the brush border of the mucosa of all small intestine regions, including enterocyte membranes, was found during the first hour of experiment. Two hours after the hemorrhage, the biochemical evidence of brush border damage in the jejunum and ileum was revealed.

Keywords: sevoflurane; preconditioning; hemorrhagic shock; rats

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-2-45-54

Введение

Одним из наиболее частых осложнений оперативных вмешательств в хирургии является массивная кровопотеря, летальность от которой в раннем послеоперационном периоде достигает 65% [1, 2]. Причиной такого исхода является стремительно развивающийся геморрагический шок, патогенез которого подробно изучен, в том числе и с позиции формирования синдрома ишемии-реперфузии [3, 4]. В настоящее время известны механизмы не только реперфузионного повреждения сердца, но и экстракардиальных систем, в частности, желудочно-кишечного тракта [5–8]. Достаточно подробно описаны стадии кишечной недостаточности, последовательно формирующиеся на фоне длительной геморрагической гипотензии и характеризующиеся функциональным изменением пищеварительно-транспортного конвейера, нарушением пристеночного пищеварения и всасывания; возникновением эндотоксемии воротной вены и декомпенсацией основных детоксикационных систем организма с последующим развитием синдрома эндогенной интоксикации и полиорганной недостаточности [9]. В связи с этим, возникает вопрос о профилактике кишечной недостаточности, непосредственно влияющей на течение и исход послеоперационного периода.

В настоящее время при проведении полостных операций для анестезиологического пособия широко применяется ингаляционный анестетик — севофлюран, обладающий уже доказанным эффектом preconditionирования [6, 10–16]. Анестезиологическое прекон-

Introduction

Massive blood loss is one of the most frequent surgical complications with mortality reaching 65% in the early postoperative period [1, 2]. This is due to a rapidly progressing hemorrhagic shock, which has been extensively studied, including within the ischemia-reperfusion syndrome framework [3, 4]. Currently, the mechanisms of reperfusion damage of heart and other organs, particularly gastrointestinal tract, are known [5–8]. Detailed descriptions of the stages of intestinal failure, consistently developing in prolonged hemorrhagic hypotension and characterized by abnormal function of the digestive transport pathways, impaired parietal intestinal digestion and absorption, portal vein endotoxemia and decompensated major body detoxification systems followed by endogenous intoxication and multiple organ failure syndrome [9]. Therefore, the issue of intestinal failure prevention, which directly affects the postoperative period and its outcome, appears relevant.

Currently, sevoflurane, an inhaled anesthetic agent with a proven preconditioning effect, is widely used for anesthesia during major surgeries [6, 10–16]. Sevoflurane-induced heart and brain anesthetic preconditioning has been extensively studied both in experiments and clinically [13–14, 17–18]. In particular, the effect of sevoflurane on functional recovery of animals after circulatory arrest with subsequent resuscitation has been revealed [17, 19]. In patients with heart failure this drug was associated with higher myocardial contractility, reduced tissue oxygen demand, and improved microcirculation [14]. Sevoflurane-based inhaled anesthesia induction allowed to achieve

диционирование сердца и головного мозга этим препаратом активно изучается в эксперименте и клинике [13–14, 17–18]. В частности, выявлено влияние севофлурана на функциональное восстановление животных после остановки кровообращения с последующей реанимацией [17, 19]. У пациентов с сердечной недостаточностью данный препарат обеспечивал более высокие показатели сократительной функции миокарда, уменьшал потребность тканей в кислороде, способствовал адекватной микроциркуляции [14]. Было доказано, что введение ингаляционной индукции на основе севофлурана в анестезию позволяло добиваться большей гемодинамической стабильности у пациентов с высоким риском развития кардиальных осложнений [20].

Опираясь на уже известные особенности фармакодинамики севофлурана, гипотетически можно выдвинуть предположение о том, что его прекодиционирующий эффект может наблюдаться и в тонкой кишке, находящейся в условиях ишемии при кровопотере; и, в определенной степени, профилактить ее повреждение, закономерно приводящее к нарушениям моторики, переваривания и всасывания пищевых веществ, а также повышению проницаемости кишечной стенки.

Цель исследования — выявление прекодиционирующего эффекта севофлурана на слизистую оболочку тонкой кишки при геморрагической гипотензии в эксперименте.

Материал и методы

Исследование выполнили на 106 белых беспородных крысах-самцах, выращенных в питомнике г. Новосибирска и находившихся на передержке в виварии кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии Омского государственного медицинского университета в одинаковых условиях [21]. В исследование включали животных массой 200–230 г через 10–12 часов после последнего кормления при свободном доступе к воде. Животных разделили на 1-ю группу сравнения, в которой применяли эфир ($n=40$), и 2-ю основную группу, в которой использовали севофлюран ($n=40$). Согласно модели геморрагической гипотензии, в каждой группе выделили 4 исследовательские точки — 15 и 30 минут, 1 и 2 часа после кровопотери.

В две контрольные группы включили интактных животных, из них 10-ти крысам проводили наркоз эфиром, а 10-ти — севофлюраном. 6 животных погибли ко 2-му часу геморрагической гипотензии на фоне эфирного наркоза.

Животных вводили в наркоз с помощью масляной ингаляционной анестезии, затем интубировали трахею с помощью катетера для центральных вен (22G/22G «Bbraun»). Ингаляционную анестезию проводили с помощью оригинального устройства (патент РФ на полезную модель № 178264 «Устройство для проведения анестезиологического пособия

greater hemodynamic stability in patients with high risk of cardiac complications [20].

Based on the known pharmacodynamic features of sevoflurane, we can hypothesize that its preconditioning effect can also be observed in the small intestine in ischemia associated with blood loss and, to some extent, prevent its damage, which naturally leads to disorders of motility, digestion and absorption, as well as increased permeability of the intestinal wall.

The aim of the study was to reveal the preconditioning effect of sevoflurane on small intestinal mucosa in experimental hemorrhagic hypotension.

Materials and Methods

The study was performed on 106 male white outbred rats from Novosibirsk nursery and kept in the animal house of the Department of Topographical Anatomy and Operative Surgery of Omsk State Medical University under the same conditions [21]. The animals weighing 200–230 g 10–12 hours after the last feeding with free access to water were included in the study. The animals were divided into the Group 1 (comparison, exposed to ether, $n=40$), and Group 2 (main, exposed to sevoflurane, $n=40$). According to the hemorrhagic hypotension model, in each group 4 study time points were assigned: 15 and 30 minutes, 1 and 2 hours after the blood loss.

Two control groups included intact animals, of which 10 rats were anesthetized with ether and 10 with sevoflurane. Six animals exposed to ether anesthesia died by the second hour of hemorrhagic hypotension.

The animals were anesthetized using mask inhalation anesthesia, then their tracheas were intubated using a central vein catheter (22G/22G «B. Braun»). Inhaled anesthesia was performed using an original device (RF utility patent No. 178264 «Device for anesthesia in small laboratory animals» dated March 28, 2018) with the selected drug until the surgical stage of anesthesia was reached. The following concentrations were used: 2–2.5 MAC at the beginning of anesthesia; 0.5–0.75 MAC to maintain anesthesia.

To simulate hemorrhagic hypotension, catheterization of the common carotid artery was performed using a 26 G catheter («B. Braun»). To prevent blood clotting the animals were injected with heparin 500 IU/kg. The hemorrhagic hypotension was modeled by acute bleeding while maintaining the systemic blood pressure at 40 mm Hg (RF Patent for utility model № 49442 «Device for modeling of hemorrhagic hypotension in small laboratory animals» dated November 27, 2005).

After 15 and 30 min, 1 and 2 h after the blood loss resection of all small intestine segments weighing 25–30 mg was performed to determine the enzymatic activity of its mucosa according to the E. A. Zabelinsky technique [22]. The technique is based on comparison of amylolytic activity of 5 samples taken from a fragment of mucosa of all small intestine regions and is used for evaluation of intraluminal and contact digestion. The first sample (C) reflects the activity of pancreatic α -amylase of the small intestine glycocalyx. Subsequent three tests (D₁, D₂ and D₃) reveal the activity of γ -amylase desorbed from the brush border of the small intestinal mucosa, and the fifth test (G) shows intracellular enzyme activity.

мелким лабораторным животным» от 28.03.2018 г.) выбранным препаратом до достижения хирургической стадии наркоза. Использовали следующие концентрации: 2–2,5 МАК при начале анестезии; 0,5–0,75 МАК для поддержания анестезии.

С целью моделирования геморрагической гипотензии проводили катетеризацию общей сонной артерии катетером 26 G, «В Braun». Для предотвращения свертывания крови животным вводили гепарин в дозировке 500 ЕД/кг. Моделирование геморрагической гипотензии проводили острым кровопусканием с поддержанием системного артериального давления на уровне 40 мм рт. ст. (Патент РФ на полезную модель № 49442 «Устройство для моделирования геморрагической гипотензии у мелких лабораторных животных» от 27 ноября 2005 г.).

Через 15 и 30 мин, 1 и 2 ч после кровопотери проводили резекцию сегментов всех отделов тонкой кишки массой 25–30 мг с целью определения ферментативной активности ее слизистой оболочки по методу Э. А. Забелинского [22]. Методика основана на сравнении амилолитической активности 5 проб, взятых с фрагмента слизистой оболочки всех отделов тонкой кишки, и применяется для оценки полного и пристеночного пищеварения. Первая проба (С) характеризует активность панкреатической α -амилазы гликокаликса тонкой кишки. Последующие три пробы (D1, D2 и D3) позволяют выявить активность γ -амилазы, десорбируемой со щеточной каймы слизистой оболочки тонкой кишки, а пятая проба (G) — внутриклеточную активность ферментов.

В полученных пробах амилолитическую активность определяли по методике, предложенной В. W. Smith и I. M. Roe в модификации А. М. Уголева [23]. Содержание негидролизованного крахмала определяли на спектрофотометре (СФ-46) при длине волны 580 нм путем сравнения опытного и контрольного растворов и выражали в условных единицах.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0». Характеристики количественных данных представили в виде Me [LQ; HQ]. Для оценки различий в двух совокупностях применяли критерий Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Первый этап исследования заключался в сравнительной оценке амилолитической активности слизистой оболочки всех отделов тонкой кишки в 2-х контрольных группах, обусловленных выбором анестетика — эфира или севофлюрана.

Результаты, представленные в табл. 1, демонстрируют статистически значимые различия в амилолитической активности слизистой оболочки всех отделов тонкой кишки у крыс контрольных групп, характеризующиеся более низкими показателями на фоне севоф-

Amylolytic activity in the obtained samples was determined by the technique proposed by B. W. Smith and I. M. Roe modified by A. M. Ugolev [23]. The content of non-hydrolyzed starch was determined using spectrophotometer (SF-46) at 580 nm wavelength by comparing the experimental and control solutions and expressed in CU (conventional units).

Statistical analysis of the results was performed using the STATISTICA 10.0 software package. Quantitative data were presented as Me [LQ; HQ]. Mann–Whitney test was used to assess the significance of difference between any two groups. The cut-off level of significance for testing statistical hypotheses in this study was 0.05.

Results and Discussion

The first stage of the study was a comparative assessment of the amylolytic activity of the mucosa from all regions of the small intestine in both control groups based on the choice of anesthetic agent, either ether or sevoflurane.

The results presented in Table 1 show significant differences in amylolytic activity of the mucous membrane of all small intestine regions in control rats, characterized by lower values under sevoflurane exposure vs the ether anesthesia. Since all animals were taken in the experiment 12 hours after feeding, the results obtained indicate stimulation of pancreatic excretory function and increased activity of brush border fractions of all small intestine regions, including intracellular enzymes, in animals exposed to ether.

At the second stage of the study, we obtained the values of amylolytic activity of the mucosa of three small intestine regions, namely duodenum, jejunum and ileum, in rats exposed to sevoflurane and ether in different periods of hemorrhagic hypotension (Tables 2, 3).

In the duodenum, after 15 mins of hemorrhagic hypotension, the activity of practically all enzyme fractions in Group 2 animals was significantly lower vs the Group 1. However, when compared with controls on sevoflurane, the activities of the luminal and rapidly desorbing enzyme fractions in Group 2 were 44% and 65% higher, respectively. The activity values of the medium-rate and slowly desorbing fractions as well as of the intracellular enzymes in Group 2 did not differ from the control values on sevoflurane. A similar trend toward low activity values for all amylase fractions in Group 2 vs Group 1 was seen in the jejunum and ileum, and intracellular enzyme values did not differ from control ones (Table 2).

By 30 min of hemorrhagic hypotension in almost all regions of the small intestine, the activity of amylase fractions remained low in the Group 2 vs Group 1 with an average 2-to-9-fold difference, respectively. At the same time, the activity of desorbing amylase fractions was higher than the control values. It is noteworthy that the activity of intracellular enzymes in Group 2 still did not differ from the control values on sevoflurane (Table 2).

Таблица 1. Амилолитическая активность (усл. ед.) тонкой кишки при анестезии эфиром и севофлураном в контрольных группах крыс, Ме [LQ; HQ].**Table 1. Intestinal amylolytic activity (units) under ether and sevoflurane anesthesia in the control groups, Me [LQ; HQ].**

Parameters	Enzyme fractions				
	C	D ₁	D ₂	D ₃	G
Duodenum					
Ether	0.80 [0.71; 0.82]	0.76 [0.73; 0.86]	0.60 [0.46; 0.66]	0.38 [0.31; 0.56]	0.48 [0.39; 0.57]
Sevoflurane	0.27 [0.20; 0.34]	0.29 [0.22; 0.36]	0.42 [0.28; 0.51]	0.29 [0.19; 0.41]	0.24 [0.15; 0.32]
	<i>P</i> =0.02	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> =0.01	<i>P</i> =0.02	<i>P</i> <0.001
Jejunum					
Ether	0.76 [0.60; 0.80]	0.73 [0.57; 0.88]	0.56 [0.45; 0.61]	0.53 [0.31; 0.59]	0.34 [0.31; 0.39]
Sevoflurane	0.21 [0.11; 0.33]	0.20 [0.12; 0.29]	0.23 [0.10; 0.34]	0.24 [0.16; 0.32]	0.22 [0.08; 0.29]
	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> =0.01	<i>P</i> =0.02	<i>P</i> =0.02
Ileum					
Ether	0.71 [0.66; 0.86]	0.66 [0.63; 0.68]	0.54 [0.42; 0.60]	0.34 [0.28; 0.36]	0.32 [0.16; 0.41]
Sevoflurane	0.17 [0.11; 0.32]	0.30 [0.24; 0.39]	0.24 [0.16; 0.32]	0.20 [0.11; 0.32]	0.16 [0.07; 0.28]
	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> =0.01	<i>P</i> =0.02	<i>P</i> =0.01

Note. For tables 1–3: *P* — statistical significance of intergroup differences.

Примечание. Для табл. 1–3: enzyme fractions — фракции фермента; duodenum — 12-перстная кишка; jejunum — тощая кишка; ileum — подвздошная кишка; ether — эфир. *p* — уровень значимости межгрупповых различий.

люрана по сравнению с эфирным наркозом. Поскольку всех животных брали в эксперимент спустя 12 часов после кормления, полученные результаты свидетельствуют о стимуляции экскреторной функции поджелудочной железы и повышении активности фракций щеточной каймы всех отделов тонкой кишки, включая внутриклеточные ферменты, на фоне эфира.

На втором этапе исследования получили показатели амилолитической активности слизистой оболочки трех отделов тонкой кишки, двенадцатиперстного, тощего и подвздошного, у крыс на фоне анестезии севофлураном и эфиром в различные сроки геморрагической гипотензии (табл. 2, 3).

На 15-й мин геморрагической гипотензии в двенадцатиперстной кишке активность практически всех фракций фермента во 2-й группе животных была значительно снижена относительно показателей 1-й группы. Однако при сравнении с контрольными показателями на севофлюране активности полостной и легко десорбируемых фракций фермента во 2-й группе были выше на 44 и 65%, соответственно. Показатели активности средне и трудно десорбируемых фракций, а также внутриклеточных ферментов во 2-й группе не отличались от контрольных значений на севофлюране. Подобная тенденция к низким показателям активности всех фракций амилазы во 2-й группе по сравнению с 1-й прослеживалась в тощей и подвздошной кишке, причем показатели внутриклеточных ферментов не отличались от контрольных (табл. 2).

К 30 мин. геморрагической гипотензии практически во всех отделах тонкой кишки активность фракций амилазы оставались низ-

After 1 h of hemorrhagic hypotension in the Group 2, amylolytic activity of fractions of all small intestine regions remained on the average 2–4 times lower than in the Group 1. The measurement of the intracellular enzyme activity revealed lower values (by 50–60%) vs the Group 1 animals. Meanwhile, the enzymatic activity values in Group 2, in general, did not differ from the control ones, except for the jejunum, where the slowly desorbing fraction exceeded the control values by 44% (Table 3).

By the 2nd h of hemorrhagic hypotension in the duodenum the activity of practically all amylase fractions in the Group 2 animals remained 3–4 times lower vs Group 1 and did not differ from the control. However, in the jejunum and ileum along with the low activity of intraluminal and rapidly desorbing fractions in the sevoflurane group, high activity of slowly desorbing and intracellular fractions vs the control values was seen while no such differences were observed with the group of animals exposed to ether anesthesia (Table 3).

In general, at all time points of hemorrhagic hypotension there was a trend to reduced amylolytic activity of intraluminal (pancreatic), desorbing and intracellular enzyme fractions in all small intestine regions down to control values in sevoflurane-exposed animals vs the ether-exposed group. The only exception were slowly desorbing and intracellular fractions of the enzyme by the 2nd hour of the experiment, whose values did not differ from the ones in the Group 1.

Sevoflurane sparked interest due to the discovery of its additional effect, anesthetic preconditioning, which is effected through the stabilization of cell membranes under hypoxia, a major pathogenetic factor in massive blood loss [7, 12, 14]. Currently, there are publications on cardioprotective effect of this anesthetic agent confirmed by numer-

Таблица 2. Амилолитическая активность (усл. ед.) тонкой кишки крыс при геморрагической гипотензии (15 и 30 мин), Ме [LQ; HQ].
Table 2. Rat small intestinal amylolytic activity (units) after 15 and 30 minutes of hemorrhagic hypotension, Me [LQ; HQ].

Parameters	Enzyme fractions				
	C	D ₁	D ₂	D ₃	G
15 min					
Duodenum					
Group 1	0.95 [0.80; 1.03]	0.82 [0.80; 1.10]	0.83 [0.72; 1.03]	0.74 [0.67; 0.83]	0.51 [0.40; 0.61]
Group 2	0.39 [0.25; 0.52]	0.48 [0.34; 0.65]	0.54 [0.08; 0.62]	0.35 [0.11; 0.60]	0.28 [0.24; 0.55]
	<i>P</i> <0.001, <i>P</i> _{ctr} =0.01	<i>P</i> =0.001, <i>P</i> _{ctr} =0.01	<i>P</i> =0.02	<i>P</i> =0.01	<i>P</i> <0.001
Jejunum					
Group 1	0.88 [0.75; 1.01]	0.73 [0.70; 0.85]	1.06 [0.99; 1.10]	0.59 [0.42; 0.60]	0.38 [0.30; 0.39]
Group 2	0.40 [0.29; 0.52]	0.44 [0.32; 0.56]	0.46 [0.34; 0.51]	0.52 [0.40; 0.58]	0.24 [0.11; 0.31]
	<i>P</i> <0.001, <i>P</i> _{ctr} =0.01	<i>P</i> <0.001, <i>P</i> _{ctr} =0.02	<i>P</i> =0.02, <i>P</i> _{ctr} =0.01		<i>P</i> =0.02
Ileum					
Group 1	0.39 [0.35; 0.41]	0.71 [0.69; 0.75]	0.64 [0.63; 0.70]	0.54 [0.51; 0.68]	0.38 [0.24; 0.40]
Group 2	0.25 [0.17; 0.32]	0.29 [0.19; 0.38]	0.59 [0.41; 0.69]	0.33 [0.31; 0.42]	0.21 [0.10; 0.29]
	<i>P</i> =0.02	<i>P</i> =0.01	<i>P</i> _{ctr} =0.02	<i>P</i> =0.03, <i>P</i> _{ctr} =0.01	<i>P</i> =0.03
30 min					
Duodenum					
Group 1	1.17 [1.14; 1.20]	1.12 [1.10; 1.16]	1.02 [0.99; 1.12]	0.86 [0.80; 0.90]	0.61 [0.54; 0.63]
Group 2	0.28 [0.15; 0.38]	0.47 [0.39; 0.77]	0.59 [0.47; 0.82]	0.50 [0.42; 0.87]	0.31 [0.25; 0.51]
	<i>P</i> =0.001	<i>P</i> <0.001, <i>P</i> _{ctr} <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001, <i>P</i> _{ctr} <0.001	<i>P</i> =0.01
Jejunum					
Group 1	1.19 [1.18; 1.21]	1.13 [1.04; 1.16]	1.06 [0.99; 1.10]	0.82 [0.78; 1.20]	0.58 [0.54; 0.64]
Group 2	0.32 [0.19; 0.86]	0.29 [0.24; 0.77]	0.31	0.60 [0.52; 0.62]	0.28 [0.11; 0.34]
	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	0.16	<i>P</i> <0.001, <i>P</i> _{ctr} =0.01	<i>P</i> =0.01
Ileum					
Group 1	1.20 [1.15; 1.21]	1.03 [0.98; 1.10]	0.80 [0.75; 0.94]	1.10 [0.97; 1.21]	0.55 [0.50; 0.61]
Group 2	0.26 [0.15; 0.41]	0.60 [0.49; 0.81]	0.92 [0.85; 1.06]	0.43 [0.31; 0.50]	0.32 [0.30; 0.37]
	<i>P</i> <0.01	<i>P</i> <0.001, <i>P</i> _{ctr} <0.001	<i>P</i> _{ctr} <0.001	<i>P</i> =0.001	<i>P</i> <0.001

Note. Note. For tables 2, 3: *P* — statistical significance of intergroup differences; *P*_{ctr} — significance of Group 2 parameters vs the control group (the sevoflurane control group values are shown in table 1).

Примечание. Для табл. 2, 3: *p* — уровень значимости различий между показателями групп; *p*_{ctr} — уровень значимости различия 2-й группы по сравнению с контрольной (значения контрольной группы «Sevoflurane» — в табл. 1).

Таблица 3. Амилолитическая активность тонкой кишки крыс в условиях геморрагической гипотензии (1 и 2 часа), Ме [LQ; HQ].

Table 3. Rat small intestinal amylolytic activity after 1 and 2 hours of hemorrhagic hypotension, Me [LQ; HQ].

Parameters	Enzyme fractions				
	C	D ₁	D ₂	D ₃	G
1 h					
Duodenum					
Group 1	0.99 [0.97; 1.17]	0.97 [0.94; 1.13]	0.92 [0.91; 0.97]	0.73 [0.54; 0.84]	0.46 [0.31; 0.63]
Group 2	0.29 [0.19; 0.38]	0.33 [0.18; 0.51]	0.35 [0.19; 0.58]	0.37 [0.21; 0.52]	0.28 [0.23; 0.37]
	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> =0.01	<i>P</i> =0.02
Jejunum					
Group 1	1.01 [0.95; 1.11]	0.97 [0.75; 1.0]	0.96 [0.8; 1.0]	0.58 [0.21; 0.90]	0.66 [0.61; 0.82]
Group 2	0.30 [0.24; 0.41]	0.31 [0.26; 0.51]	0.28 [0.23; 1.24]	0.54 [0.27; 1.19]	0.28 [0.22; 0.35]
	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> _{ctr} =0.02	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> _{ctr} =0.01	<i>P</i> =0.01
Ileum					
Group 1	1.03 [0.96; 1.11]	0.97 [0.92; 1.05]	0.63 [0.45; 0.90]	0.36 [0.31; 0.50]	0.56 [0.50; 0.86]
Group 2	0.23 [0.13; 0.40]	0.35 [0.32; 0.39]	0.45 [0.31; 0.93]	0.28 [0.20; 0.44]	0.26 [0.23; 0.35]
	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> _{ctr} =0.01		<i>P</i> =0.03
2 h					
Duodenum					
Group 1	1.20 [1.04; 1.63]	1.01 [0.86; 1.37]	0.72 [0.70; 0.97]	0.41 [0.24; 0.57]	0.53 [0.41; 0.61]
Group 2	0.30 [0.28; 0.32]	0.33 [0.19; 0.41]	0.34 [0.24; 0.43]	0.39 [0.19; 0.54]	0.38 [0.24; 0.51]
	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> =0.01		<i>P</i> =0.03
Jejunum					
Group 1	0.97 [0.94; 1.14]	0.91 [0.72; 1.08]	0.56 [0.24; 0.94]	0.54 [0.27; 0.76]	0.48 [0.34; 0.61]
Group 2	0.23 [0.21; 0.25]	0.26 [0.19; 0.39]	0.22 [0.19; 0.34]	0.47 [0.28; 0.68]	0.39 [0.28; 0.58]
	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001		<i>P</i> _{ctr} =0.02	<i>P</i> _{ctr} =0.02
Ileum					
Group 1	0.92 [0.49; 1.20]	0.87 [0.37; 1.19]	0.43 [0.37; 0.49]	0.32 [0.20; 0.43]	0.56 [0.30; 0.62]
Group 2	0.20 [0.19; 0.21]	0.36 [0.26; 0.48]	0.39 [0.21; 0.55]	0.43 [0.41; 0.48]	0.49 [0.46; 0.61]
	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> _{ctr} =0.01	<i>P</i> _{ctr} =0.01	<i>P</i> _{ctr} <0.001

кой во 2-й группе по отношению к показателям в 1-й группе с разницей, в среднем, от 2 до 9 раз, соответственно. При этом активность десорбируемых фракций амилазы была выше контрольных значений. Примечательно, что активность внутриклеточных ферментов во 2-й группе, по-прежнему, не отличалась от контрольных значений на севофлюране (табл. 2).

Через 1 ч геморрагической гипотензии во 2-й группе амилитическая активность фракций всех отделов тонкой кишки оставалась более низкой, в среднем, в 2 и 4 раза, по сравнению с 1-й группой. При исследовании активности внутриклеточных ферментов выявили более низкие показатели активности (на 50–60%) по сравнению с 1-й группой животных. При этом значения ферментативной активности во 2-й группе, в целом, не отличались от контрольных значений, за исключением тощей кишки, где трудно десорбируемая фракция превышала контрольные значения на 44% (табл. 3).

Ко 2-му ч геморрагической гипотензии в двенадцатиперстной кишке активность практически всех фракций амилазы во 2-й группе животных оставалась в 3–4 раза ниже по сравнению с 1-й группой и не отличалась от контроля. Однако в тощей и подвздошной кишке на фоне низких показателей активности полостной и легко десорбируемой фракций в группе животных с севофлюраном наблюдали высокую активность трудно десорбируемой и внутриклеточной фракций по сравнению с контрольными значениями на фоне отсутствия различий в активности с группой животных, получавших наркоз эфиром (табл. 3).

В целом, на всех исследовательских точках геморрагической гипотензии наблюдали тенденцию снижения амилитической активности полостной (панкреатической), десорбируемой и внутриклеточной фракций фермента во всех отделах тонкой кишки до контрольных значений на фоне севофлурана по сравнению с эфирным наркозом. Исключение составляли трудно десорбируемая и внутриклеточная фракции фермента ко 2-му часу эксперимента, значения которых не отличались от 1-й группы.

Интерес к севофлюрану возник в связи с открытием его дополнительного эффекта — анестетического прекодиционирования, который реализуется через стабилизацию клеточных мембран в условиях гипоксии, являющейся основным патогенетическим фактором при массивной кровопотере [7, 12, 14]. В настоящее время появляются публикации, посвященные кардиопротекторному действию этого анестетика, подтвержденному многочисленными клиническими исследованиями [11, 20, 24, 25]. Появились сообщения о проявлении эффекта его прекодиционирования не только в отно-

ous clinical studies [11, 20, 24, 25]. There are reports about its preconditioning effect not only on the heart, but on other organs as well, including brain, kidneys, and lungs [6, 16, 17, 26]. However, when analyzing the literature regarding anesthesia preconditioning by sevoflurane, we can encounter some contradictions. In particular, the studies of Tomai and Julier did not reveal cardioprotective effect of sevoflurane, which raises questions about the anesthetic dosage, especially since there is no reference dose initiating the anesthetic preconditioning. Some authors believe that one can expect full-scale protection only if the concentration of sevoflurane is deliberately increased to 2 MAC during anesthesia [17]. All of the above enabled us to hypothesize about possible anesthetic preconditioning of the small intestine in circulating blood volume deficit caused by blood loss and test it experimentally using proven and proprietary models of hemorrhagic shock and sedation techniques, as well as clinically validated anesthetic doses of sevoflurane.

Experimental studies and clinical observations have proved that the intestine becomes ischemic and has a tolerance threshold to ischemia in various conditions as a result of the organism stress-response [27]. However, in critical conditions, such as hemorrhagic shock due to massive blood loss, structural changes of small intestine mucosa, the most sensitive to hypoxia, take place [9, 27]. This leads to at least two adverse effects, i. e., disruption of digestive transport along the small intestine and damage to the blood-tissue barrier, resulting in increased wall permeability and endotoxemia development [10]. Subsequently, reperfusion worsens intestinal damage, and the vicious circle closes with secondary damage of all organs and tissues by endotoxins [27–29]. In this regard, the use of sevoflurane during operations involving massive blood loss would, to some extent, prevent these disorders.

Low activity of intraluminal and rapidly desorbing amylase fractions in animals exposed to sevoflurane vs with those on ether suggest not only preserved small intestinal mucosa glycocalyx function, but also preconditioning of pancreas, responding to reperfusion by intense release of pancreatic juice into duodenum, which additionally damages glycocalyx. The slowly desorbing and intracellular fractions of the enzyme values that are close to the control ones reflect their strong link to the small intestine brush border condition and enterocyte membrane stabilization first under ischemia conditions, and then in reperfusion, although after 2 hours of hemorrhagic hypotension in jejunum and ileum there was a trend to the loss of enzyme binding to brush border and destruction of enterocytes.

Finally, we can assume that cytoprotective properties of sevoflurane may underlie its preconditioning effect when used in specific doses [25, 26], which requires further experimental confirmation.

шении сердца, но также и других органов — головного мозга, почек, легких [6, 16, 17, 26]. Однако при анализе отечественной и зарубежной литературы, посвященной исследованиям анестезиологического прекондиционирования севофлурана, имеются некоторые противоречия. В частности, в исследованиях Tomai, Julier не выявлен кардиопротективный эффект севофлурана, что заставляет задуматься над дозировкой анестетика, тем более, что отсутствуют рекомендации дозы, инициирующей процесс анестетического прекондиционирования. Некоторые авторы считают, что рассчитывать на полноценную защиту можно лишь в том случае, если во время анестезии преднамеренно увеличивать концентрацию севофлурана до 2 МАК [17]. Все вышеперечисленное позволило нам сформулировать гипотезу о возможном анестетическом прекондиционировании тонкой кишки в условиях дефицита объема циркулирующей крови в результате кровотечения и реализовать это в эксперименте, используя проверенные и патентованные модели геморрагического шока и аппарата для седации, а также апробированные в клинике наркотические дозы севофлурана.

Экспериментальными исследованиями и клиническими наблюдениями доказано, что именно кишечник при различных патологических процессах в результате стресс-реакции организма находится в условиях ишемии и имеет определенный порог толерантности к ней [27]. Однако при критических состояниях, к которым относится геморрагический шок, формирующийся в результате массивной кровопотери, наблюдается изменение структуры слизистой оболочки тонкой кишки, наиболее чувствительной к гипоксии [9, 27]. Это приводит, как минимум, к двум неблагоприятным последствиям: нарушению пищеварительно-транспортной функции тонкой кишки и повреждению гистогематического барьера, приводящему к повышению проницаемости стенки органа и развитию эндотоксемии [10]. В дальнейшем, реперфузия усиливает повреждение кишечника, и порочный круг замыкается вторичным повреждением всех органов и тканей эндотоксинами [27–29]. В связи с этим применение севофлурана во время проведения операций, сопряженных с массивной кровопотерей, позволило бы, в известной степени, профилактировать эти нарушения.

Литература

1. Gipson J.S., Wood E.M., Cole-Sinclair M.F., McQuilten Z., Waters N., Woodford N.W. Major haemorrhage fatalities in the Australian national coronial database. *Emerg Med Australas*. 2018; 30 (3): 382–388. DOI: 10.1016/j.ajem. 2017.06.025. PMID: 28633905.
2. Conti A., Renzi N., Molesti D., Bianchi S., Bogazzi I., Bongini G., Pepe G., Frosini F., Bertini A., Santini M. Short and long-term mortality of

Conclusion

During anesthesia with sevoflurane in hemorrhagic hypotension during 1 hour of the experiment we observed decreased pancreatic excretory function, stabilization of the mucosal brush border in all small intestine regions and enterocyte membranes. However, 2 hours after the blood loss there were biochemical signs of damage to the brush border in the jejunum and ileum.

Низкие показатели активности полостной и легко десорбируемой фракций амилазы в группе животных с использованием севофлурана, по сравнению с таковыми на эфире, позволяют сделать вывод не только о сохранении функции гликокаликса, покрывающего слизистую оболочку тонкой кишки, но и о прекондиционировании поджелудочной железы, реагирующей на реперфузию мощным выбросом в двенадцатиперстную кишку панкреатического сока, дополнительно повреждающего гликокаликс. Показатели трудно десорбируемой и внутриклеточной фракций фермента, приближенные к контрольным значениям, отражают их прочную связь с состоянием щеточной каймы тонкой кишки и стабилизацию мембран энтероцитов сначала в условиях ишемии, а затем и реперфузии, хотя после 2-х часов геморрагической гипотензии в тощей и подвздошной кишках намечалась тенденция к потере связей фермента со щеточной каймой и деструкции энтероцитов.

В заключение, можно предположить, что в основе эффекта прекондиционирования севофлураном, применяемого в определенной дозировке, имеет место цитопротекторное свойство [25, 26], требующее дальнейшего морфологического подтверждения в эксперименте.

Заклучение

При проведении анестезиологического пособия севофлураном на фоне геморрагической гипотензии в течение 1 часа эксперимента наблюдали снижение экскреторной функции поджелудочной железы, стабилизацию щеточной каймы слизистой оболочки всех отделов тонкой кишки, в том числе, и мембран энтероцитов. Однако через 2 часа после кровопотери появлялись биохимические признаки повреждения щеточной каймы в тощем и подвздошном отделах тонкой кишки.

References

1. Gipson J.S., Wood E.M., Cole-Sinclair M.F., McQuilten Z., Waters N., Woodford N.W. Major haemorrhage fatalities in the Australian national coronial database. *Emerg Med Australas*. 2018; 30 (3): 382–388. DOI: 10.1016/j.ajem. 2017.06.025. PMID: 28633905.
2. Conti A., Renzi N., Molesti D., Bianchi S., Bogazzi I., Bongini G., Pepe G., Frosini F., Bertini A., Santini M. Short and long-term mortality of

- patients presenting with bleeding events to the Emergency Department. *Am J Emerg Med.* 2017; 35 (12): 1867–1872. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.06.025. PMID: 28633905.
3. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986; 74 (5): 1124–1136. DOI: 10.1161/01.CIR.74.5.1124. PMID: 3769170.
 4. McConachie I. Anesthesia for the High-Risk Patient. 2 ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2009: 302. ISBN: 9780511576652. DOI: 10.1017/CBO9780511576652.
 5. Yang P., Du Y., Zeng H., Xing H., Tian C., Zou X. Comparison of Inflammatory Markers Between the Sevoflurane and Isoflurane Anesthesia in a Rat Model of Liver Ischemia/Reperfusion Injury. *Transplant Proc.* 2019; 51 (6): 2071–2075. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.04.022. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31303406.
 6. Savran Karadeniz M., Senturk Ciftci H., Tefik T., Oktar T., Nane I., Turkmen A., Oguz F., Tugrul K.M. Effects of Different Volatile Anesthetics on Cytokine and Chemokine Production After Ischemia-Reperfusion Injury in Patients Undergoing Living-Donor Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2019; 17 (Suppl 1): 68–74. DOI: 10.6002/ect.MESOT2018.O10. PMID: 30777526.
 7. Молчан Н.С., Полушин Ю.С., Жлоба А.А., Кобак А.Е., Хряпа А.А. Влияние анестезии с пролонгированным использованием десфлурана и севофлурана на этапе искусственного кровообращения на функцию сердца при операциях аортокоронарного шунтирования. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2017; 14 (4): 23–31. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31.
 8. Юдин Г.В. Органопroteкция севофлураном у кардиохирургических больных. *Клиническая физиология кровообращения.* 2017; 14 (3): 125–130. DOI: 10.24022/1814-6910-2017-14-3-125-130.
 9. Храмых Т.П. Оценка пристеночного пищеварения на фоне геморрагической гипотензии. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)* 2009; 88 (5): 50–53.
 10. Федерякин Д.В., Гончарук А.В., Анохин А.В., Джигарах Мунзер Д.О. Динамика когнитивных функций и провоспалительных цитокинов при различных вариантах аорто-коронарного шунтирования. *Общая реаниматология.* 2018; 14 (6): 4–11. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-4-11.
 11. Brioni J.D., Varughese S., Ahmed R., Bein B. A clinical review of inhalation anesthesia with sevoflurane: from early research to emerging topics. *J Anesth.* 2017; 31 (5): 764–778. DOI: 10.1007/s00540-017-2375-6. PMID: 28585095.
 12. Бабкина А.С., Рызжков И.А., Антонова В.В., Цоколаева З.И., Асанов А.Р., Калабушев С.Н., Заржецкий Ю.В. Морфологические и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при остром отравлении клозапином (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2019; 15 (4): 67–75. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-4-67-75.
 13. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Скрипкин Ю.В., Улиткина О.Н., Бершадский Ф.Ф., Строителиева Е.М. Ингаляционная седация у кардиохирургических больных в отделении интенсивной терапии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2018; 15 (5): 46–53.
 14. Герасименко О.Н., Гребенчиков О.А., Овезов А.М., Прокошев П.В., Лихванцев В.В. Анестетическое прекондиционирование в кардиохирургии. *Альманах клинической медицины.* 2017; 45 (3): 172–180.
 15. Алиев В.А., Яворовский А.Г., Шапошников А.А., Лория И.Ж., Ветшева М.С. Сравнительная оценка современных ингаляционных анестетиков при каротидной эндартерэктомии. *Общая реаниматология.* 2019; 15 (1): 27–38. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-27-38.
 16. Zarbock A., Kellum J.A., Van Aken H., Schmidt C., Küllmar M., Rosenberger P., Martens S., Görlich D., Meersch M. Long-term Effects of Remote Ischemic Preconditioning on Kidney Function in High-risk Cardiac Surgery Patients: Follow-up Results from the RenalRIP Trial. *Anesthesiology.* 2017; 126 (5): 787–798. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001598. PMID: 28288051.
 17. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Плотников Е.Ю., Борисов К.Ю., Шайбакова В.Л., Шапошников А.А., Черпаков Р.А., Шмелева Е.В. Механизмы фармакологического прекондиционирования мозга и сравнительная эффективность препаратов-ингибиторов гликоген-синтетазы-киназы-3 бета прямого и непрямого действия (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2012; 8 (6): 37–42. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-6-37.
 18. Satomoto M., Sun Z., Adachi Y.U., Kinoshita H., Makita K. Sevoflurane preconditioning ameliorates lipopolysaccharide-induced cognitive impairment in mice. *Exp Anim.* 2018 May 10; 67 (2): 193–200. DOI: 10.1538/expanim.17-0102. PMID: 29187700.
 19. Сидорова К.А., Драгич О.А., Юрина Т.А., Евдокимова В.Р., Балабанова О.А., Рябова Н.Н. Физиологическое обоснование ингаляционной анестезии животных. *Научная жизнь.* 2018; 83 (12): 189–196.
 20. Курносоев А.Б., Лубнин А.Ю., Калинин П.Л. Особенности периоперационного ведения пожилых больных при эндоскопическом трансфеноидальном удалении опухолей хиазмально-селлярной области. *Общая реаниматология.* 2017; 13 (3): 64–82. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-64-82.
 21. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в на-
- patients presenting with bleeding events to the Emergency Department. *Am J Emerg Med.* 2017; 35 (12): 1867–1872. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.06.025. PMID: 28633905.
 3. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986; 74 (5): 1124–1136. DOI: 10.1161/01.CIR.74.5.1124. PMID: 3769170.
 4. McConachie I. Anesthesia for the High-Risk Patient. 2 ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2009: 302. ISBN: 9780511576652. DOI: 10.1017/CBO9780511576652.
 5. Yang P., Du Y., Zeng H., Xing H., Tian C., Zou X. Comparison of Inflammatory Markers Between the Sevoflurane and Isoflurane Anesthesia in a Rat Model of Liver Ischemia/Reperfusion Injury. *Transplant Proc.* 2019; 51 (6): 2071–2075. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.04.022. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31303406.
 6. Savran Karadeniz M., Senturk Ciftci H., Tefik T., Oktar T., Nane I., Turkmen A., Oguz F., Tugrul K.M. Effects of Different Volatile Anesthetics on Cytokine and Chemokine Production After Ischemia-Reperfusion Injury in Patients Undergoing Living-Donor Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2019; 17 (Suppl 1): 68–74. DOI: 10.6002/ect.MESOT2018.O10. PMID: 30777526.
 7. Molchan N.S., Polushin Yu.S., Zhloba A.A., Kobak A.E., Khryapa A.A. The effect of anesthesia with prolonged use of desflurane and sevoflurane at the stage of artificial blood circulation on the heart function during bypass surgery. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2017; 14 (4): 23–31 [In Russ.]. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31.
 8. Judin G.V. Organoprotection by sevoflurane in cardiac patients. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya=Clinical physiology of blood circulation.* 2017; 14 (3): 125–130 [In Russ.]. DOI: 10.24022/1814-6910-2017-14-3-125-130
 9. Khramyh T.P. Assessment of parietal digestion against the background of hemorrhagic hypotension. Functional changes in the mucous membrane of the small intestine with hemorrhagic hypotension. *Sibirskiy meditsinskiy jurnal =Siberian medical journal.* 2009; 88 (5): 50–53 [In Russ.].
 10. Federyakin D.V., Goncharuk A.V., Anokhin A.V., Dj'Arakh Munzer D.O. Dynamics of Cognitive Functions and Proinflammatory Cytokines in Different Variants of Coronary Artery Bypass Surgery. *Obshchaya Reanimatologiya= General Reanimatology.* 2018; 14 (6): 4–11 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-4-11
 11. Brioni J.D., Varughese S., Ahmed R., Bein B. A clinical review of inhalation anesthesia with sevoflurane: from early research to emerging topics. *J Anesth.* 2017; 31 (5): 764–778. DOI: 10.1007/s00540-017-2375-6. PMID: 28585095.
 12. Babkina A.S., Ryzhkov I.A., Antonova V.V., Tsokolaeva Z.I., Asanov A.R., Kalabushev S.N., Zarzhetsky Yu.V. Morphological and Functional Alterations of the Cardiovascular System during Acute Clozapine Poisoning (Experimental Study). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2019; 15 (4): 67–75 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-4-67-75
 13. Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Skripkin Ju.V., Ulitkina O.N., Ber-shadskij F.F., Stroiteleva E.M. Inhalation sedation in cardiac patients in the intensive care unit. *Vest. Anesthesiol. Reanimatol.* 2018; 15 (5): 46–53 [In Russ.].
 14. Gerasimenko O.N., Grebenchikov O.A., Ovezov A.M., Prokoshev P.V., Lihvanecov V.V. Anesthetic preconditioning in cardiac surgery. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2017; 45 (3): 172–180 [In Russ.]. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-3-172-180.
 15. Aliev V.A., Yavorovskii A.G., Shaposhnikov A.A., Loriya I.Z., Vetsheva M.S. Comparative Evaluation of Modern Inhalation Anesthetics in Carotid Endarterectomy. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2019; 15 (1): 27–38. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-27-38
 16. Zarbock A., Kellum J.A., Van Aken H., Schmidt C., Küllmar M., Rosenberger P., Martens S., Görlich D., Meersch M. Long-term Effects of Remote Ischemic Preconditioning on Kidney Function in High-risk Cardiac Surgery Patients: Follow-up Results from the RenalRIP Trial. *Anesthesiology.* 2017; 126 (5): 787–798. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001598. PMID: 28288051.
 17. Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Borisov K.Yu., Shaibakova V.L., Shaposhnikov A.A., Cherpakov R.A., Shmeleva E.V. The Mechanisms of Pharmacological Preconditioning of the Brain and the Comparative Efficacy of the Drugs — Direct- and Indirect-Acting Glycogen Synthase Kinase-3 β Inhibitors: Experimental Study. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2012; 8 (6): 37. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-6-37
 18. Satomoto M., Sun Z., Adachi Y.U., Kinoshita H., Makita K. Sevoflurane preconditioning ameliorates lipopolysaccharide-induced cognitive impairment in mice. *Exp Anim.* 2018 May 10; 67 (2): 193–200. DOI: 10.1538/expanim.17-0102. PMID: 29187700.
 19. Sidorova K.A., Dragich O.A., Jurina T.A., Evdokimova V.R., Balabanova O.A., Rjabova N.N. Physiological substantiation of inhalation anesthesia of animals. *Nauchnaya zhizn.* 2018; 83 (12): 189–196 [In Russ.].
 20. Kurnosov A.B., Lubnin A.Yu., Kalinin P.L. Peculiarities of the Perioperative Care of Elderly Patients Undergoing Endoscopic Transsphenoidal Removal of Tumors in the Chiasmatic-Sellar Area. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2017; 13 (3): 64–82. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-64-82.

- учных целях. Санкт-Петербург: Rus-LASA НП «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными». Рабочая группа по переводам и изданию тематической литературы; 2012: 48.
22. Храмых Т.П. Механизмы нарушения и компенсации пристеночного пищеварения при постгеморрагической гипотензии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009; 7: 34–38.
23. Вербицкая В.С., Корпачева О.В., Храмых Т.П. Дисфункция слизистой оболочки тонкой кишки в посттравматическом периоде ушиба сердца. *Политравма*. 2011; 3: 84–88.
24. Степанничева О.А., Рыбка М.М., Хинчагов Д.Я., Мумладзе К.В., Ломакин М.В., Loseva A.S., Гончаров А.А., Рогальская Е.А. Применение севофлурана как кардиопротектора у новорожденных при хирургической коррекции транспозиции магистральных артерий в условиях искусственного кровообращения. *Клиническая физиология кровообращения*. 2019; 16 (1): 52–62. DOI: 10.24022/1814-6910-2019-16-1-52-62.
25. Guerrero-Orrriach J.L., Escalona Belmonte J.J., Ramirez Fernandez A., Ramirez Aliaga M., Rubio Navarro M., Cruz Mañas J. Cardioprotection with halogenated gases: how does it occur? *Drug Des Devel Ther*. 2017; 16 (11): 837–849. DOI: 10.2147/DDDT.S127916. PMID: 28352158.
26. Luo C., Yuan D., Zhao W., Chen H., Luo G., Su G., Hei Z. Sevoflurane ameliorates intestinal ischemia-reperfusion-induced lung injury by inhibiting the synergistic action between mast cell activation and oxidative stress. *Mol Med Rep*. 2015; 12 (1): 1082–1090. DOI: 10.3892/mmr.2015.3527. PMID: 25815524. PMCID: PMC4438974.
27. Печникова Н.А., Торопова Я.Г. Центральная гемодинамика, микроциркуляция и окислительный метаболизм отделов тонкого кишечника при экспериментальном моделировании ишемии-реперфузии. *Смоленский медицинский альманах*. 2018; 4: 120–123.
28. Wong S.S.C., Choi S.W., Lee Y., Irwin M.G., Cheung C.W. The analgesic effects of intraoperative total intravenous anesthesia (TIVA) with propofol versus sevoflurane after colorectal surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (31): e11615. DOI: 10.1097/MD.00000000000011615. PMID: 30075537.
29. Liu C., Ding R., Huang W., Miao L., Li J., Li Y. Sevoflurane Protects against Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury by Activating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma/Nuclear Factor-κB Pathway in Rats. *Pharmacology*. 2019; 25: 1–12. DOI: 10.1159/000503727. [Epub ahead of print]. PMID: 31655824.
21. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes. Saint Petersburg: Rus-LASA NP «Association of specialists in working with laboratory animals» (NP «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными»). Working Group on Translations and Publication of Thematic Literature; 2012: 48 [In Russ.].
22. Храмых Т.П. Механизмы нарушения и компенсации париетальной пищеварения при постгеморрагической гипотензии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009; 7: 8-12 [In Russ.].
23. Verbitskaya V.S., Korpacheva O.V., Hramykh T.P. Dysfunction of the small intestine mucosa in the post-traumatic period of heart injury. *Politrauma=Polytrauma*. 2011; 3: 84–88. [In Russ.].
24. Stepanicheva O.A., Rybka M.M., Hinchagov D.Ja., Mumladze K.V., Lomakin M.V., Loseva A.S., Goncharov A.A., Rogal'skaja E.A. The use of sevoflurane as a cardioprotector in newborns during surgical correction of transposition of the main arteries in conditions of cardiopulmonary bypass. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya=Clinical physiology of blood circulation*. 2019; 16 (1): 52–62. DOI: 10.24022/1814-6910-2019-16-1-52-62 [In Russ.].
25. Guerrero-Orrriach J.L., Escalona Belmonte J.J., Ramirez Fernandez A., Ramirez Aliaga M., Rubio Navarro M., Cruz Mañas J. Cardioprotection with halogenated gases: how does it occur? *Drug Des Devel Ther*. 2017; 16 (11): 837–849. DOI: 10.2147/DDDT.S127916. PMID: 28352158.
26. Luo C., Yuan D., Zhao W., Chen H., Luo G., Su G., Hei Z. Sevoflurane ameliorates intestinal ischemia-reperfusion-induced lung injury by inhibiting the synergistic action between mast cell activation and oxidative stress. *Mol Med Rep*. 2015; 12 (1): 1082–1090. DOI: 10.3892/mmr.2015.3527. PMID: 25815524. PMCID: PMC4438974.
27. Pechnikova N.A., Toropova Ja.G. Central hemodynamics, microcirculation and oxidative metabolism of the small intestine during experimental modeling of ischemia-reperfusion. *Smolenskij medicinskij al'manah*. 2018; 4: 120–123 [In Russ.]. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-5-344-348.
28. Wong S.S.C., Choi S.W., Lee Y., Irwin M.G., Cheung C.W. The analgesic effects of intraoperative total intravenous anesthesia (TIVA) with propofol versus sevoflurane after colorectal surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (31): e11615. DOI: 10.1097/MD.00000000000011615. PMID: 30075537.
29. Liu C., Ding R., Huang W., Miao L., Li J., Li Y. Sevoflurane Protects against Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury by Activating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma/Nuclear Factor-κB Pathway in Rats. *Pharmacology*. 2019; 25: 1–12. DOI: 10.1159/000503727. [Epub ahead of print]. PMID: 31655824.

Поступила 28.05.20

Received 28.05.20

Влияние окклюзии общих сонных артерий на двуядерные клеточные образования сенсомоторной коры большого мозга крыс

Д. Б. Авдеев*, В. А. Акулинин, С. С. Степанов, А. Ю. Шоронова,
Л. М. Макарьева, А. В. Горбунова, М. С. Коржук, М. В. Маркелова

Омский государственный медицинский университет Минздрава России,
Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Common Carotid Artery Occlusion and Double-Nucleated Cellular Structures In The Rat Sensorimotor Cerebral Cortex

Dmitry B. Avdeev*, Victor A. Akulinin, Sergei S. Stepanov, Anastasia Yu. Shoronova,
Lyubov M. Makarieva, Anna V. Gorbunova, Mikhail S. Korzhuk, Marina V. Markelov

Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia,
12 Lenin Str., 644099 Omsk, Russia

Для цитирования: Д. Б. Авдеев, В. А. Акулинин, С. С. Степанов, А. Ю. Шоронова, Л. М. Макарьева, А. В. Горбунова, М. С. Коржук, М. В. Маркелова. Влияние окклюзии общих сонных артерий на двуядерные клеточные образования сенсомоторной коры большого мозга крыс. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (2): 55–71. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-55-71> [На русск. и англ.]

For citation: Dmitry B. Avdeev, Victor A. Akulinin, Sergei S. Stepanov, Anastasia Yu. Shoronova, Lyubov M. Makarieva, Anna V. Gorbunova, Mikhail S. Korzhuk, Marina V. Markelov. Common carotid artery occlusion and double-nucleated cellular structures in the rat sensorimotor cerebral cortex. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (2): 55–71. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-55-71> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель исследования. Изучить двуядерные клеточные образования сенсомоторной коры (СМК) большого мозга половозрелых белых крыс после 40-минутной окклюзии общих сонных артерий.

Методы исследования. Острую ишемию моделировали на белых крысах Wistar путем 40-минутной окклюзии общих сонных артерий (ООСА). Проводили сравнительную морфометрическую оценку цито-, дендро, синапто- и глиоархитектоники неокортекса в норме ($n=5$), через 1 ($n=5$), 3 ($n=5$) и 7 суток ($n=5$) после ООСА. Использовали окраски по Нисслю, гематоксилином и эозином, иммуногистохимические реакции на NSE, MAP-2, HSP-70, p38, caspase-3, GFAP, AIF1 и Ki-67. Оценивали численную плотность пирамидных нейронов, олигодендроцитов (ОДЦ), микроглиоцитов (МГЦ), содержание дистрофически и некробиотически измененных нейронов, с одним и более ядрышками, гетеро- и дикарионов. Проверку статистических гипотез проводили с помощью программы Statistica 8.0.

Результаты. После ООСА статистически значимо увеличивалось содержание дистрофически и некробиотически измененных нейронов, содержание нейронов с двумя ядрами, с двумя и более ядрышками, общее количество (пролиферация) и содержание гипертрофированных астроцитов, ОДЦ и МГЦ. В течение всего периода наблюдения общая численная плотность нейронов СМК после ООСА в слое III уменьшалась на 26,4% ($p=0,001$), а слой V — на 18,5% (Mann–Whitney U -test; $p=0,01$). Патологические и компенсаторно-восстановительные изменения носили диффузно-очаговый характер и проявлялись более выражено в слое III неокортекса. Содержание двуядерных гетерокарионов и дикарионов через 1-и и 3-е суток после ООСА в сравнении с контролем — 3,5 (1,5–4,0)/мм² — не изменялось, а через 7 суток увеличивалось до 6,5 (5,0–8,5)/мм² (Mann–Whitney U -test; $p=0,002$). Увеличение происходило на фоне более высокого, чем в контроле, содержания ОДЦ и МГЦ. В этот период в слое III и V также отметили максимальное количество нейронов с двумя и более ядрышками.

Заключение. После 40-минутной ООСА в СМК на фоне дистрофических и некробиотических изменений пирамидных нейронов и активации нейроглиальных клеток происходило увеличение образования гетерокарионов и нейронов с амплифицированным ядрышком. Выявленные изменения рассматривали как один из вариантов реакции нейронов на ишемическое повреждение.

Ключевые слова: острая ишемия; неокортекс; двуядерные нейроны; астроглия; микроглия; иммуногистохимия; морфометрия; крысы Wistar

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Адрес для корреспонденции:

*Дмитрий Борисович Авдеев
E-mail: avdeev86@inbox.ru

Correspondence to:

Dmitry B. Avdeev
E-mail: avdeev86@inbox.ru

Благодарность. Данная работа выполнена при поддержке Омского государственного медицинского университета в рамках подготовки и аттестации научно-педагогических и научных кадров.

Summary

The aim of the study. To study the double-nucleated cellular structures of the brain sensorimotor cortex (SMC) of sexually mature white rats after a 40-minute occlusion of the common carotid arteries.

Methods. Acute ischemia was simulated in white Wistar rats by 40-minute occlusion of the common carotid arteries (OCCA). We performed comparative morphometric evaluation of cyto-, dendro-, synapto-, and glioar-chitectonics of the neocortex in intact animals ($n=5$), and 1 ($n=5$), 3 ($n=5$), and 7 days ($n=5$) after OCCA. We used Nissl, hematoxylin and eosin staining, and immunohistochemical reactions for NSE, MAP-2, HSP-70, p38, caspase-3, GFAP, AIF1, and Ki-67. Numerical density of pyramidal neurons, oligodendrocytes (ODCs), microglia (MGCs), presence of dystrophic and necrobiotic neurons with one or more nucleoli, hetero- and dikaryons were assessed. Statistical hypotheses were tested using Statistica 8.0 software.

Results. The percentage of dystrophic and necrobiotic neurons, nerve cells with two nuclei or two or more nucleoli, the total number (proliferation) and percentage of hypertrophic astrocytes, ODCs and MGCs increased significantly after OCCA. The total numerical density of SMC neurons decreased by 26.4% ($P=0.001$) in layer III and by 18.5% in layer V (Mann–Whitney U Test; $P=0.01$) after OCCA throughout the observation period. Pathological and compensatory changes were diffusely focal and more pronounced in layer III of the neocortex. The density of bi-nucleated heterokaryons and dikaryons remained unchanged on days 1 and 3 after OCCA vs control and was 3.5 (1.5–4.0)/mm², and increased to 6.5 (5.0–8.5)/mm² on day 7 (Mann–Whitney U Test; $P=0.002$). This increase occurred along with a higher density of ODCs and MGCs than in the control. The maximum number of neurons with two or more nucleoli was also noted in layer III and V during this period.

Conclusion. After 40-minute OCCA in SMC, parallel to the dystrophic and necrobiotic changes of pyramidal neurons and activation of neuroglial cells, there was an increase in the formation of heterokaryons and neurons with amplified nucleolus. These changes were considered as a variant of neuronal response to ischemic damage.

Keywords: acute ischemia, neocortex; bi-nucleated neurons; astroglia; microglia; immunohistochemistry; morphometry; Wistar rats

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. This study was supported by the Omsk State Medical University as part of the training and certification program for scientific and teaching staff.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-2-55-71

Введение

Известно, что после острой ишемии головного мозга, на фоне обратимых дистрофических, атрофических и некробиотических изменений нейронов, нейроглиальных клеток и клеток микрососудов, активируются компенсаторно-восстановительные механизмы [1, 2]. В совокупности это приводит к пространственной реорганизации межклеточных взаимоотношений нервной ткани. Изменяются не только межнейронные связи, но и морфология нейроглио-микрососудистых комплексов [3–5]. Значительно активируются астроциты, ОДЦ и МГЦ. Кроме гипертрофии, гиперплазии, изменений формы и размеров, отмечается пролиферация этих клеток, усложнение их пространственной организации, усиление механической подвижности периферических отростков и синтеза трофических факторов [6–12]. Высокая подвижность нейроглиальных клеток, их миграция относительно перикарионов приводит, с одной стороны, к увеличению содержания свободных активированных форм, а, с другой стороны — сателлитарных и фагоцитирующих форм клеток, а также к слиянию клеток и, возможно, их перепрограммированию [13–16].

Introduction

After acute cerebral ischemia, amid reversible dystrophic, atrophic and necrobiotic changes of neurons, neuroglial cells and microvascular cells, the compensatory and restorative mechanisms are activated [1, 2]. Taken together, this leads to spatial reorganization of cellular interconnections of neural tissue. Not only interneuronal connections but also the morphology of complexes between neurons, glial cell and microvessels change [3–5]. Astrocytes, ODCs and MGCs become highly activated. In addition to hypertrophy, hyperplasia, shape and size changes, these cells proliferate, their spatial organization becomes more complex, mechanical motility of peripheral processes and production of trophic factors increases [6–12]. The high mobility of neuroglial cells and their migration in relation to perikaryons lead, on the one hand, to an increased level of free activated as well as satellite and phagocytic cells, and also to cell fusion and, probably, their reprogramming [13–16]. An increase in the number of cellular structures, where perikaryons and glial cell bodies significantly converge up to the invagination of smaller cells (gliocytes) into larger ones (neurons) and fusion [13, 14, 17, 18]. The fusion of neurons and glial cells is hypothesized [13,

Отмечается увеличение количества клеточных конструкций, в которых перикарионы и тела глиальных клеток значительно сближаются вплоть до инвагинаций более мелких клеток (глиоциты) в крупные (нейроны) и слияния [13, 14, 17, 18]. Существует гипотеза о слиянии нейронов и глиальных клеток [13, 14, 19]. Особая роль при этом отводится ОДЦ [20]. Слияние ОДЦ с нейронами коры головного мозга, вероятно, может быть частью нормального онтогенеза и возможным средством нейрорегенерации в процессе старения и при гипоксическом/ишемическом воздействии. Авторы предполагают, что после такого слияния ядро ОДЦ подвергается нейроспецифическому перепрограммированию, в результате чего образуются двуядерные нейроны, что удваивает функциональные возможности нейрона [20]. При патологии слиянию ОДЦ и нейронов может способствовать формирование амебоидного фенотипа микроглии, для которого характерны высокая подвижность, преобладание фагоцитарной функции и секреции цитокинов [21]. Кроме того, потеря связей между нейронами и микроглией после ишемии способствует дальнейшей активации последней, что усиливает воспаление, вызванное высвобождением провоспалительных цитокинов. Эти изменения, вероятно, могут быть инициированы перичеллюлярным отеком, который разрывает связи нейронов и микроглии [8].

Реактивно измененные нейроны имеют повышенную способность к слиянию. Имеются морфологические подтверждения принципиальной возможности слияния нейрональных отростков и перикарионов с другими клетками. Сливаются не только тела клеток, но и их отростки, стимулируя продукцию провоспалительных цитокинов [22, 23]. Такая возможность показана для клеток Пуркинье, мотонейронов спинного мозга и пирамидных нейронов неокортекса. Авторы публикаций обнаруживали в неокортексе гетеро- и дикарионы — нейроны с двумя ядрами, различающимися и одинаковыми по морфологическим и цитохимическим признакам [20, 22–24]. Так, после прерывистой гипобарической гипоксии количество двуядерных нейронов в слоях III–V моторной коры белых крыс увеличивалось на 23,4%. Авторы предполагают, что повышенное содержание двуядерных нейронов может служить структурной основой нейропротекторных эффектов адаптации к гипоксии [19]. К увеличению количества гетерокарионов клеток Пуркинье в неонатальном мозжечке приводит радиационное повреждение [25]. В мозжечке также отмечено образование двуядерных гетерокарионов при рассеянном склерозе [26].

14, 19]. A special role in this process is assigned to ODCs [20]. Fusion of ODCs with cortical neurons can probably be a part of normal ontogenesis and a possible way of neuroregeneration in aging or during hypoxia/ischemia. The authors suggest that after such fusion, the nucleus of ODC undergoes neurospecific reprogramming, which results in the formation of binuclear neurons with double functional capacity [20]. In pathological conditions, fusion of ODCs and neurons can be promoted by amoeboid phenotype of microglia characterized by high motility, predominant phagocytic function and cytokine secretion [21]. Moreover, the loss of connections between neurons and microglia after ischemia contributes to further activation of the latter, which enhances inflammation caused by the release of proinflammatory cytokines. These changes can probably be initiated by pericellular edema, which disrupts connections between neurons and microglia [8].

Neurons with reactive changes have an increased ability to fuse. There is histological evidence of fusion of neuronal processes and perikarions with other cells as well. Not only cell bodies but also their processes can fuse, stimulating proinflammatory cytokine production [22, 23]. This possibility has been shown for Purkinje cells, spinal cord motoneurons, and pyramidal neurons of the neocortex. The researchers detected hetero- and dikaryons (neurons with two nuclei which can be both differing and identical morphologically and cytochemically) in the neocortex [20, 22–24]. Thus, after intermittent hypobaric hypoxia, the number of binuclear neurons in layers III–V of the motor cortex of white rats increased by 23.4%. The authors suggest that the increased content of binuclear neurons may underlie the neuroprotective adaptation to hypoxia [19]. An increase in the number of Purkinje cell heterokaryons in the neonatal cerebellum can be caused by radiation damage [25]. The formation of binucleate heterokaryons in the cerebellum has also been noted in multiple sclerosis [26].

All these processes are closely related to the immune system, which provides tissue homeostasis both under physiological conditions and pathology [27]. Microgliaocytes are considered under this aspect [11, 12]. However, the biological and functional role of microglia in the formation of hetero- and dikaryons has not been studied. Although there are studies demonstrating direct fusion of microglia with pyramidal neurons after retroviral infection [28].

Some authors [13, 14] conclude that the probable mechanism of binuclear neuron formation in embryogenesis and in adult organisms is cell fusion during their syncytial interaction. Syncytial connections and fusions of neurons are characteristic both for pathological conditions of nervous system and for certain stages of normal ontogenesis. The kinetics of syncytial fusion of living neurons and

Все эти процессы тесно связаны с иммунной системой, обеспечивающей тканевой гомеостаз как в физиологических условиях, так и при патологии [27]. В этом аспекте рассматриваются микроглиоциты [11, 12]. Однако, необходимо отметить, что биологическая и функциональная роль микроглии при формировании гетеро- и дикарионов не изучена. Хотя есть работы о прямом слиянии микроглии с пирамидными нейронами после ретровирусной инфекции [28].

В работах [13, 14] делается вывод, что вероятным механизмом формирования двуядерных нейронов в эмбриогенезе и у взрослых организмов является клеточное слияние в процессе их синцитиального взаимодействия. Синцитиальные связи и слияния нейронов являются характерной чертой и для патологии нервной системы, и для определенных стадий нормального онтогенеза. В культуре нейронов продемонстрирована кинетика синцитиального слияния живых нейронов и формирования таким способом двуядерных клеток. Это явилось 100% подтверждением возможности образования сложных клеточных композиций в нервной ткани путем слияния. Приведены данные, демонстрирующие, что щелевые контакты способны превращаться в синцитиальные перфорации, а соматические щелевые контакты при благоприятных условиях могут преобразовывать нейроны в дикарионы. То есть, перфорация, постепенно охватывая цитоплазму обеих сливающихся клеток, превращает их в бинуклеарный нейрон [13, 14, 29]. Это преобразование распространено и на нейроглиальные взаимоотношения с добавлением возможности перепрограммирования ядра глиальной клетки [20].

Таким образом, гипотеза о роли слияния клеток в физиологической и репаративной регенерации нервной ткани имеет право на существование. Поэтому необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. В настоящей работе проведено гистологическое, иммуногистохимическое и морфометрическое исследование различных двуядерных пирамидных нейронов (гетеро- и дикарионов) слоя III и V сенсоромоторной коры головного мозга половозрелых белых крыс в норме и после 40-минутной окклюзии общих сонных артерий.

Материал и методы

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», одобрена этическими комитетами вуза (протокол № 83 от 14 октября 2016 года; протокол № 107 от 2 октября 2018 года). Использовали аутбредных половозрелых крыс стока Wistar (самцы масса 270–350 гр.). Животных содержали в стандартных лабораторных усло-

formation of binuclear cells in this way was demonstrated in neuronal culture. This provided a solid proof for the possibility of formation of complex cell structures in neural tissue by fusion. Data demonstrating that gap junctions are capable of transforming into syncytial perforations, and somatic gap junctions, under favorable conditions, can transform neurons into dikaryons, have been published. This suggests that perforation, gradually embracing the cytoplasm of both fusion cells, transforms them into a binuclear neuron [13, 14, 29]. This transformation is extended to the neuroglial interactions with the added possibility of glial cell nucleus reprogramming [20].

Thus, the hypothesis of the role of cell fusion in physiological and reparative regeneration of nervous tissue can be considered valid. Therefore, further research in this direction is necessary. In the present work we carried out histological, immunohistochemical and morphometric study of different binuclear pyramidal neurons (hetero- and dikaryons) of layer III and V of sensorimotor cortex of mature white rats in intact condition and after 40-minute occlusion of common carotid arteries.

Materials and Methods

The study was performed at the Omsk State Medical University after being approved by the ethical committees of the university (Minutes № 83, October 14, 2016; Minutes № 107, October 2, 2018). Outbred sexually mature Wistar rats (males weighing 270–350 g) were used. Animals were kept in standard laboratory conditions, the experiment was carried out according to the «Rules of work with experimental animals» (Appendix to the order of the Ministry of Health of the USSR from 12.08.77 №755) and with the guidelines of the International Council for Laboratory Animal Science, supported by WHO, and Directive of the European Parliament № 2010/63/EU dated 22.09.10 «On protection of animals used for scientific purposes».

Acute incomplete cerebral ischemia was simulated by 40-minute occlusion of the common carotid arteries (OCCA) without hypotension. The choice of this model was due to the fact that binucleate cellular structures after incomplete ischemia in the neocortex, in contrast to focal complete ischemia, have not been studied [19, 20]. The experiment was performed under anesthesia with Zoletil 100 (5–7 units). Intact rats ($n=5$) served as a control. At 1, 3 and 7 days after OCCA ($n=15$, 5 rats per each time point) the brains were fixed by perfusion with sequential injection of 100–125 ml of 0.9% NaCl solution and dalteparin sodium (5,000 units) and 30 ml of 4% paraformaldehyde solution on phosphate buffer (pH 7.2–7.4). The obtained material was embedded in homogenized paraffin (HISTOMIX®) using an STP 120. Serial frontal sections (4 µm thickness) were prepared using an HM 450 microtome (Thermo) at the sensorimotor cortex level.

Cell identification (nerve/glial cells) of SMC was performed on Nissl, hematoxylin and eosin stained preparations as well as by immunohistochemical reaction for NSE, HSP-70, MAP-2 (neurons), GFAP (astro-

виях, эксперимент проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.77 №755) и с рекомендациями Международного комитета по науке о лабораторных животных, поддержанных ВОЗ, директивой Европейского Парламента № 2010/63/EU от 22.09.10 «О защите животных, используемых для научных целей».

Острую неполную ишемию головного мозга моделировали путем 40-минутной окклюзии общих сонных артерий (ООСА) без гипотензии. Выбор этой модели был обусловлен тем, что двуядерные клеточные образования после неполной ишемии в неокортексе, в отличие от фокальной полной ишемии, не изучались [19, 20]. Эксперимент проводили под наркозом: Zoletil 100 (5–7 единиц). Контролем служили интактные крысы ($n=5$). Через 1, 3 и 7 суток после ООСА ($n=15$, по 5 крыс на срок) мозг фиксировали перфузией последовательным введением 100–125 мл раствора 0,9% NaCl и Фрагина (5000 единиц) и 30 мл 4% раствора параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,2–7,4). Полученный материал с помощью автомата «STP 120» заключали в гомогенизованный парафин (HISTOMIX®). Серийные фронтальные срезы (толщина 4 мкм) готовили с помощью микротомы HM 450 (Thermo) на уровне сенсомоторной коры (СМК).

Идентификацию клеток (нейрон/глия) СМК проводили на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, по Нисслию, а также при иммуногистохимической реакции на NSE, HSP-70, MAP-2 (нейроны), GFAP (астроциты) и AIF-1 (микроглия). Численную плотность пирамидных нейронов и астроцитов определяли при окраске по Нисслию. Цитоскелет нейронов (тела и отростки) изучали с помощью реакции на MAP-2, который обратно связывается с микротрубочками цитоскелета, способствуя их полимеризации. Цитоскелет астроцитов изучали с помощью реакции на GFAP, который образует промежуточные филаменты. Распределение синаптических терминалей вокруг нейронов — с помощью p38 (синаптофизин) и caspase-3. Использование для верификации терминалей caspase-3, наряду с p38, обусловлено тем, что этот плейотропный фермент апоптоза принимает активное участие в синаптической пластичности и, как p38, локализуется в терминалях [30]. Микроглиоциты верифицировали с помощью специфической для этих клеток реакции на AIF-1 (аллотрансплантат воспалительного фактора 1), также известный как ионизированная кальций-связывающая адаптерная молекула 1 (IBA1). Оценку пролиферативной активности клеток нервной ткани СМК проводили с помощью реакции на Ki-67, который является ядерным антигеном и обнаруживается на протяжении всего клеточного цикла, а покоящимися клетками не экспрессируется.

Для иммуногистохимического исследования использовали поли- и моноклональные антитела. NSE, HSP-70 — кроличьи поликлональные антитела к крысиному антигену; разведение 5–20 мкг/мл (Cloud-Clone Corp.). MAP-2 — кроличьи поликлональные антитела, разведение 1 мкг/мл (ab32454, Abcam, США). GFAP — мышьиные моноклональные

cytes), and AIF-1 (microglia). The numerical density of pyramidal neurons and astrocytes was determined by Nissl staining. The cytoskeleton of neurons (bodies and processes) was studied using the reaction for MAP-2, which reversibly binds to microtubules of the cytoskeleton causing their polymerization. The cytoskeleton of astrocytes was studied by reaction for GFAP, which forms intermediate filaments. Distribution of synaptic terminals around neurons was studied using p38 (synaptophysin) and caspase-3. The use of caspase-3 for terminal verification, along with p38, is due to the fact that this pleiotropic enzyme of apoptosis takes an active part in synaptic plasticity and, like p38, is localized in the terminals [30]. Microglial cells were verified using a cell-specific reaction for AIF-1 (allograft inflammatory factor 1), also known as ionized calcium-binding adaptor molecule 1 (IBA1). The proliferative activity of SMC neural tissue cells was assessed using the reaction for Ki-67, which is a nuclear antigen detectable throughout the cell cycle and not expressed by resting cells.

Poly- and monoclonal antibodies were used for immunohistochemical studies. NSE, HSP-70 were detected with rabbit polyclonal antibodies to rat antigen with 5–20 µg/ml dilution (Cloud-Clone Corp.). For MAP-2 we used rabbit polyclonal antibodies, 1 µg/ml dilution (ab32454, Abcam, USA). GFAP were detected using ready-to-use murine monoclonal antibodies, clone GA5 (Bond Ready-to-Use Primary Antibody; Leica Biosystems Newcastle Ltd, UK). p38 (synaptophysin) was diagnosed by ready-to-use murine monoclonal antibody, clone 27G12 (Bond Ready-to-Use Primary Antibody; Leica Biosystems Newcastle Ltd, United Kingdom). Caspase-3 was detected using murine monoclonal antibodies, clone 3CSP03, 1:25 dilution (Diagnostic BioSystems Inc., USA). For AIF-1 detection the rabbit polyclonal antibodies, 5–20 µg/ml dilution (Cloud-Clone Corp.) were employed. Ki-67 was measured by ready-to-use murine monoclonal antibody, MIB-1 clone (Bond Ready-to-Use Primary Antibody; Leica Biosystems Newcastle Ltd, UK).

Immunohistochemical reaction was performed on sections placed on polylysine-coated slides. After reaction with primary antibodies, the sections were incubated with appropriate secondary antibodies, DAB (3,3'-diaminobenzidine) chromogen, stained with hematoxylin, and embedded in polystyrene. A NovolinkTM (DAB) Polymer Detection System (Leica Biosystems Newcastle Ltd., United Kingdom) kit was used for imaging.

The preparations were photographed using a Leica DM 1000 microscope (×100 objective, GXCAM-DM800 Unique Wrap-Around 8MP AUTOFOCUS USB camera, pixel size 1.4×1.4 µm), and images were saved as tiff files (2592×1944 pixels). For maximum contrast and sharpness, we performed image correction using the Camera Raw filter (contrast, white balance, and sharpness) in Photoshop CC. Further morphometric study was performed using ImageJ 1.52s software. To generate the ordered sample, we used randomly selected (macro by x/y coordinates) color images of the neocortex with 10 regions of interest of 50 µm×50 µm from each section, saved as stacks. The generation of final samples (randomization) of visual fields for each time period ($n=30$, per time point) was done based on the obtained arrays (100 stacks) of data using a random number generator in Statistica 8.0 software. Thus, 30 randomly selected visual

антитела, клон GA5, готовые к применению (Bond Ready-to-Use Primary Antibody; Leica Biosystems Newcastle Ltd, Великобритания). p38 (синаптофизин) — мышинные моноклональные антитела, клон 27G12, готовые к применению (Bond Ready-to-Use Primary Antibody; Leica Biosystems Newcastle Ltd, Великобритания). Caspase-3 — мышинные моноклональные антитела, клон 3CSP03, разведение 1:25 (Diagnostic BioSystems Inc., США). AIF-1 — кроличьи поликлональные антитела, разведение 5–20 мкг/мл (Cloud-Clone Corp.). Ki-67 — мышинные моноклональные антитела, клон MIB-1, готовые к применению (Bond Ready-to-Use Primary Antibody; Leica Biosystems Newcastle Ltd, Великобритания).

Иммуногистохимическую реакцию проводили на срезах, помещенных на полилизиновые предметные стекла. После реакции с первичными антителами срезы инкубировали с соответствующими вторичными антителами, хромогеном DAB (3,3'-диаминобензидин), докрашивали гематоксилином, заключали в полистирол. Для визуализации использовали мультимерный набор Novolink™ (DAB) Polymer Detection System (Leica Biosystems Newcastle Ltd, Великобритания).

Препараты фотографировали на микроскопе Leica DM 1000 (объектив $\times 100$, камера GXCAM-DM800 Unique Wrap-Around 8MP AUTOFOCUS USB, pixel size $1,4 \times 1,4 \mu\text{m}$), изображение сохраняли в файлах с расширением tiff (2592×1944 пикселей). Для достижения максимальной контрастности и четкости изображения проводили коррекцию с помощью фильтра Camera Raw (контрастность, баланс белого, четкость) в Photoshop CC. Дальнейшее морфометрическое исследование осуществляли с использованием программы ImageJ 1.52 s. Для формирования вариационных рядов использовали случайным образом отобранные (макрос по координатам x/y) цветные изображения неокортекса — 10 областей интересов размером $50 \mu\text{m} \times 50 \mu\text{m}$ с каждого среза, сохраненные в виде стеков. Формирование окончательных выборок (рандомизация) полей зрения для каждого срока ($n=30$, на срок) проводили из полученных массивов (100 стеков) данных с помощью генератора случайных чисел в программе Statistica 8.0. Таким образом, для каждого метода окраски на срок отбирали по 30 случайно выбранных полей зрения (область интереса) СМК. Общую численную плотность пирамидных нейронов в слоях III и V СМК (пересчет на 1 мм^2) определяли по наличию ядрышек на срезах перикарионов (окраска по Нисслю). Использование подобного подхода обусловлено тем, что ядрышко являлось чрезвычайно устойчивой структурой нейрона. Его размеры и форма не изменялись даже в клетках с явными ультраструктурными признаками ишемического повреждения ядра и цитоплазмы [2]. Отдельно рассчитывали содержание нейронов с двумя ядрами, с одним и более одного ядрышка. Определяли содержание (%) нормо- и гиперхромных нейронов (несморщенных и пикноморфных). Для морфометрического анализа также использовали иммуногистохимическую реакцию на Ki-67 (пролиферативная активность ядер) и AIF-1 (численная плотность микроглиоцитов). Все остальные реакции (NSE, HSP-70, MAP-2, p38, caspase-3, GFAP) использовали для идентификации со-

fields (region of interest) of SMC were selected for each staining method per time point. The total numerical density of pyramidal neurons in layers III and V of SMC (calculated per 1 mm^2) was determined by the presence of nucleoli on perikaryon sections (Nissl staining). This approach was used due to the extreme stability of the neuronal nucleolus. Its size and shape did not change even in cells with obvious ultrastructural signs of ischemic damage of nucleus and cytoplasm [2]. The content of neurons with two nuclei, with one and more nucleolus were calculated separately. We determined the percentage (%) of normochromic and hyperchromic neurons (nonshrunken and pycnomorphic). Immunohistochemical reaction for Ki-67 (proliferative activity of nuclei) and AIF-1 (numerical density of microglial cells) was also used for morphometric analysis. All other reactions (NSE, HSP-70, MAP-2, p38, caspase-3, GFAP) were performed to identify the corresponding structures by specific proteins.

Statistical hypotheses were tested using nonparametric criteria (Mann–Whitney *U*-test, Kruskal–Wallis ANOVA, Fisher's test) using Statistica 8.0 software (StatSoft) [31]. Quantitative data in the study are reported as median (Me —50% quartile) and interquartile range (Q1–Q3, or 25–75% quartiles), fractions, percentages. The null hypothesis was rejected with Bonferroni correction at $P < 0.01$.

Results and Discussion

In layers III and V of the SMC of control animals, typical medium-sized (perikaryon $170\text{--}250 \mu\text{m}^2$) and large ($350\text{--}520 \mu\text{m}^2$) normochromic pyramidal neurons with a large light nucleus containing a single nucleolus and small amounts of heterochromatin dominated (Fig. 1 *a, b*).

In immunohistochemical reactions, the bodies and processes of pyramidal neurons were consistently filled with the marker for MAP-2 (Fig. 1 *c*) and NSE (Fig. 1 *d*). Around the neurons (at the perikaryon and apical dendrites) numerous synaptic terminals (rounded, high-density structures) were located, which were clearly visible in immunohistochemical reactions for p38 (synaptophysin) and caspase-3. In these reactions, the SMC neuropil is represented by a homogeneous substrate of densely arranged DAB chromogenic dots (Fig. 1 *e, f*). Immunohistochemical reactions (NSE, MAP-2, p38, and caspase-3) produced images in which the perikaryon compartment was visually «cut off» from the surrounding neuropil structures. This allowed us to clearly visualize complex cellular structures of the binucleate hetero- and dikaryons (Fig. 1 *c*) type, previously found in the neocortex by other authors mainly using classical histological staining methods [17–19].

Astrocyte bodies ($8\text{--}10 \mu\text{m}$) and processes were seen as a network that filled the space between the SMC perikaryons. Astrocyte bodies were round with a narrow band of cytoplasm around the nucleus containing GFAP. Astrocytes were often detected in close contact with the perikaryon, but never inside it (Fig. 2).

ответствующих структур по специфическим белкам.

Проверку статистических гипотез осуществляли непараметрическими критериями (Mann–Whitney *U*-test, ANOVA Kraskel-Wallis, χ^2 -критерий, Фишера) с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft) [31]. Количественные данные в исследовании представлены медиана (Me — 50% квартиль) и интерквартильный разброс (Q1–Q3 — 25–75% квартили), доли, проценты. Нулевая гипотеза отвергалась с учетом коррекции Бонферони при $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

В слоях III и V СМК животных контрольной группы преобладали типичные одноядерные средние (перикарион 170–250 мкм²) и крупные (350–520 мкм²) нормохромные пирамидные нейроны с крупным светлым ядром, содержащим одно ядрышко и небольшое количество гетерохроматина (рис. 1, *a, b*).

При иммуногистохимических реакциях тела и отростки пирамидных нейронов были равномерно заполнены маркером на MAP-2 (рис. 1, *c*) и NSE (рис. 1, *d*). Вокруг нейронов (на перикарионе и апикальных дендритах) располагалось большое количество синаптических терминалей (округлые структуры высокой плотности), которые хорошо видны при иммуногистохимической реакции на p38 (синаптофизин) и caspase-3. При этих реакциях нейропил СМК представлен однородным субстратом из плотно расположенных точек хромогена DAB (рис. 1, *e, f*). Иммуногистохимические реакции (NSE, MAP-2, p38 и caspase-3) создавали изображения, на которых компартмент перикариона визуально «отсекался» от окружающих структур нейропиля. Это позволяло хорошо видеть

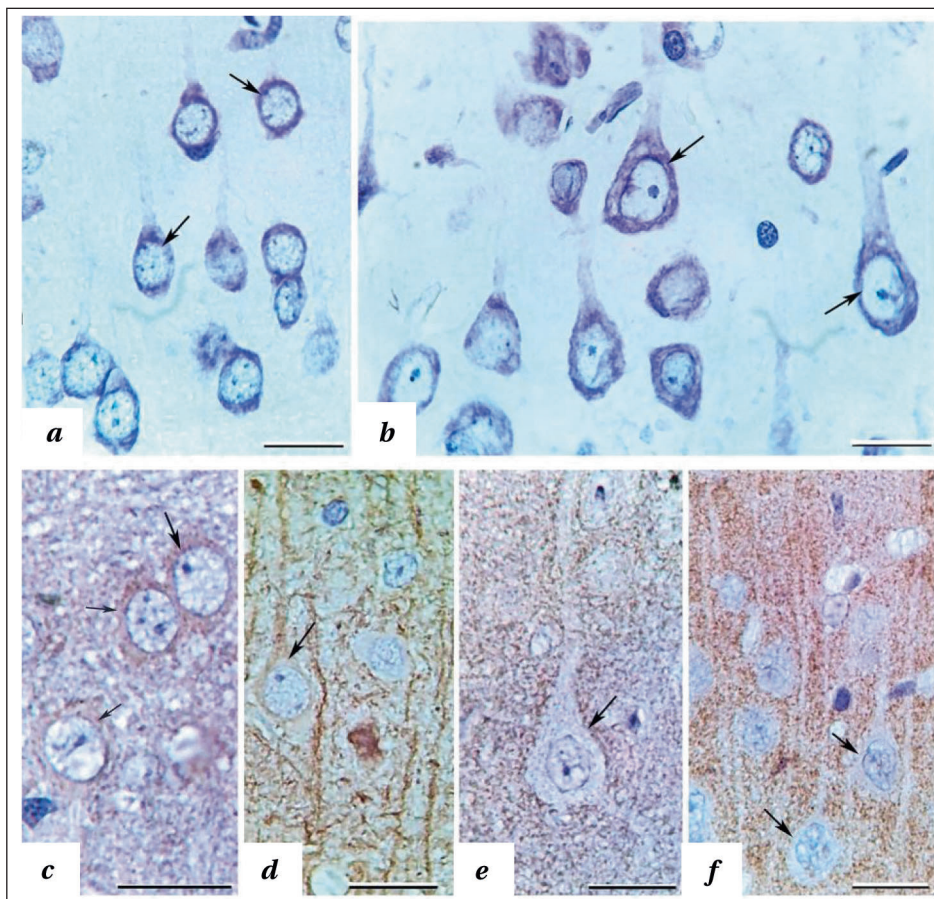


Рис. 1. Нейроны слоя III (*a, c, d, f*) и V (*b, e*) сенсомоторной коры головного мозга белых крыс в норме.

Fig. 1. Neurons of layer III (*a, c, d, f*) and V (*b, e*) of the sensorimotor cortex of intact white rats.

Note. Normochromic pyramidal neurons predominate, uniformly filled with MAP-2-positive material (*d*), p38- (*e*) and caspase-3-positive (*c*) synaptic terminals are located around the bodies and dendrites of pyramidal neurons in the neuropil. Pyramidal neurons are indicated by the arrows. Nissl staining (*a, b*), immunohistochemical reaction for NSE (*c*), MAP-2 (*d*), p38 (*e*), and caspase-3 (*f*). Magnification $\times 100$; scale 20 μm

Примечание. Преобладают нормохромные пирамидные нейроны, равномерно заполненные MAP-2-позитивным материалом (*d*), вокруг тел и дендритов пирамидных нейронов, в нейропиле располагаются p38- (*e*) и caspase-3-позитивные (*c*) синаптические терминали. Стрелки – пирамидные нейроны. Окраска по Ниссию (*a, b*), иммуногистохимическая реакция на NSE (*c*), MAP-2 (*d*), p38 (*e*) и caspase-3 (*f*). Объектив $\times 100$; шкала — 20 мкм.

In intact animals, small (21.2 [30.8–42.6] μm^2) inactive microglial cell with an oval nucleus (5 \times 7.5 μm) and thin processes prevailed in SMC, which were detected as part of glio-microvascular complexes (Fig. 3 *a*), in a free state in neuropil (Fig. 3 *b*), and in close contact with perikaryons without ODCs (Fig. 3 *c*) and in combination with them (Fig. 3 *g*). At the same time, we observed binucleate cell structures in which MGC nuclei were in contact with neuronal nuclei, which indicated deep invagination of MGCs into the perikaryon (Fig. 3 *c*). The latter was also characteristic of the ODCs (Fig. 3 *g*).

After acute ischemia induced by 40-minute OCCA, pyramidal neurons of layers III and V of the SMC underwent hydropic and protein dystrophy, necrobiosis with hypo-, hyperchromia, and

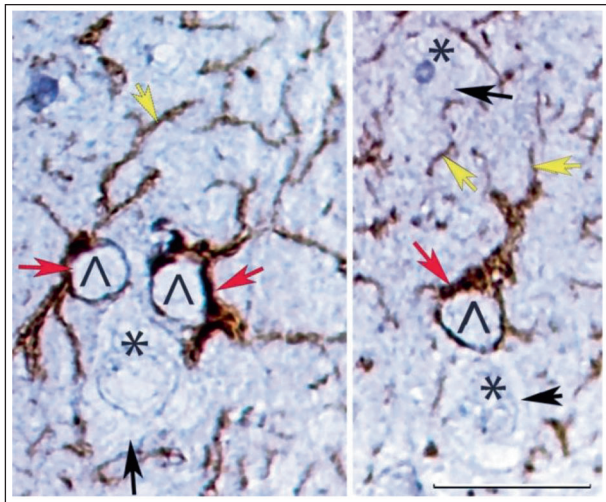


Рис. 2. Астроциты слоя III сенсомоторной коры головного мозга белых крыс в норме.

Fig. 2. Astrocytes of layer III of the sensorimotor cortex of intact white rats.

Note. The bodies (red arrows) and processes (yellow arrows) of astrocytes (^) fill the space between perikaryons (black arrows) like a network; astrocyte bodies are in close contact with perikaryon. * — nuclei of pyramidal neurons. Immunohistochemical reaction for GFAP. Magnification $\times 100$; scale 20 μm .

Примечание. Тела (красные стрелки) и отростки (желтые стрелки) астроцитов (^) в виде сети заполняют пространство между перикарионами (черные стрелки), тела астроцитов в тесном контакте с перикарионом. * — ядра пирамидных нейронов. Иммуногистохимическая реакция на GFAP. Объектив $\times 100$; шкала — 20 мкм.

сложные клеточные образования типа двуядерных гетеро- и дикарионов (рис. 1, c), описанных ранее в неокортексе другими авторами в основном при классических гистологических методах окрашивания [17–19].

Тела астроцитов (8–10 мкм) и их отростки были представлены в виде сети, которая заполняло пространство между перикарионами СМК. Тела астроцитов имели круглую форму, узкая полоса цитоплазмы вокруг ядра содержала GFAP. Астроциты часто выявлялись в тесном контакте с перикарионами, но никогда их не было внутри перикариона (рис. 2).

В норме в СМК преобладали мелкие — 21,2 (30,8–42,6) мкм² — неактивные микроглиоциты с овальным ядром (5 \times 7,5 мкм) и тонкими отростками, которые выявлялись в составе глио-микроваскулярных комплексов (рис. 3, a), свободно в нейропиле (рис. 3, b), а также в тесном контакте с перикарионами без (рис. 3, c) и в сочетании с ОДЦ (рис. 3, d). При этом отмечали двуядерные клеточные композиции, в которых ядра МГЦ контактировали с ядрами нейронов, что свидетельствовало о глубокой инвагинации МГЦ в перикарион (рис. 3, c). Последнее было также свойственно и для ОДЦ (рис. 3, d).

После острой ишемии, вызванной 40-минутной ООСА, пирамидные нейроны слоев

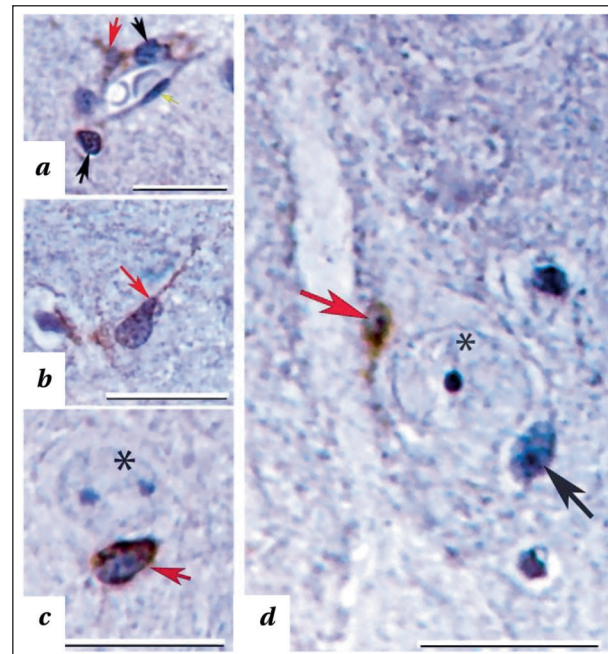


Рис. 3. Слой III (a, b, c) и V (d) сенсомоторной коры головного мозга белых крыс в норме.

Fig. 3. Layer III (a, b, c) and V (d) of the sensorimotor cortex of the intact white rat brain.

Note. Inactive microglia (red arrows) with processes are predominant and are detected as part of the glio-microvascular complex (a), in the neuropil (b), in close contact with the perikaryon without oligodendrocytes (c) and in combination with them (d). * — pyramidal neurons, black arrows indicate oligodendrocytes. Immunohistochemical reaction for AIF-1. Magnification $\times 100$; scale 20 μm .

Примечание. Преобладают неактивные микроглиоциты (красные стрелки) с отростками, которые выявляются в составе глио-микроваскулярного комплекса (a), в нейропиле (b), в тесном контакте с перикарионом без (c) и в сочетании с олигодендроцитами (d). * — пирамидные нейроны, черные стрелки — олигодендроциты. Иммуногистохимическая реакция на AIF-1. Объектив $\times 100$; шкала — 20 мкм.

perikaryon shrinkage, and phagocytosis. However, hyperchromic staining pattern without neuronal shrinkage and with it predominated. Different degrees of vacuolization, hyperchromia, and perikaryon shrinkage (high heteromorphism of altered neurons) were noted in neighboring areas of SMC. A large number of glial cells, such as ODCs, astrocytes and MGCs included into in glio-microvascular complexes, in neuropil, in close contact with perikaryons and dendrites, in phagocytic structures were noted (Fig. 4). Thus, 3 days after OCCA, the neuroglial index of SMC increased from 1.62 (1.53–1.81) to 2.72 (2.48–3.10) (median; Mann-Whitney U Test; $P=0.001$).

Changes in neurons and glial cells were accompanied by increased proliferation of SMC neural tissue cells. In intact animals, only 6.2 (95% CI: 2.4–12.9) out of 100 neuroglial cells in SMC had Ki67-positive nuclei. 3 days after OCCA, this content increased to 18.6% (95% CI: 11.6–27.6%)

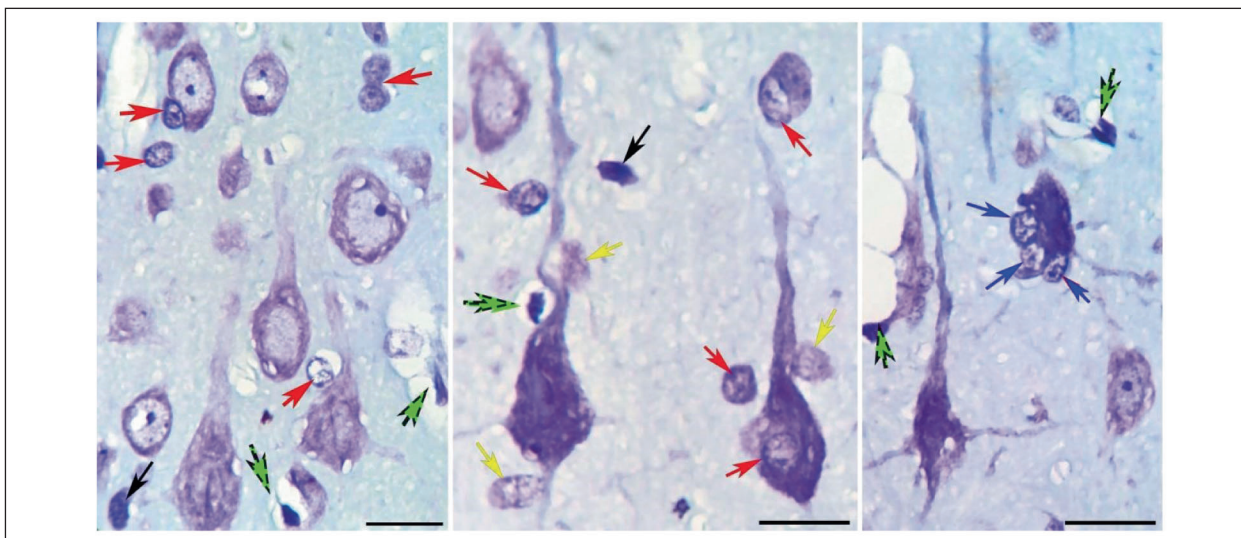


Рис. 4. Пирамидные нейроны и глиоциты слоя V сенсомоторной коры головного мозга белых крыс в постшемическом периоде (3-е суток).

Fig. 4. Pyramidal neurons and gliocytes of layer V of the sensorimotor cortex in white rats post ischemia (day 3).

Note. Various degrees of hyperchromic vacuolization and pericaryon shrinkage (arranged in ascending order of severity); large number of glial cells seen as round dark oligodendrocytes (red arrows), lighter astrocytes (yellow arrows), dark oval or irregularly shaped (black arrows) and rounded (blue arrows) microglia cells around a picnomorphic neuron. Green arrows indicate capillaries with endothelial cells and perivascular edema. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 100$; scale 20 μm .

Примечание. Разная степень вакуолизации гиперхромии и сморщивания перикарионов (расположены в порядке нарастания признака); большое количество глиальных клеток — круглых темных олигодендроцитов (красные стрелки), более светлых астроцитов (желтые стрелки), темных овальных или неправильной формы (черные стрелки) и вокруг пикноморфного нейрона округлых (синие стрелки) микроглиоцитов. Зеленые стрелки — капилляры с эндотелиальными клетками, периваскулярный отек. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив $\times 100$; шкала — 20 мкм.

III и V СМК подвергали гидропической и белковой дистрофии, некробиотическим изменениям с гипо-, гиперхромией и сморщиванием перикарионов, а также процессам фагоцитоза. Однако, преобладали гиперхромные тинкториальные изменения без и со сморщиванием нейронов. В соседних участках СМК отмечали разную степень вакуолизации, гиперхромии и сморщивания перикарионов (высокая гетероморфность измененных нейронов). Отмечали большое количество глиальных клеток — ОДЦ, астроцитов и МГЦ в составе глио-микроваскулярных комплексов, в нейропиле, в тесном контакте с перикарионами и дендритами, в составе фагоцитирующих структур (рис. 4). Так, через 3-е суток после ООСА нейроглиальный индекс СМК увеличивался от 1,62 (1,53–1,81) до 2,72 (2,48–3,10) (медиана; Mann–Whitney U -test; $p=0,001$).

Изменения нейронов и глиальных клеток сопровождалось увеличением пролиферативной активности клеток нервной ткани СМК. В норме из 100 нейроглиальных клеток СМК только 6,2 (95% ДИ: 2,4–12,9) имели Ki67-позитивные ядра. Через 3-е суток после ООСА этот показатель увеличивался до 18,6% (95% ДИ: 11,6–27,6%) ($\chi^2=5,9$, $d_f=1$, $p=0,01$). Более высокая плотность клеток нейроглии увеличивала физический контакт с нейронами, способствуя их слиянию [29].

Таблица 1. Содержание (доля) нормохромных нейронов с двумя и более ядрышками в слое III и V сенсомоторной коры мозга крыс в норме и постшемическом периоде.

Table 1. Percentage of normochromic neurons with two or more nucleoli in layer III and V of the sensorimotor cortex in intact animals and post ischemia.

Time point	Layers	
	III	V
Baseline	15/200	8/200 $p=0,20^{\text{III-V}}$
Day 1	52/200 $P=0,00001^*$	22/200 $P=0,01^*$, $\chi^2=14,0$; $P=0,0002^{\text{III-V}}$
Day 3	57/200 $P=0,00001^*$ $\chi^2=0,20$; $P=0,65^\#$	29/200 $P=0,0004^*$ $\chi^2=10,8$; $P=0,001^{\text{III-V}}$
Day 7	100/200 $P=0,00001^*$ $\chi^2=18,5$; $P<0,0001^\#$	49/200 $P<0,00001^*$ $\chi^2=5,75$; $P=0,01^\#$ $\chi^2=26,7$; $P<0,0001^{\text{III-V}}$

Note. * — vs the control (Fisher criterion); # — vs the previous time point; III-V — between the layers (Fisher criterion, χ^2 criterion). The null hypothesis was rejected after Bonferroni correction at $P\leq 0,01$. In each time point 200 nucleolated neurons were assessed.

Примечание. Time point — время исследования; baseline — норма; day — сутки; layers — слои. * — сравнение с контролем (критерий Фишера); # — предыдущим сроком; III-V — между слоями (критерий Фишера, критерий χ^2). Нулевая гипотеза отвергалась с учетом коррекции Бонферрони при $p\leq 0,01$. В каждом сроке оценивали по 200 нейронов с ядрышками.

В результате появления большого количества ишемически измененных нейронов (вакуолизированных, гипо-, гиперхромных) после 40-минутной ООСА в различных случайных полях зрения СМК статистически значимо уменьшалось содержание нормохромных пирамидных нейронов (до 10–90%). Такой разброс свидетельствовал о выраженном очаговом характере тинкториальных изменений. При этом общая численная плотность нейронов через 7 суток наблюдения в слое III уменьшалась на 26,4% ($p=0,001$), в норме — 442 (352–485), а слое V — на 18,5% ($p=0,01$), в норме 290 (244–331) на 1 мм² (Mann–Whitney *U*-test).

После ООСА среди сохранившихся нормохромных нейронов отмечали очаговое увеличение доли клеток с 2-я и более ядрышками в ядре. Максимальное содержание таких нейронов отмечали в слое III и V через 7 суток (табл. 1).

На фоне обратимых и необратимых изменений в СМК появлялось большое количество перикарионов с признаками разных (последовательных) стадий формирования сложных перикарионов с двумя ядрами в плоскости срезов (рис. 5). Эти стадии ранее описаны при других патологических состояниях: сближение клеток — слияние их мембран — проникновение в перикарион — образование гетеро- и дикарионов [17, 20, 29]. В процессах слияния участвовали ОДЦ и, гораздо реже, МГЦ (рис. 5). Мы предполагаем, что после ишемии реализуется два типа взаимоотношений нейронов и разных типов МГЦ — фагоцитарное (саногенез) с разрушением перикариона и не фагоцитарное (компенсация, репарация без разрушения) слияние. Вероятно, первый тип связан с амебидными МГЦ, а второй — с не активированными МГЦ.

В пользу формирования после 40-минутной ООСА гетеро- и дикарионов свидетельствовали также данные нашего иммуногистохимического исследования, позволившие по нейроспецифическим меткам получить новую информацию о пространственном расположении контактирующих клеток и нейропиля. Особенно

($\chi^2=5.9$, $d_f=1$, $P=0.01$). A higher density of neuroglia cells increased physical contact with neurons, promoting their fusion [29].

As a result of a numerous ischemic neurons (vacuolated, hypo-, hyperchromic) emerging after 40-minute OCCA, the content of normochromic pyramidal neurons decreased significantly (up to 10–90%) in various random visual fields of SMC. This variation indicated a marked focal pattern of the staining changes. The total numerical density of neurons after 7 days of observation in layer III decreased by 26.4% ($P=0.001$) (in the intact group it was 442 [352–485] per 1 mm²) and in layer V by 18.5% ($P=0.01$) (in the intact group it was 290 [244–331] per 1 mm²) (Mann–Whitney *U* Test).

A focal increase in the fraction of cells with 2 and more nucleoli was observed among the preserved normochromic neurons after OCCA. The maximum content of such neurons in layers III and V was noted after 7 days (table 1).

Along with reversible and irreversible changes in SMC a large number of perikaryons with the signs of different (sequential) stages of complex perikaryon formation with two nuclei in the section were found (Fig. 5). These stages have been previ-

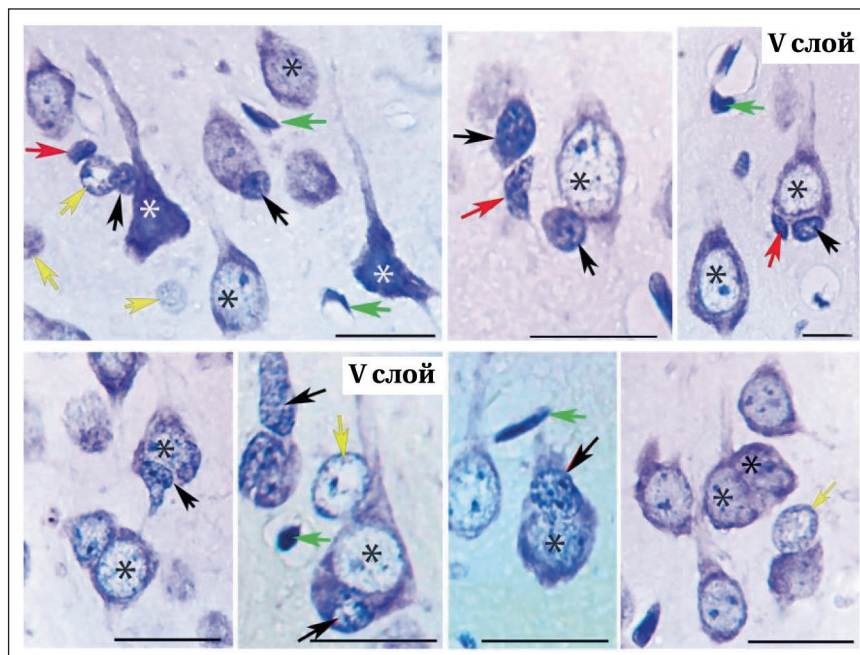


Рис. 5. Сложные клеточные композиции (гетеро- и дикарионы) в слое III и V сенсорной коры головного мозга белых крыс в постинфарктном периоде (3-е суток). Fig. 5. Complex cell patterns (hetero- and dikaryons) in layer III and V of the sensorimotor cortex of white rats during the postischemic period (day 3).

Note. Different degrees of spatial distribution complexity of neural tissue cells. * — pyramidal neurons; black arrows — oligodendrocytes; yellow arrows — astrocytes; red arrows — microglia; green arrows — endothelial cells and pericytes. Nissl staining. Magnification $\times 100$; scale 20 μ m.

Примечание. Разная степень усложнения пространственного распределения клеток нервной ткани. * — пирамидные нейроны; черные стрелки — олигодендроциты; желтые стрелки — астроциты; красные стрелки — микроглиоциты; зеленые стрелки — эндотелиоциты и перициты. Окраска по Нисслю. Объектив $\times 100$; шкала — 20 мкм.

наглядно (контрастно) эти компартменты видны при реакции на p38 и caspase-3 (рис. 6).

В процессе непосредственного слияния с перикарионами участвовали, вероятно, не все типы нейроглиальных клеток. Последнее не удалось показать для астроцитов (обеих типов). Их тела только контактировали с перикарионами, не проникая за пределы внешних контуров (рис. 2, 7, a-c). Мы полагаем, что слиянию клеток препятствовал жесткий глиофибрилярный цитоскелет астроцитов, который, только в крупных ветвях одного астроцита охватывал на срезе 780–1500 мкм² и был существенно больше перикариона (площадь крупного перикариона на рис. 1 b — 370 мкм²). Однако, это не значит, что астроциты не участвовали в процессе образования гетеро- и дикарионов. Мелкие отростки протоплазматических астроцитов «окутывали» ниши, в которых происходило слияние ОДЦ и перикарионов, контролируя, вероятно, микросреду этого процесса (рис. 7, b, c).

По литературным данным и существующим гипотезам, после ишемии гетерокарионы формируются из ОДЦ и перикарионов [17, 20, 29]. Мы полагаем, что подобное представление нужно расширить и включить в число претендентов (или помощников) МГЦ. В пользу этого свидетельствует то, что эти две клетки часто встречались вместе, имели примерно одинаковые размеры, выявлялись рядом с неповрежденными нейронами (рис. 3, 5, 7), то есть, функционировали в комплексах, взаимно дополняя друг друга.

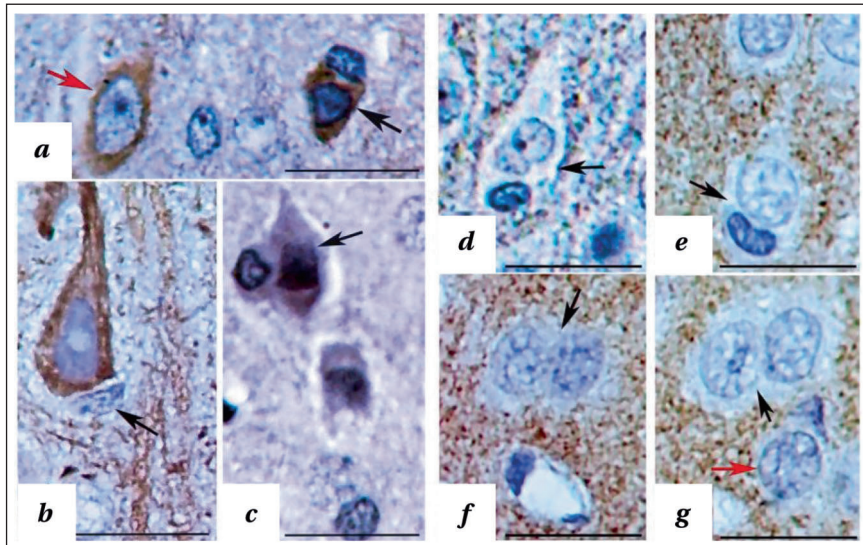


Рис. 6. Иммуногистохимическое представление пространственного соотношения специфических белков нервной ткани в двуядерных клеточных образованиях (черные стрелки) слоя III (a, e, c, f, g) и V (b, d) сенсомоторной коры головного мозга белых крыс через 1- и (a, b), 3-е (d, e, f, g) и 7 суток (c) в постишемическом периоде. **Fig. 6.** Immunohistochemical representation of the spatial relationship of specific neural tissue proteins in double-nucleated cell structures (black arrows) of layer III (a, e, c, f, g) and V (b, d) of the sensorimotor cortex of white rats on days 1 (a, b), 3 (d, e, f, g), and 7 (c) post ischemia.

Note. The red arrow indicates a mononuclear neuron. Immunohistochemical reaction for NSE (a), MAP-2 (b), HSP-70 (c), p38 (d), and caspase-3 (e-g). Magnification $\times 100$; scale 20 μm . **Примечание.** Красная стрелка — одноядерный нейрон. Иммуногистохимическая реакция на NSE (a), MAP-2 (b), HSP-70 (c), p38 (d) и caspase-3 (e-g). Объектив $\times 100$; шкала — 20 мкм.

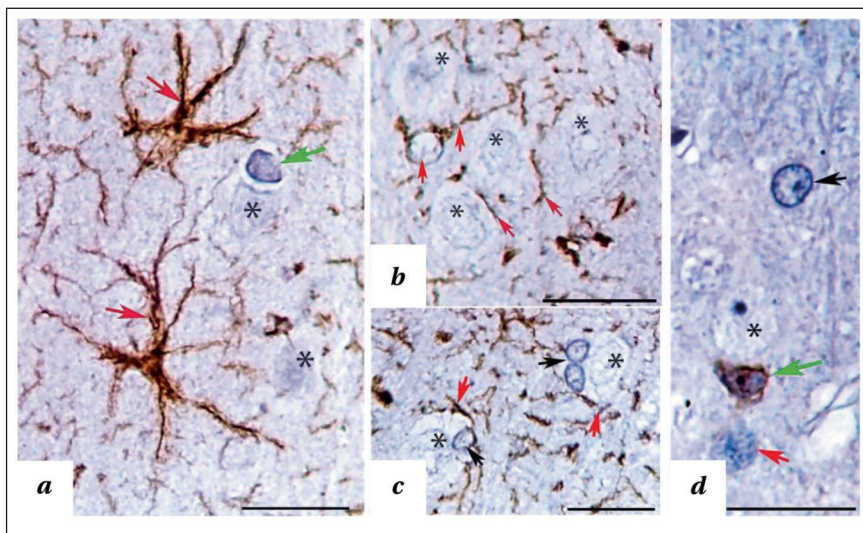


Рис. 7. Пространственное соотношение астроцитов и их отростков (красные стрелки), олигодендроцитов (черные стрелки), микроглиоцитов (зеленые стрелки) и пирамидных нейронов (*) слоя III (a, b, d) и V (c) сенсомоторной коры головного мозга белых крыс в постишемическом периоде (3-е суток). **Fig. 7.** Spatial relationship between astrocytes and their processes (red arrows), oligodendrocytes (black arrows), microglia (green arrows), and pyramidal neurons (*) of layer III (a, b, d) and V (c) of the sensorimotor cortex in white rats post ischemia (day 3).

Note. Immunohistochemical reaction for GFAP (a-c) and AIF-1 (d). Magnification $\times 100$; scale 20 μm .

Примечание. Иммуногистохимическая реакция на GFAP (a-c) и AIF-1 (d). Объектив $\times 100$; шкала — 20 мкм.

Таблица 2. Общая численная плотность (на 1 мм²) всех типов микроглиоцитов и олигодендроцитов в СМК (слои III + V) белых крыс в норме и после ООСА.

Table 2. Total numerical density (per 1 mm²) of all types of microglial cells and oligodendrocytes in the SMC (layers III + V) of intact white rats and after OCCA.

Groups	Cells	
	Microgliaocytes, reaction for AIF-1	Oligodendrocytes, Nissl staining
Control, n=30 vision field	64.0 (32.0–64.0)	60.2 (30.0–68.5) <i>P</i> =0.6 ^{m-o}
Day 1, n=30	96.0 (95.0–128.0) <i>P</i> =0.0001*	65.4 (25.0–75.0) <i>P</i> =0.01*; <i>P</i> =0.0003 ^{m-o}
Day 3, n=30	78.0 (64.0–96.0) <i>P</i> =0.0002*; <i>P</i> =0.01**	57.5 (50.0–70.0) <i>P</i> =0.3*; <i>P</i> =0.01**; <i>P</i> =0.003 ^{m-o}
Day 7, n=30	78.0 (64.0–96.0) <i>P</i> =0.001*; <i>P</i> =0.64**	77.5 (52.5–87.5) <i>P</i> =0.001*; <i>P</i> =0.001**; <i>P</i> =0.8 ^{m-o}
ANOVA Between the time points (day 1, 3, 7)	H (2.N=102)=11.5; <i>P</i> =0.003 [#]	H (2.N=100)=9.2; <i>P</i> =0.01 [#]

Note. * — vs the control; ** — vs the previous time point; ^{m-o} — between the MGCs and ODCs (Mann–Whitney U Test); # — between the time points after ischemia (ANOVA Kruskal–Wallis). The null hypothesis was rejected after Bonferroni correction at *P*≤0.01. The data presented as Me (1 and 3 quartiles).

Примечание. Cells — клетки; Nissl staining — окраска по Нисслию; vision field — поле зрения; between the time points — между сроками (сутки). * — сравнение с контролем; ** — с предыдущим сроком; ^{m-o} — между микроглиоцитами и олигодендроцитами (Mann–Whitney U Test); # — между сроками после ишемии (ANOVA Kruskal–Wallis). Нулевую гипотезу отвергли с учетом коррекции Бонферрони при *p*≤0,01. Материал представили как медиану (1 и 3 квартили).

В постишемическом периоде изменялись показатели формы, количества и размеров микроглиоцитов во всех изученных слоях СМК. Как и в контроле, МГЦ выявляли вокруг сосудов, в тесной связи с перикарионами нормохромных и гиперхромных пирамидных нейронов (рис. 8). Отметим увеличение общей численной плотности микроглиоцитов на 1 мм² поля зрения СМК (табл. 2). При этом возрастала доля активных форм (амебоидные без длинных отростков, неправильной формы) клеток (от 15% в контроле до 65% через 1-и сутки; Mann–Whitney *U*-test, *p*=0,0001). Максимальную общую численную плотность всех МГЦ отметили в СМК через 1-и сутки после ООСА.

После ООСА увеличивались также размеры МГЦ. Их площадь при окраске на AIF-1 варьировалась от 23,4 до 93,1 мкм², медиана (нижний и верхний квартили) — 42,6 (31,3–51,0) мкм², а в контроле — 21,2 (30,8–42,6) мкм² (Mann–Whitney *U*-test, *p*=0,0001). На этом уровне показатели оставались через 3-е и 7 суток. По данным литературы, подобные изменения являются проявлением развития особой формы воспалительной реакции — воспаления и формирования амебоидной микроглии, для которой характерно большие размеры, неправильная форма тела, преобладание фагоцитарной функции и секреции цитокинов [8].

Сравнение динамики количества МГЦ и ОДЦ в СМК показало, что пик увеличения плотности этих клеток после ООСА отличался: для МГЦ — через 1 сутки, ОДЦ — 7 суток (табл. 2). Можно предположить, что МГЦ saniровали нервную ткань после ишемии для возможно-

ously described in other pathological conditions and include cell convergence, fusion of their membranes, penetration into perikaryon, and formation of hetero- and dikaryons [17, 20, 29]. ODCs and, much less frequently, MGCs participated in the fusion processes (Fig. 5). We suppose that after ischemia two types of interactions between neurons and different types of MGCs develop: phagocytic (in recovery) with perikaryon destruction and non-phagocytic (in compensation and repair without destruction) fusion. Probably, the first type is associated with amoeboid MGCs and the second with non-activated MGCs.

The formation of hetero- and dikaryons after 40-min OCCA was also confirmed by our immunohistochemical results, which provided new information on the spatial arrangement of the contacting cells and neuropil by neurospecific markers. These compartments are particularly clearly visible in the reaction with p38 and caspase-3 (Fig. 6).

Not all types of neuroglial cells probably participated in direct fusion with perikaryons. The latter could not be shown for astrocytes (both types). Their bodies were only in contact with the perikaryons, not penetrating beyond the outer contour (Figs. 2, 7 *a–c*). We believe that cell fusion was hindered by the rigid gliofibrillary cytoskeleton of astrocytes, which, just in the large branches of one astrocyte, covered 780–1500 μm² of the section and was significantly larger than the perikaryon (the area of the large perikaryon in Fig. 1, *b* is 370 μm²). However, this does not mean that astrocytes were not involved in the formation of hetero- and dikaryons. Small processes of protoplasmic astrocytes «enveloped» the niches in which the fusion of

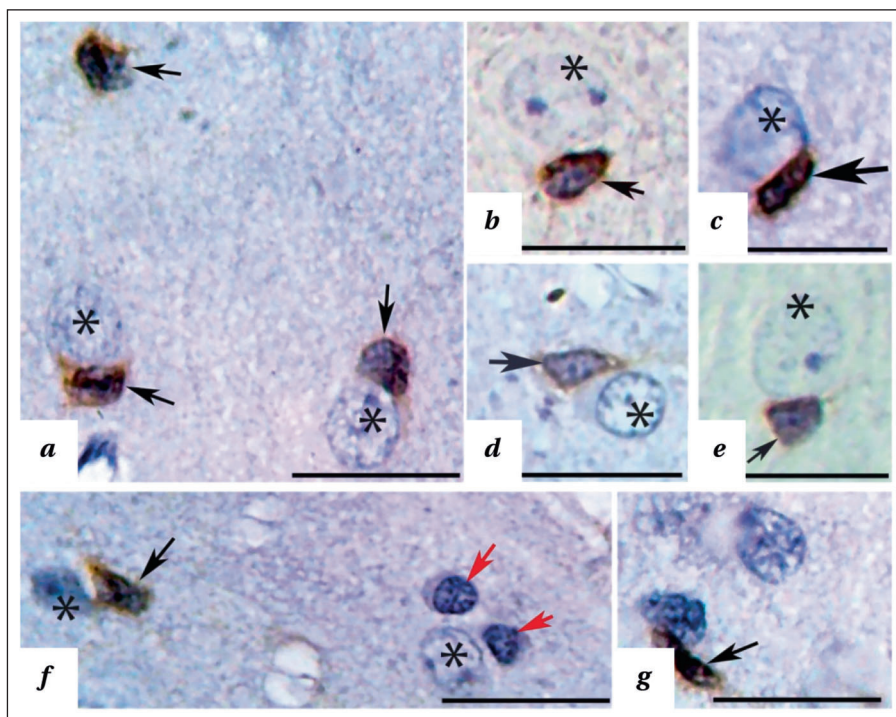


Рис. 8. Пространственное распределение микроглиоцитов (черные стрелки) и олигодендроцитов (красные стрелки) вокруг перикарионов пирамидных нейронов (*) СМК белых крыс в норме (b), через 1-и (a, c, f, g), 3-е (d) и 7 суток (e) в постишемическом периоде.

Fig. 8. Spatial distribution of microglia (black arrows) and oligodendrocytes (red arrows) around perikaryons of pyramidal neurons (*) of white rat SMCs in intact animals (b) and after 1 (a, c, f, g), 3 (d), and 7 (e) days post ischemia.

Note. The red arrow indicates a single neuron. Immunohistochemical reaction for AIF-1. Magnification $\times 100$; scale $20 \mu\text{m}$.

Примечание. Красная стрелка — одиночный нейрон. Иммуногистохимическая реакция на AIF-1. Объектив $\times 100$; шкала — $20 \mu\text{м}$.

сти последующего более полноценного ее структурно-функционального восстановления с участием ОДЦ.

Суммируя результаты гистологического (гематоксилин и эозин, метод Ниссля) и иммуногистохимического (NSE, HSP-70, MAP-2) исследования (150 полей зрения на каждый срок с последующей рандомизацией до 30), установили, что численная плотность гетеро- и дикарионов в СМК контрольных животных составляла $3,5 (1,5-4,0)/\text{мм}^2$, через 1-и 3-е суток после ООСА оставалась на уровне контрольного значения — $4,0 (2,0-4,5)$ ($p=0,20$) и $4,0 (2,5-5,0)/\text{мм}^2$ ($p=0,35$), а через 7 суток, в сравнении с контролем, статистически значимо увеличивалась до $6,5 (5,0-8,5)/\text{мм}^2$ (Mann-Whitney *U*-test; $p=0,002$). Увеличение количества гетеро- и дикарионов происходило на фоне более высокого, чем в контроле, содержания ОДЦ и МГЦ.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствовали о том, что после 40-минутной ООСА в СМК на фоне уменьшения общей численной плотности пирамидных нейронов и активации нейрогли-

ODCs and perikaryons took place, controlling, probably, the microenvironment of this process (Fig. 7 b, c).

According to the literature and existing hypotheses, heterokaryons are formed after ischemia from ODCs and perikaryons [17, 20, 29]. We believe that this view should be expanded to include MGCs as candidate helpers. This is supported by the fact that these two cells were often found together, had approximately the same size, and were detected next to intact neurons (Figs. 3, 5, 7). In other words, they functioned together, mutually complementing each other.

In the postischemic period, the shape, number and size of microglial cells in all the studied layers of SMC changed. As in the control, MGCs were detected around the vessels, in close association with the perikaryons of normochromic and hyperchromic pyramidal neurons (Fig. 8). There was an

increase in the total numerical density of microglial cells per 1 mm^2 of the SMC visual field (Table 2). At the same time, the proportion of active forms (amoeboid cells without long processes, with irregular shapes) increased from 15% in the control to 65% after 1 day (Mann-Whitney *U* Test, $P=0.0001$). The maximum total numerical density of all MGCs was observed in the SMC 1 day after OCCA.

The size of MGCs also increased after OCCA. Their area when stained for AIF-1 ranged from 23.4 to $93.1 \mu\text{m}^2$, with a median (lower and upper quartiles) of $42.6 (31.3-51.0) \mu\text{m}^2$ with the control value of $21.2 (30.8-42.6) \mu\text{m}^2$ (Mann-Whitney *U* Test, $P=0.0001$). The parameters remained at this level after days 3 and 7. According to the literature, such changes represent a special inflammatory response, inflammation and amoeboid microglia formation, which is characterized by large size, irregular body shape, predominance of phagocytic function and cytokine production [8].

Comparing the changes in the number of MGCs and ODCs in the SMC showed that the maximum increase in the density of these cells after OCCA was different for MGCs (after 1 day) and

альных клеток происходил незначительный сдвиг баланса между слиянием или индивидуальной целостностью нейронов и глиальных клеток в сторону увеличения образования гетерокарионов.

В сравнении с контролем через 7 суток после 40-минутной ООСА в СМК увеличивалось содержание гетерокарионов. Однако как трактовать это увеличение, его роль в аспекте функциональности непонятно. Последнее связано с тем, что клетки с двойными ядрами в норме составляли около 1%, а после ООСА — 1,5% всех пирамидных нейронов СМК. Как они могли критически изменить межнейронные связи, неизвестно.

Тем не менее, роль слияния клеток в нервной ткани изучается. Известно, что в ней экспрессируются фузогены — специализированные молекулы, необходимые для слияния клеток, которые активируются в условиях вирусной инфекции, стресса или других патологических состояний. Аберрантная экспрессия фузогенов приводит к слиянию нейронов и изменениям их функции. Дикарионы, полученные в результате слияния двух нейронов, сохраняют свою жизнеспособность, становятся электрически связанными, теряя при этом индивидуальность, что, по мнению авторов, приводит к изменению нейронных цепей и нарушению их нормального функционирования [32].

Каковы последствия слияния нейронов и глиальных клеток неизвестно [23]. Некоторые авторы относят гетеро- и дикарионы к особым формам регенерации нервной ткани — достижение диплоидии, минуя митотическое деление клеток, без использования резерва стволовых клеток головного мозга. Это позволяет сохранять архитектуру уже имеющихся нейронных сетей, усиливать часть ее узлов, не нарушая их функцию [13, 19].

Несомненно одно, что в нервной ткани существует баланс между слиянием и индивидуальностью клеток, гомеостатически смещенный в сторону сохранения структурно-функциональной целостности зрелых нейронов. Однако, неизвестно, как он поддерживается. Вероятно, что в поврежденной нервной ткани существуют механизмы, подавляющие неконтролируемое слияние клеток, тем самым поддерживая нейроны как отдельные единицы. Необходимо критически оценивать данные о слиянии клеток, последствия которых не понятны до сих пор. Особенно это касается процессов регенерации тканей [23, 33].

В нашем исследовании, наряду с увеличением содержания гетерокарионов, выявили значительно более выраженное (на 20–40%) увеличение доли нейронов СМК с двумя и более ядрышками. Это, вероятно, свидетельствовало

ODCs (7 days) (Table 2). We can suggest that MGCs «cleansed» the nerve tissue after ischemia for better structural and functional recovery in the future with the participation of ODCs.

Summarizing the results of histological (hematoxylin and eosin, Nissl method) and immunohistochemical (NSE, HSP-70, MAP-2) studies (150 visual fields for each time point followed by randomization to 30), we found that the numerical density of hetero- and dikaryons in SMC of control animals was 3.5 (1.5–4.0)/mm², on days 1 and 3 after OCCA remained at the control value of 4.0 (2.0–4.5) ($P=0.20$) and 4.0 (2.5–5.0)/mm² ($P=0.35$), respectively, and on day 7, compared with control, increased significantly to 6.5 (5.0–8.5)/mm² (Mann–Whitney U Test; $P=0.002$). The increase in the number of hetero- and dikaryons was accompanied by a higher level of ODCs and MGCs than in the control.

Thus, the results of our study showed that after a 40-minute OCCA, there was a slight shift in the balance between the fusion and individual integrity of neurons and glial cells towards an increase in heterocaryon formation in SMC, accompanied by a decrease in the total number of pyramidal neurons and activation of neuroglial cells.

Compared to the control, 7 days after the 40-minute OCCA, the percentage of heterokaryons increased in the SMC. However, it is not clear how to interpret this increase and its role from a functional point of view. Interestingly, the percentage of bi-nucleated cells among the pyramidal neurons of SMC was about 1% in intact animals and 1.5% after OCCA. It is unknown how they could critically alter the inter-neuronal connections.

Nevertheless, the role of cell fusion in nervous tissue is being studied. The nervous tissue is known to express fusogens, specialized molecules necessary for cell fusion, which are activated in viral infection, stress or other conditions. Aberrant expression of fusogens leads to neuronal fusion and changes in neuronal function. Dikaryons produced by the fusion of two neurons remain viable and become electrically interconnected, while losing their individual features, which, according to the authors, disrupts neuronal circuits and their normal function [32].

The consequences of neuronal and glial cell fusion are unknown [23]. Some authors consider hetero- and dikaryons as special patterns of nerve tissue regeneration, i.e., diploidy achieved without mitotic cell division and using no brain stem cell reserve. This allows preserving the architecture of the existing neural networks, strengthening some of their nodes without disrupting their function [13, 19].

One thing is certain, there is a balance in the nervous tissue between cell fusion and individual existence, which shifts toward preserving the struc-

о том, что в функционирующих нейронах, включались процессы адаптации белоксинтезирующей системы, которые проявлялись гипертрофией и амплификацией ядрышек и описаны нами ранее также для 20-минутной ООСА [2]. По данным литературы, последнее обеспечивает усиление образования рибосом, регенерацию частично поврежденных и защиту функционирующих клеток, нейропластичность [34]. Поэтому именно гипертрофию и амплификацию ядрышек после 40-минутной ООСА, не исключая роли слияния клеток, целесообразно рассматривать как ключевую адаптацию белоксинтезирующей системы нейронов.

Современные данные свидетельствуют о том, что обстоятельства слияния нейронов весьма специфичны. Хотя очень мало известно о физиологическом преимуществе или возможном вредном эффекте слияния, ясно, что оно может иметь последствия для нейрона как на субклеточном, так и на электрофизиологическом уровне [32].

Образование сложных клеточных систем в патологически измененной СМК с участием нейронов и нейроглии целесообразно рассматривать в аспекте клеточно-клеточных фагоцитарных и иных типов взаимоотношений с учетом пространственно-временных особенностей. В процессе этих взаимоотношений каждая глиальная клетка играет особую роль: МГЦ мигрирует и поглощает струму и апикальные дендриты необратимо поврежденных нейронов, астроциты — их многочисленные мелкие дендриты, ОДЦ — обеспечивают последующее восстановление аксонов сохранившихся нейронов [35, 10, 11]. А все вместе, усиливая синтез нейротрофических факторов, — репаративную реорганизацию нервной ткани в целом [1, 6, 7, 9, 27]. Однако, в особых случаях некоторые глиальные клетки и нейроны сливаются, вероятно, не для фагоцитоза, а для совместного усиления репаративного потенциала.

Полученные в работе данные послужат для уточнения основ и особенностей структурно-функциональной реорганизации нервной ткани СМК с учетом возможной активации одного из многочисленных естественных механизмов репарации — слияния клеток — после ООСА.

Заключение

После 40-минутной ООСА, на фоне диффузно-очаговых дистрофических изменений и необратимого повреждения части пирамидных нейронов, увеличивалось количество нейроглиальных клеток и повышалась вероятность образования гетеро- и дикарионов.

tural and functional integrity of mature neurons. However, it is unclear how the balance is maintained. It is likely that there are mechanisms in the damaged nervous tissue that suppress uncontrolled cell fusion, thereby maintaining neurons as separate units. It is necessary to critically evaluate the data on cell fusion whose consequences are still unclear. This is especially true for tissue regeneration processes [23, 33].

In our study, along with the increase in the fraction of heterocaryons, we revealed a significantly greater (by 20–40%) increase in the proportion of neurons with two or more nuclei in the SMC. This probably indicated that in functioning neurons, the adaptation of the protein synthesizing system manifested by hypertrophy and amplification of nucleoli was activated, which we described earlier also for the 20-min OCCA [2]. According to the literature, the latter provides enhanced ribosome formation, regeneration of partially damaged and protection of functioning cells, and neuroplasticity [34]. Therefore, hypertrophy and amplification of nucleoli after 40-min OCCA (apart from the cell fusion) can be considered as the key adaptation feature of the protein synthesizing system of neurons.

Current evidence suggests that the circumstances of neuronal fusion are highly specific. Although very little is known about the physiological advantage or possible detrimental effect of neuron fusion, it can clearly have impact at the ultracellular and electrophysiological levels [32].

The formation of complex cellular structures in altered SMC involving neurons and neuroglia should be considered from the perspective of intercellular phagocytic and other types of interactions, taking into account the spatial and temporal patterns. During this interaction, each glial cell plays a special role: MGCs migrate and ingest bodies and apical dendrites of irreversibly damaged neurons, astrocytes ingest their numerous small dendrites, while ODCs ensure subsequent recovery of axons of the preserved neurons [35, 10, 11]. And all together, by enhancing the production of neurotrophic factors, they promote integral reparative reorganization of neural tissue [1, 6, 7, 9, 27]. However, in special cases, some glial cells and neurons fuse, probably not for phagocytosis, but for the joint enhancement of reparative potential.

Our data will serve to clarify the fundamental and specific features of structural and functional reorganization of the SMC nervous tissue, taking into account the possible activation of cell fusion, a natural repair mechanism after OCCA.

Conclusion

After 40-minute OCCA, along with diffuse focal dystrophy and irreversible damage to some of the pyramidal neurons, the number of neuroglial

Активация реактивного нейроглиоза имела гетерохронный характер. Через сутки после ООСА отметили пик увеличения численной плотности микроглиоцитов, а через 7 суток — олигодендроцитов.

Среди сохранившихся нормохромных нейронов отметили очаговое увеличение доли клеток с 2-мя и более ядрышками в ядре. Содержание таких нейронов было максимальным через 7 суток после ООСА — во время пика увеличения содержания олигодендроцитов.

Участие авторов: авторы лично и в равном количестве принимали участие в реализации комплексного методологического подхода, включающего экспериментальный, анатомический, гистологический, морфометрический и информационно-математический методы, а также методы наблюдения, описания и анализа.

Литература

1. Аврущенко М.Ш., Острова И.В. Постреанимационные изменения экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF): взаимосвязь с процессом гибели нейронов. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (4): 6–21. DOI: 10.15360/1813-97792017-4-6-21
2. Степанов С.С., Акулинин В.А., Авдеев Д.Б., Степанов А.С., Горбунова А.В. Структурно-функциональная реорганизация ядрышкового аппарата нейронов неокортекса, архикортекса и базальных ганглиев головного мозга белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2018; 7 (4): 67–74. DOI: 10.18499/2225-7357
3. Степанов А.С., Акулинин В.А., Степанов С.С., Авдеев Д.Б. Клеточные системы восстановления и утилизации поврежденных нейронов головного мозга белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2017; 103 (10): 1135–1147.
4. Степанов А.С., Акулинин В.А., Мызык А.В., Степанов С.С., Авдеев Д.Б. Нейро-глио-сосудистые комплексы головного мозга после острой ишемии. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (6): 6–17. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-6-17
5. Oksanen M., Lehtonen, S., Jaronen, M., Goldsteins, G., Hämäläinen R.H., Koistinaho J. Astrocyte alterations in neurodegenerative pathologies and their modeling in human induced pluripotent stem cell platforms. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019; 76: 2739–2760. DOI: 10.1007/s00018-019-03111-7
6. Сахарнова Т.А., Ведунова М.В., Мухина И.В. Нейротрофический фактор головного мозга (bdnf) и его роль в функционировании центральной нервной системы. *Нейрохимия*. 2012; 29 (4): 269–277.
7. Митрошина Е.В., Абогессименгане Б.Ж., Уразов М.Д., Хамрауй И., Мищенко Т.А., Астраханова Т.А., Шелчкова Н.А., Лапшин Р.Д., Шишкина Т.В., Белоусова И.И., Мухина И.В., Ведунова М.В. Адаптационная роль глиального нейротрофического фактора при ишемии головного мозга. *Современные технологии в медицине*. 2017; 9 (1): 68–77. DOI: 10.17691/stm2017.9.1.08
8. Алексеева О.С., Кирик О.В., Гилерович Е.Г., Коржевский Д.Э. Микроглия головного мозга: происхождение, структура и функции. *Эволюционной биохимии и физиологии*. 2019; 55 (4): 231–241. DOI: 10.1134/S0044452919040028
9. Калинина Ю.А., Гилерович Е.Г., Коржевский Д.Э. Астроциты и их участие в механизмах терапевтического действия мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при ишемическом повреждении головного мозга. *Гены и клетки*. 2019; 14 (1): 33–40. DOI: 10.23868/201903004
10. Pekny M., Pekna M. Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: costs and benefits. *Physiol Rev*. 2014; 94: 1077–1098. DOI: 10.1152/physrev.00041.2013
11. Cowan M., Petri Jr. W. A. Microglia: Immune regulators of neurodevelopment. *Frontiers in immunology*. 2018; 9: 2576. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02576
12. Chen Z., Zhong, D., Li, G. The role of microglia in viral encephalitis: a review. *Journal of Neuroinflammation*. 2019; 16: 76. DOI: 10.1186/s12974-019-1443-2
13. Сотников О.С., Фрумкина Л.Е., Лактионова А.А., Парамонова Н.М., Новаковская С.А. Двухядерные нейроны: синцитиальное слияние или амитоз. *Успехи физиологических наук*. 2011; 42 (4): 76–89. PMID: 22145312

cells and the rate of hetero- and dikaryons formation increased.

Activation of reactive neurogliosis was not simultaneous. The maximum increase in the numerical density of microgliaocytes was observed on day 1 after OCCA, while the maximum rise in oligodendrocytes was noted 7 days after OCCA.

Among the preserved normochromic neurons, there was a focal increase in the fraction of cells with 2 or more nucleoli in the nucleus. The percentage of such neurons was maximal 7 days after OCCA, during the maximum increase of oligodendrocytes.

Authors' participation: the authors personally and equally participated in the development and implementation of the study including experimental, anatomical, histological, morphometric and statistical techniques, as well as methods of observation, description and analysis of results.

References

1. Avrushchenko M.S., Ostrova I.V. Postresuscitative Changes of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Protein Expression: Association With Neuronal Death. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2017; 13 (4): 6–21 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-6-21
2. Stepanov S.S., Akulinin V.A., Avdeev D.B., Stepanov A.S., Gorbunova A.V. Structural and functional reorganization of the nucleolar apparatus of neurons of the neocortex, archicortex, and basal ganglia of the brain of white rats after 20-minute occlusion of the common carotid arteries. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2018; 7 (4): 67–74 [In Russ.]. DOI: 10.18499/2225-7357
3. Stepanov A.S., Akulinin V.A., Stepanov S.S., Avdeev D.B. Cellular systems of restoration and utilization of damaged neurons of the brain of white rats after 20-minute occlusion of the common carotid arteries. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2017; 103 (10): 1135–1147 [In Russ.].
4. Stepanov A.S., Akulinin V.A., Mysik A.V., Stepanov S.S., Avdeev D.B. Neuro-Glio-Vascular Complexes of the Brain After Acute Ischemia. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2017; 13 (6): 6–17. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-6-17
5. Oksanen M., Lehtonen, S., Jaronen, M., Goldsteins, G., Hämäläinen R.H., Koistinaho J. Astrocyte alterations in neurodegenerative pathologies and their modeling in human induced pluripotent stem cell platforms. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019; 76: 2739–2760. DOI: 10.1007/s00018-019-03111-7
6. Sakharnova T.A., Vedunova M.V., Mukhina I.V. Neurotrophic factor of the brain (BDNF) and its role in the functioning of the central nervous system. *Neirokhimiya*. 2012; 29 (4): 269–277 [In Russ.].
7. Mitroshina E.V., Abogessimengane B.Zh., Urazov M.D., Khamrauy I., Mishchenko T.A., Astrakhanova T.A., Shchelchikova N.A., Lapshin R.D., Shishkina T.V., Belousova I.I., Mukhina I.V., Vedunova M.V. Adaptive role of glial neurotrophic factor in cerebral ischemia. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2017; 9 (1): 68–77 [In Russ.]. DOI: 10.17691/stm2017.9.1.08
8. Alekseeva O.S., Kirik O.V., Gilerovich E.G., Korzhevsky D.E. Brain microglia: origin, structure and functions. *Evolutsionnoj biokhimii i fiziologii*. 2019; 55 (4): 231–241 [In Russ.]. DOI: 10.1134/S0044452919040028
9. Kalinina Yu.A., Gilerovich E.G., Korzhevsky D.E. Astrocytes and their participation in the mechanisms of therapeutic action of multipotent mesenchymal stromal cells in ischemic brain damage. *Geny i kletki*. 2019; 14 (1): 33–40 [In Russ.]. DOI: 10.23868/201903004
10. Pekny M., Pekna M. Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: costs and benefits. *Physiol Rev*. 2014; 94: 1077–1098. DOI: 10.1152/physrev.00041.2013
11. Cowan M., Petri Jr. W. A. Microglia: Immune regulators of neurodevelopment. *Frontiers in immunology*. 2018; 9: 2576. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02576
12. Chen Z., Zhong, D., Li, G. The role of microglia in viral encephalitis: a review. *Journal of Neuroinflammation*. 2019; 16: 76. DOI: 10.1186/s12974-019-1443-2
13. Sotnikov O.S., Frumkina L.E., Laktionova A.A., Paramonova N.M., Novakovskaya S.A. Binuclear neurons: syncytial fusion or amitosis. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2011; 42 (4): 76–89 [In Russ.]. PMID: 22145312
14. Sotnikov O.S., Frumkina L.E., Novakovskaya S.A., Bogolepov N.N. Fusion of brain neurons in rat embryos. *Morfologiya*. 2011; 139 (2): 18–21 [In Russ.]. PMID: 21866800

14. Сотников О.С., Фрумкина Л.Е., Новаковская С.А., Боголепов Н.Н. Слияние нейронов мозга у эмбрионов крыс. *Морфология*. 2011; 139 (2): 18–21. PMID: 21866800
15. Kemp K, Wilkins A, Scolding N. Cell fusion in the brain: two cells forward, one cell back. *Acta Neuropathol*. 2014; 128: 629–638. DOI: 10.1007/s00401-0141303-1
16. Pereira M, Birtele M, Rylander Ottosson D. Direct reprogramming into interneurons: potential for brain repair. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019; 76: 3953–3967. DOI: 10.1007/s00018-019-03193-3
17. Свиридкина Н.Б., Шакова Ф.М., Комиссарова С.В., Дубровин И.П., Турьгина С.А., Романова Г.А., Баранова В.М. Морфофункциональное исследование действия антиортогостатической гипокинезии при очаговом ишемическом повреждении коры головного мозга. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2012; 2: 22–26. PMID: 22708403
18. Криштон В.В., Никонорова В.Г., Румянцова Т.А. Изменения клеточного состава коры головного мозга у крыс с разным уровнем когнитивных функций при церебральной гипоперфузии. *Вестник Российского университета дружбы народов*. 2019; 8 (4): 22–29. DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-22-29
19. Paltyn A.A., Manukhina E.B., Goryacheva A.V., Downey H.F., Dubrovina I.P., Komissarova S.V., Kubatiev A.A. Intermittent hypoxia stimulates formation of binuclear neurons in brain cortex – A role of cell fusion in neuroprotection? *Experimental Biology and Medicine*. 2014; 239: 595–600. DOI: 10.1177/1535370214523898
20. Пальцын А.А., Свиридкина Н.Б. О регенерации мозга (лекция III). *Патогенез*. 2018; 16 (1): 83–91. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.01.83-91
21. Моргун А.В., Малиновская Н.А., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Кувачева Н.В., Панина Ю.А., Таранушенко Т.Е., Солончук Ю., Салмина А.Б. Структурная и функциональная гетерогенность астроцитов головного мозга: роль в нейродегенерации и нейровоспалении. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014; 13 (5): 138–148. DOI: 10.20538/1682-0363-2014-5-138-148
22. Sankavaram S.R., Svensson M.A., Olsson T, Brundin L, Johansson C.B. Cell fusion along the anterior-posterior neuroaxis in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0133903. DOI: 10.1371/journal.pone.0133903
23. Giordano-Santini R, Linton C, Hilliard M.A. Cell-cell fusion in the nervous system: Alternative mechanisms of development, injury, and repair. *Semin. Cell Dev. Biol*. 2016; 60: 146–54. DOI: 10.1016/j.semcdb.2016.06.019
24. Kravtsov V, Oren-Suissa M, Podbilewicz B. The fusogen AFF-1 can rejuvenate the regenerative potential of adult dendritic trees by self-fusion. *Development*. 2017; 144 (13): 2364–74. DOI: 10.1242/dev.150037
25. Espejel S, Romero R, Alvarez-Buylla A. Radiation damage increases Purkinje neuron heterokaryons in neonatal cerebellum. *Ann. Neurol*. 2009; 66: 100–109. DOI: 10.1002/ana.21670
26. Kemp K, Gray E, Wilkins A, Scolding N. Purkinje cell fusion and binucleate heterokaryon formation in multiple sclerosis cerebellum. *Brain*. 2012; 135: 2962–2972. DOI: 10.1002/ana.21670
27. Юшков Б.Г. Клетки иммунной системы и регуляция регенерации. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (4): 94–105. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-94-105
28. Ackman J.B., Siddiqi F, Walikonis R.S., LoTurco J.J. Fusion of microglia with pyramidal neurons after retroviral infection. *J. Neurosci*. 2006; 26: 11413–11422. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3340-06.2006
29. Сотников О.С. Ретикулярная теория Камилло Гольджи и перестройка электрических синапсов в синцитиальные перфорации. *Известия РАН. Серия биологическая*. 2019; 2: 127–143. DOI: 10.1134/S0002332919020140
30. Авдеев Д.Б., Акулинин В.А., Степанов А.С., Горбунова А.В., Степанов С.С. Плейотропные ферменты апоптоза и синаптическая пластичность гиппокампа белых крыс после окклюзии общих сонных артерий. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2018; 33 (3): 102–110. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-3-102-110
31. Боровиков В. *Statistica. Искусство анализа данных на компьютере*. Изд-во Питер; 2003: 2-ое изд.: 688.
32. Giordano-Santinia R, Kaulicha E, Galbraith K.M., Ritchie F.K., Wang W, Lib Z, Hilliard M.A. Fusogen-mediated neuron-neuron fusion disrupts neural circuit connectivity and alters animal behavior. *PNAS*. 2020; 117 (37): 23054–23065. DOI: 10.1073/pnas.1919063117
33. Alvarez-Dolado M, Martinez-Losa M. Cell fusion and tissue regeneration. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2011; 713: 161–175. DOI: 10.1007/978-94-007-0763-4_10
34. Kosi N, Alić I, Kolačević M, Vrsaljko N, Jovanov Milošević N, Sobol M, Philimonenko A, Hozák P, Gajović S, Pochet R, Mitrečić D. Nop2 is expressed during proliferation of neural stem cells and in adult mouse and human brain. *Brain Res*. 2015; 1597: 65–76. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.11.040
35. Damisah E.C., Hill R.A., Rai A., Chen F, Ghosh S, Grutzendler J. Astrocytes and microglia play orchestrated roles and respect phagocytic territories during neuronal corpse removal in vivo. *Science Advances*. 2020; 6 (26): eaba3239. DOI: 10.1126/sciadv.aba3239
36. Kemp K, Wilkins A, Scolding N. Cell fusion in the brain: two cells forward, one cell back. *Acta Neuropathol*. 2014; 128: 629–638. DOI: 10.1007/s00401-0141303-1
37. Pereira M, Birtele M, Rylander Ottosson D. Direct reprogramming into interneurons: potential for brain repair. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019; 76: 3953–3967. DOI: 10.1007/s00018-019-03193-3
38. Свиридкина Н.Б., Шакова Ф.М., Комиссарова С.В., Дубровин И.П., Турьгина С.А., Романова Г.А., Баранова В.М. Морфофункциональное исследование действия антиортогостатической гипокинезии при очаговом ишемическом повреждении коры головного мозга. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2012; 2: 22–26. PMID: 22708403
39. Криштон В.В., Никонорова В.Г., Румянцова Т.А. Изменения клеточного состава коры головного мозга у крыс с разным уровнем когнитивных функций при церебральной гипоперфузии. *Вестник Российского университета дружбы народов*. 2019; 8 (4): 22–29. DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-22-29
40. Paltyn A.A., Manukhina E.B., Goryacheva A.V., Downey H.F., Dubrovina I.P., Komissarova S.V., Kubatiev A.A. Intermittent hypoxia stimulates formation of binuclear neurons in brain cortex – A role of cell fusion in neuroprotection? *Experimental Biology and Medicine*. 2014; 239: 595–600. DOI: 10.1177/1535370214523898
41. Paltyn A.A., Свиридкина Н.Б. О brain regeneration (lecture II). *Patogenesis*. 2016 (1): 83–91 [In Russ.]. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.01.83-91
42. Morgun A.V., Malinovskaya N.A., Komleva Yu.K., Lopatina O.L., Kuvacheva N.V., Panina Yu.A., Taranushenko T.E., Solonchuk R.Yu., Salmina A.B. Structural and functional heterogeneity of brain astrocytes: the role in neurodegeneration and neuroinflammation. *Byulleten' sibirskoj meditsiny*. 2014; 13 (5): 138–148 [In Russ.]. DOI: 10.20538/1682-0363-2014-5-138-148
43. Sankavaram S.R., Svensson M.A., Olsson T, Brundin L, Johansson C.B. Cell fusion along the anterior-posterior neuroaxis in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0133903. DOI: 10.1371/journal.pone.0133903
44. Giordano-Santini R, Linton C, Hilliard M.A. Cell-cell fusion in the nervous system: Alternative mechanisms of development, injury, and repair. *Semin. Cell Dev. Biol*. 2016; 60: 146–54. DOI: 10.1016/j.semcdb.2016.06.019
45. Kravtsov V, Oren-Suissa M, Podbilewicz B. The fusogen AFF-1 can rejuvenate the regenerative potential of adult dendritic trees by self-fusion. *Development*. 2017; 144 (13): 2364–74. DOI: 10.1242/dev.150037
46. Espejel S, Romero R, Alvarez-Buylla A. Radiation damage increases Purkinje neuron heterokaryons in neonatal cerebellum. *Ann. Neurol*. 2009; 66: 100–109. DOI: 10.1002/ana.21670
47. Kemp K, Gray E, Wilkins A, Scolding N. Purkinje cell fusion and binucleate heterokaryon formation in multiple sclerosis cerebellum. *Brain*. 2012; 135: 2962–2972. DOI: 10.1002/ana.21670
48. Юшков Б.Г. Клетки иммунной системы и регуляция регенерации. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (4): 94–105. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-94-105
49. Ackman J.B., Siddiqi F, Walikonis R.S., LoTurco J.J. Fusion of microglia with pyramidal neurons after retroviral infection. *J. Neurosci*. 2006; 26: 11413–11422. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3340-06.2006
50. Сотников О.С. Ретикулярная теория Камилло Гольджи и перестройка электрических синапсов в синцитиальные перфорации. *Известия РАН. Серия биологическая*. 2019; 2: 127–143. DOI: 10.1134/S0002332919020140
51. Авдеев Д.Б., Акулинин В.А., Степанов А.С., Горбунова А.В., Степанов С.С. Плейотропные ферменты апоптоза и синаптическая пластичность гиппокампа белых крыс после окклюзии общих сонных артерий. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2018; 33 (3): 102–110. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-3-102-110
52. Боровиков В. *Statistica. Искусство анализа данных на компьютере*. Изд-во Питер; 2003: 2-ое изд.: 688.
53. Giordano-Santinia R, Kaulicha E, Galbraith K.M., Ritchie F.K., Wang W, Lib Z, Hilliard M.A. Fusogen-mediated neuron-neuron fusion disrupts neural circuit connectivity and alters animal behavior. *PNAS*. 2020; 117 (37): 23054–23065. DOI: 10.1073/pnas.1919063117
54. Alvarez-Dolado M, Martinez-Losa M. Cell fusion and tissue regeneration. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2011; 713: 161–175. DOI: 10.1007/978-94-007-0763-4_10
55. Kosi N, Alić I, Kolačević M, Vrsaljko N, Jovanov Milošević N, Sobol M, Philimonenko A, Hozák P, Gajović S, Pochet R, Mitrečić D. Nop2 is expressed during proliferation of neural stem cells and in adult mouse and human brain. *Brain Res*. 2015; 1597: 65–76. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.11.040
56. Damisah E.C., Hill R.A., Rai A., Chen F, Ghosh S, Grutzendler J. Astrocytes and microglia play orchestrated roles and respect phagocytic territories during neuronal corpse removal in vivo. *Science Advances*. 2020; 6 (26): eaba3239. DOI: 10.1126/sciadv.aba3239

Received 06.01.21

Поступила 06.01.21

Долгосрочное качество жизни после лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (одноцентровое обсервационное исследование)

К. Леджери^{1*}, Л. Децца², Б. Олтолини³, Р. Лембо¹, Б. Ното⁴, С. М. Вилла²,
А. Беллетти¹, Г. Ломбарди¹, А. Баттаини⁵, Э. Педрини⁶, К. Ф. Дзуккато⁷, А. Дзангрилло^{1,8}

¹ Научно-исследовательский и лечебный институт Сан Рафаэле,
Отделение анестезиологии и реаниматологии,
Италия, 20132, г. Милан, ул. Виа Олжеттина, д. 60

² Научно-исследовательский и лечебный институт Сан Рафаэле, Отделение интенсивной терапии новорожденных,
Италия, 20132, г. Милан, ул. Виа Олжеттина, д. 60

³ Научно-исследовательское и лечебное учреждение Центральная поликлиническая больница Ка'Гранда,
Отдел неврологии, Отделение нейрохирургии,
Италия, 20122, г. Милан, ул. Виа Франческо Сфорца, д. 35

⁴ Научно-исследовательский и лечебный институт Сан Рафаэле, Отделение онкогематологии,
Италия, 20132, г. Милан, ул. Виа Олжеттина, д. 60

⁵ Научно-исследовательский и лечебный институт Сан Рафаэле, Коммерческое отделение,
Италия, 20132, г. Милан, ул. Виа Олжеттина, д. 60

⁶ Научно-исследовательский и лечебный институт Сан Рафаэле, Отделение сердечной хирургии,
Италия, 20132, г. Милан, ул. Виа Олжеттина, д. 60

⁷ Научно-исследовательский и лечебный институт Сан Рафаэле, Отделение медицинской реабилитации,
Италия, 20132, г. Милан, ул. Виа Олжеттина, д. 60

⁸ Университет Вита-Салюте Сан Рафаэле,
58 via Olgettina, Италия, 20132. г. Милан, ул. Виа Олжеттина, д. 58

Long-term Quality of Life After Intensive Care Unit Admission (a Single-Center Observational Study)

Carlo Leggieri^{1*}, Luca Dezza², Benedetta Oltolini³, Rosalba Lembo¹, Benedetta Noto⁴,
Silvia Maria Villa², Alessandro Belletti¹, Gaetano Lombardi¹, Alessandra Battaini⁵,
Elena Pedrini⁶, Carol Fadda Zuccato⁷, Alberto Zangrillo^{1,8}

¹ Department of Anesthesia and Intensive Care, IRCCS San Raffaele Scientific Institute,
60 via Olgettina, 20132 Milan, Italy

² Neonatal Intensive Care Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute,
60 via Olgettina, 20132 Milan, Italy

³ Neurosurgery Unit, Department of Neurology, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico,
35 Via Francesco Sforza, 20122 Milan, Italy

⁴ Department of Oncohematology, IRCCS San Raffaele Scientific Institute,
60 via Olgettina, 20132 Milan, Italy

⁵ Private Patients Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute,
60 via Olgettina, 20132 Milan, Italy

⁶ Department of Cardiac Surgery, IRCCS San Raffaele Scientific Institute,
60 via Olgettina, 20132 Milan, Italy

⁷ Department of Medical Rehabilitation, IRCCS San Raffaele Scientific Institute,
60 via Olgettina, 20132 Milan, Italy

⁸ Vita-Salute San Raffaele University,
20132 Milan, Italy

Для цитирования: К. Леджери, Л. Децца, Б. Олтолини, Р. Лембо, Б. Ното, С. М. Вилла, А. Беллетти, Г. Ломбарди, А. Баттаини, Э. Педрини, К. Ф. Дзуккато, А. Дзангрилло. Долгосрочное качество жизни после лечения в отделении интенсивной терапии (одноцентровое обсервационное исследование). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (2): 72–87. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-72-87> [На русск. и англ.]

For citation: Carlo Leggieri, Luca Dezza, Benedetta Oltolini, Rosalba Lembo, Benedetta Noto, Silvia Maria Villa, Alessandro Belletti, Gaetano Lombardi, Alessandra Battaini, Elena Pedrini, Carol Fadda Zuccato, Alberto Zangrillo. Long-term Quality of Life After Intensive Care Unit Admission (a Single-Center Observational Study). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (2): 72–87. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-72-87> [In Russ. and Engl.]

Резюме

После выписки из отделения интенсивной терапии у пациентов может развиваться «синдром последствий интенсивной терапии», включающий долговременные соматические, психологические и когнитивные нарушения. Относительный вклад данных нарушений в долгосрочное качество жизни пациентов практически не изучен.

Адрес для корреспонденции:

*Карло Леджери
E-mail: leggieri.carlo@hsr.it

Correspondence to:

*Carlo Leggieri
E-mail: leggieri.carlo@hsr.it

Цель исследования — определить тип и степень тяжести функциональных расстройств и нарушения качества жизни при выписке из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и на протяжении последующих 6 месяцев.

Материал и методы. В исследование включили 218 пациентов, выписанных из ОРИТ университетской больницы в период между апрелем 2016 и июлем 2017 гг. Критерии исключения: возраст младше 18 лет, повреждение головного или спинного мозга, ожидаемая продолжительность жизни менее 90 дней, период пребывания в ОРИТ менее 12 часов. Использовали опросники SF-36 (краткая форма оценки здоровья) и 5-уровневый EQ-5D-5L (Европейский опросник оценки качества в 5 областях), которые пациенты заполняли при выписке и через 30, 90 и 180 дней после нее. Проводили сравнение пациентов, которым требовалось кратковременное пребывание в ОРИТ (группа интенсивного наблюдения, $n=109$), и тех, которые прошли курс лечения в ОРИТ (группа интенсивной терапии, $n=109$).

Результаты. Через 180 дней все показатели опросников SF-36 и EQ-5D-5L повысились по сравнению с моментом выписки, за исключением общего показателя психического здоровья SF-36 ($p=0,08$). В группе интенсивной терапии значительно улучшились все показатели EQ-5D-5L, в то время как в группе интенсивного наблюдения улучшились только показатели визуально-аналоговой шкалы оценки здоровья данного опросника.

Заключение. У пациентов, выписанных из ОРИТ, наблюдали длительные соматические и психологические неблагоприятные последствия. После выписки из ОРИТ снижается оценка собственного качества жизни. Нарушения показателей, характеризующих психологическую и когнитивную сферы, были более выраженными, чем у параметров соматического состояния пациентов. Ситуацию поможет исправить наблюдение и лечение пациентов, выписанных из ОРИТ, в специальных постреанимационных клиниках с упором на необходимость психологической и когнитивной поддержки больных.

Ключевые слова: синдром последствий интенсивной терапии; долгосрочные исходы; пациенты, выписанные из ОРИТ; изучение отдаленных результатов; качество жизни

Финансирование. Данное исследование не получало каких-либо грантов от общественных, коммерческих или некоммерческих организаций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary

Patients may experience long-term physical, psychological and cognitive impairment after intensive care unit (ICU) discharge, a condition commonly described as post-intensive care syndrome. The relative contribution of each of these components to long-term quality of life was never investigated.

The aim of this study is to identify the type and severity of disability and QoL at the discharge from ICU and up to following 6 months.

Material and Methods. All patients ($n=218$) discharged from a university hospital ICU between April 2016 and July 2017 were eligible. Exclusion criteria included: age <18 years, brain or spinal injury, life expectancy <90 days, and ICU stay <12 hours. The Short Form Health Survey (SF-36), and 5-level EuroQoL-5D (EQ-5D-5L) questionnaires were administered at ICU discharge, and at 30-, 90- and 180-days. We compared patients requiring short-term ICU monitoring (IM, Intensive Monitoring, $n=109$) or patients requiring ICU treatment (IT, Intensive Treatment, $n=109$).

Results. All dimensions of SF-36 and EQ-5D-5L parameters increased from ICU discharge to 180-days, except for the SF-36 Synthetic index linked to mental health ($P=0.08$). All EQ-5D-5L parameters improved significantly in the IT group, while only Visual Analog Scale Health Perception improved in the IM group.

Conclusion. ICU survivors suffer long-term physical and psychological sequelae. The perception of Quality of Life is reduced after ICU discharge. The psychological and cognitive dimensions were more compromised than physical ones. Patients discharged from the ICU may benefit from specific intensive care follow-up clinics addressing their needs in term of psychological and cognitive support.

Keywords: postintensive care syndrome; long-term outcome; ICU survivors; follow-up study; quality of life

Funding. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-2-72-87

Введение

До недавнего времени внимание ученых и усилия врачей-реаниматологов были сосредоточены на краткосрочной выживаемости пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Однако, по мере повышения

Introduction

Until recently, the primary focus of intensive care unit (ICU) clinicians and researchers was short-term survival. However, with improvement in care and increased rates of survival to critical illness, the new goal of ICU care is shifting towards

качества оказания медицинской помощи и выживаемости пациентов в критическом состоянии, новой целью врачей ОРИТ стало достижение оптимального качества жизни, особенно с точки зрения функционального восстановления и повторной интеграции в общественную жизнь [1, 2].

Синдром «последствий интенсивной терапии» (ПИТ-синдром) был выделен сравнительно недавно и включает длительные соматические, психологические и когнитивные нарушения, развивающиеся после выписки из ОРИТ и влияющие на жизнь пациентов и их родственников [3, 4]. Это определение было сформулировано в 2010 году на конференции Общества интенсивной терапии (Society of Critical Care Medicine) [5] и характеризует последствия пребывания в ОРИТ. Данный синдром нарушает качество жизни (КЖ) пациентов и членов их семей как в краткосрочном, так и в длительном плане [5–7], замедляя процессы выздоровления и повышая нагрузку на родственников и больничные расходы [3]. Иногда пациентов с ПИТ-синдромом повторно госпитализируют по поводу нарушений, обусловленных данным синдромом.

В последние годы проводится большое количество исследований, изучающих причины и факторы риска ПИТ-синдрома, а также способы его профилактики [4, 8].

Все больше данных свидетельствуют о том, что выраженность соматических, психологических и когнитивных нарушений, которые развиваются при ПИТ-синдроме, можно уменьшить с помощью планов реабилитации после выписки [6, 9, 10]. При этом проявления ПИТ-синдрома весьма индивидуальны, а нарушения качества жизни могут иметь различную степень выраженности в зависимости от стадии заболевания или периода выздоровления. В связи с этим особую значимость в разработке индивидуализированной программы реабилитационных мероприятий [10, 11] приобретает своевременное и раннее (еще во время пребывания в ОРИТ) распознавание тех сфер, которые могут в наибольшей степени пострадать от ПИТ-синдрома. Более того, для планирования клинических исследований в этой области необходимо наличие большого количества клинических данных. Насколько мы знаем, в Италии не проводилось исследований, направленных на установление типа, выраженности и динамики развития нарушения функций организма и качества жизни после выхода из критического состояния.

Таким образом, цель данного observational исследования заключалась в выявлении типа и степени тяжести нарушения функций организма (инвалидизации) и КЖ при выписке из ОРИТ и на протяжении последующих 6 месяцев.

survival with the best possible quality of life (QoL), especially in terms of functional recovery and reintegration into the society [1, 2].

Post Intensive Care Syndrome (PICS) is a recently defined clinical condition including physical, psychological and cognitive disorders, that arise and last after ICU discharge, affecting patients and their families [3, 4]. This definition was first developed in 2010 during the Society of Critical Care Medicine (SCCM) conference [5] to identify the sequelae of ICU stay. This syndrome may compromise both short- and long-term quality of life (QoL) of patients' and families' [5–7], affects the healing process and increases family workload and hospital costs [3]. In some cases, patients with PICS may undergo hospital re-admissions for PICS-related problems.

In recent years, a growing number of studies focused on understanding the causes and risk factors of PICS, and how to prevent it [4, 8].

Growing evidence demonstrates that physical, psychological and cognitive dysfunctions that characterize PICS can be reduced through the use of follow-up plans [6, 9, 10]. However, each patient presents different sequelae and the various aspects of QoL are affected to different grades at different stages of critical illness and recovery. Specific recognition of the areas mainly affected by PICS is thus of utmost importance to set up a program of «personalized care» [10, 11] that can be initiated while still in ICU. Furthermore, data from current practice are necessary in order to provide baseline data to plan interventional trials. However, no previous studies investigated the type, degree and time pattern of disability and QoL after recovery from critical illness in Italy.

Accordingly, the aim of this observational study was to identify the type and severity of disability and QoL at the discharge from ICU and up to following 6 months.

Materials and Methods

This study was performed at IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy. We conducted a prospective, observational study in the ICU of a tertiary care university hospital between April 2016 and July 2017. The ICU is a multidisciplinary 8-bed unit treating both medical and surgical patients. The study was performed in accordance with the Good Clinical Practice standards and the Declaration of Helsinki 2013 and was approved by the local Ethical Committee. All patients provided written informed consent to participation in the study.

This manuscript has been written according to the STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology (STROBE) Statement [12, 13].

Included patients. All consecutive patients discharged from ICU were screened for eligibility ($n=542$). Patients were enrolled if they signed the informed consent and did not have the following exclusions criteria: age < 18 years, prior enrollment in the study, brain or

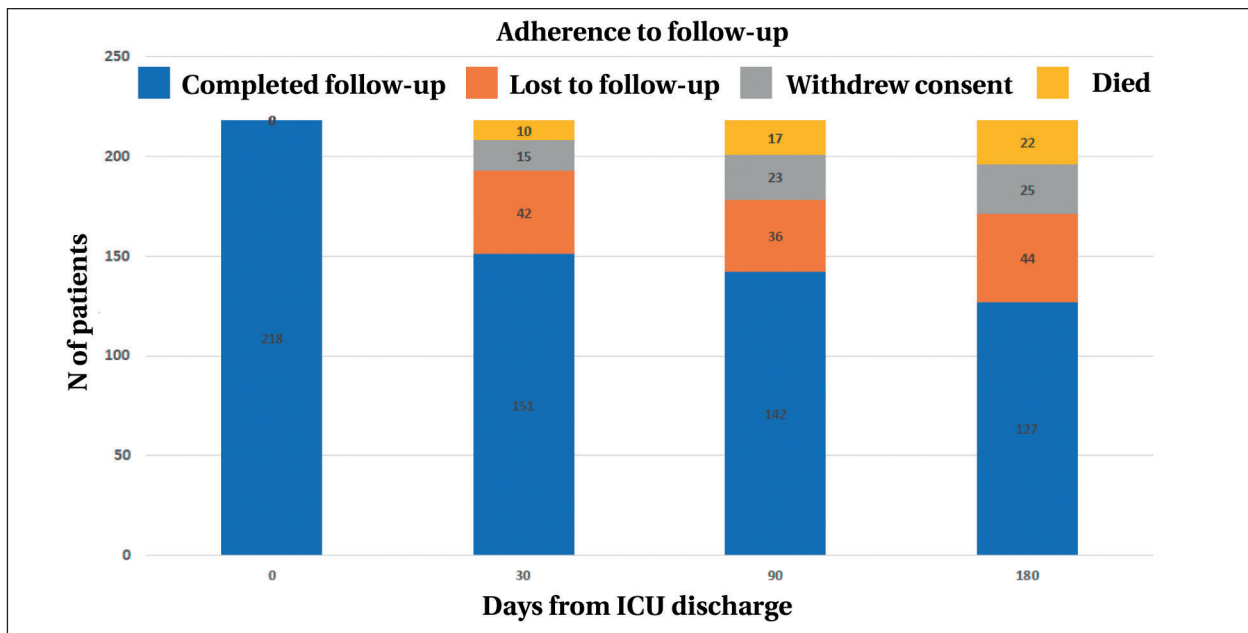


Рис. 1. Степень участия в исследовании 218 пациентов, выписанных из ОРИТ.

Fig. 1. Adherence to follow-up of the 218 ICU survivors included in the study.

Примечание. Adherence to follow-up — участие пациентов в исследовании; N of patients — количество пациентов; days from ICU discharge — дни после выписки из ОРИТ; completed follow-up — завершили исследование; lost to follow-up — потеряны для последующего наблюдения; withdrew consent — отказались от участия; died — умерли.

Материал и методы

Место проведения исследования: Научно-исследовательский и лечебный институт Сан Рафаэле, г. Милан, Италия. Провели проспективное наблюдательное исследование на базе ОРИТ специализированной университетской больницы в период между апрелем 2016 года и июлем 2017 года. Отделение реанимации и интенсивной терапии представляло собой многопрофильное отделение на 8 коек, в которое поступали пациенты с терапевтическими и хирургическими заболеваниями. Исследование, одобренное местным этическим комитетом, проводили в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации (редакция 2013 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Данная статья написана в соответствии с стандартами заявления STROBE (Повышение качества отчетности наблюдательных исследований в эпидемиологии) [12, 13].

Пациенты. Для включения в исследование проводили отбор пациентов, выписанных из ОРИТ ($n=542$). В исследование включали пациентов, подписавших информированное согласие, при отсутствии следующих критериев исключения: возраст младше 18 лет, предшествующее участие в данном исследовании, повреждение головного или спинного мозга, ожидаемая продолжительность жизни менее 90 дней, время пребывания в ОРИТ менее 12 часов, наличие языкового барьера. Критерии исключения имелись у 213 пациентов, а 111 больных отказались от участия в исследовании. Таким образом, в исследование было включено 218 пациентов (рис. 1).

Пациентов разделили на 2 группы в зависимости от показаний к госпитализации в ОРИТ. В группу

spinal cord injury, life expectancy < 90 days, ICU stay < 12 hours, or linguistic barriers. The exclusion criteria were present in 213 patients, and 111 patients denied consent. Accordingly, a total of 218 patients were enrolled in the study (Supplementary Figure 1) with follow up details available in Fig. 1.

Patients were stratified in two groups depending on indication for ICU admission: patients admitted after major or complicated surgery or patients which had potentially critical condition that required intensive monitoring and potentially needed immediate invasive treatment [14] with an ICU length of stay (LOS) less than 24 hours, were considered Intensive Monitoring (IM, $n=109$) patients; all other patients were considered Intensive Treatment (IT, $n=109$) patients.

A total of 69 patients (32%) were not assessed at six-months (25 withdrew from the study, 12 in the IT group and 13 in IM group and 44 were lost to follow-up, 23 in the IT group and 21 in the IM group). Further 22 out of 218 patients (10%) died: 10 at 30-days, 7 between 30 and 90-days and 5 between 90 and 180-days.

The median age of the whole cohort was 66 (55–73) years, and 63.3% were male. These values were similar between the two groups (IT [66; 54–73]; IM [66; 57–73]). As expected, the APACHE II, SAPS II and SOFA IN scores were significantly different between IM and IT group (all $P<0.001$). On the contrary, no difference in SOFA OUT was found ($P=0.26$). Intensive care unit LOS was 1 (0–1) days in the IM group and 4 (1–8) days in the IT group, while hospital LOS was 15 (2–21) and 26 (3–44) days, respectively ($P<0.001$ for both ICU and hospital LOS). Patient characteristics are shown in Table 1.

Quality of Life assessment. QoL was assessed using with the Short Form Health Survey (SF-36) [15] and the 5-level EuroQoL-5D (EQ-5D-5L) [16]. These scales were chosen since they are widespread used and validated in

Таблица 1. Исходные характеристики 218 пациентов, выписанных из ОРИТ, включенных в исследование.
Table 1. Baseline characteristics of the 218 ICU survivors included in the study.

Parameters	Values in groups			P-value
	All patients (n=218)	Intensive Treatment (n=109)	Intensive Monitoring (n=109)	
Age, years, media (±SD)	63 (13)	62 (14)	65 (13)	0.23
Males, n (%)	138 (63.3%)	64 (59.8%)	74 (68%)	0.12
APACHE II at ICU admission	13 (10–16.3)	14 (11–19)	11 (8–15)	< 0.001
SAPS II at ICU admission	30 (21–40)	38 (29–45)	22 (16–31)	< 0.001
SOFA at ICU admission	5 (3–8)	8 (5–10)	3 (2–5)	< 0.001
SOFA at ICU discharge	4 (2–6)	4 (2–7)	4 (3–6)	0.26
ICU stay, days, median (quartiles)	2 (0–4)	4 (1–8)	1 (0–1)	< 0.001
Hospital stay, days, median (quartiles)	18 (2–32)	26 (3–44)	15 (2–21)	< 0.001
MV, days, median (quartiles)	5.8 (3–8)	3.7 (0–5)	0 (0–0)	<0.001
Post-Operative patients, n, (%)	139 (64%)	45 (41%)	94 (86%)	

Note. APACHE — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SAPS — Simplified Acute Physiology Score; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment; MV — Mechanical Ventilation.

Примечание. Для табл. 1–3: All patients — все пациенты; intensive treatment — группа интенсивной терапии; intensive monitoring — группа интенсивного наблюдения; age, years, media — возраст, годы, среднее; males — мужчины; at ICU admission/discharge — в ОРИТ при поступлении/при выписке; ICU/Hospital stay, days, median (quartiles) — длительность пребывания в ОРИТ/больнице, дни, медиана, кватили; post-operative patients — пациенты после оперативного вмешательства. APACHE — шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния; SAPS — упрощенная шкала оценки физиологических расстройств; SOFA — динамическая оценка органной недостаточности; MV — механическая вентиляция.

интенсивного наблюдения (ГИН) отнесли 109 больных после обширного или осложненного хирургического вмешательства, а также пациентов в потенциально тяжелом состоянии, которым требовалось интенсивное наблюдение и, при необходимости, срочное инвазивное вмешательство [14], находившихся в ОРИТ менее 24 часов. Остальные 109 пациентов составили группу интенсивной терапии (ГИТ).

Через 6 месяцев исключили 69 пациентов (32%), из них 25 вышли из исследования (12 из ГИТ и 13 из ГИН), 44 были потеряны для наблюдения (23 в ГИТ и 21 в ГИН). Еще 22 из 218 пациентов (10%) умерли: 10 человек ранее 30-го дня после выписки, 7 — между 30-м и 90-м днями исследования, 5 — между 90-м и 180-м днями.

Медиана возраста общей группы составила 66 [55–73] лет, 63,3% участников были мужского пола. Эти параметры были сходны в обеих группах в ГИТ — 66 [54–73], в ГИН — 66 [57–73]. Как и ожидалось, число баллов по шкалам APACHE II, SAPS II и SOFApost статистически значимо различалось между ГИТ и ГИН ($p < 0,001$ для всех сравниваемых показателей). Различий по баллам SOFAвып не обнаружили ($p = 0,26$). Длительность пребывания в ОРИТ составляла 1 [0–1] день в ГИН и 4 [1–8] дней в ГИТ, а общее пребывание в стационаре длилось 15 [2–21] и 26 [3–44] дней соответственно ($p < 0,001$ для пребывания в ОРИТ и в стационаре). Другие характеристики пациентов привели в табл. 1.

Оценка качества жизни. Качество жизни (КЖ) исследовали с помощью опросников SF-36 [15] и 5-уровневого EuroQoL-5D (EQ-5D-5L) [16]. Данные шкалы выбрали в связи с их повсеместным использованием и наличием валидированных переводов на разные языки [17–19]. Кроме того, эти опросники были одобрены клиническими рекомендациями по определению исходов оперативного лечения Европейского общества анестезиологов и Европейского общества интенсивной терапии [20]. Опросники на каждого пациента заполнялись 4 раза: сразу после

different languages [17–19]. Furthermore, they are both among the recommended QoL scales by the joint European Society of Anesthesiology/European Society of Intensive Care Medicine Perioperative Outcome Definitions guidelines [20]. We administered the questionnaires at four different time-points: at ICU discharge, and then at 30-, 90- and 180-days after discharge. At 30-, 90- and 180-days questionnaires were administered by phone call. Questionnaires and reference values for Italian population are provided in supplementary material.

The following data were collected from each patient: gender, weight, height, ICU LOS, hospital LOS, duration of mechanical ventilation (MV, days), Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA) at admission (SOFA IN) and discharge from ICU (SOFA OUT), Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II, Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE) II, entry diagnosis (post-operative or non-operative).

Statistical Analysis. Categorical data were presented as absolute number and percentages and compared by two-tailed χ^2 -test or Fisher's exact test when appropriate. Continuous data were presented as means (\pm standard deviation (SD)) for normally distributed variables and as medians (25th and 75th percentiles) for variables when distribution was not normal. Continuous measurements were compared using the Wilcoxon–Mann–Whitney test or Student *T*-test if data were normally distributed. Two-sided significance tests are used throughout. A *P*-value < 0.05 was considered statistically significant. No imputation for missing data was performed.

In order to justify the sample size of this observational single-arm study, we estimated the accuracy of the SF-36 synthetic component of physical health. For this reason, a total number of 100 patients produces a two-sided 95% confidence interval (CI) with a width equal to 0.20 when the sample proportion is 4219 (95% CI = 32 to 52). For the SF-36 synthetic index of mental health, a total number of 100 patients produces a two-sided 95% CI with a width of 20 when the sample proportion is 48 (95% CI 38 to 58).

выписки из ОРИТ, через 30, 90 и 180 дней после выписки. В трех последних случаях контакт с пациентом происходил по телефону.

Для каждого пациента получили следующие данные: пол, вес, рост, длительность пребывания в ОРИТ, длительность пребывания в стационаре, длительность нахождения на искусственной вентиляции легких (в днях), показатели состояния по шкалам SOFA при поступлении (SOFA_{пост}) и при выписке из ОРИТ (SOFA_{вып}), SAPS II, APACHE II, а также диагноз при поступлении.

Статистический анализ. Качественные данные представили в виде чисел и процентных долей, их сравнение производили с помощью двухстороннего теста χ^2 или точного теста Фишера (в соответствующем случае). Количественные данные выражали в виде средних (\pm стандартное отклонение) для переменных с нормальным распределением или в виде медианы с 25 и 75 перцентилями при распределении, отличающемся от нормального. Количественные переменные сравнивали с помощью теста Уилкоксона–Манна–Уитни или *t*-теста Стьюдента (при нормальном распределении). Использовали двухсторонние тесты статистической значимости, которую признавали при значении $p < 0,05$. Компенсацию отсутствующих данных не проводили.

Для определения размера выборки в данном исследовании обсервационного типа оценили точность общего показателя физического здоровья по шкале SF-36. Двухсторонний 95%-ный доверительный интервал с шириной 0,2 для 100 пациентов получается при доле в выборке, равной 4219 (95% ДИ; 32–52). Для общего показателя психического здоровья по шкале SF-36 двухсторонний 95%-ный доверительный интервал с шириной 20 для 100 пациентов получается при доле в выборке, равной 48 (95% ДИ; 38–58).

Статистические исследования проводили с помощью программы STATA (15 версия; College Station, Texas, USA).

Результаты и обсуждение

Оценка качества жизни, связанного с состоянием здоровья, по шкале SF-36. Результаты заполнения опросника SF-36, включая различия между ГИН и ГИТ, привели в табл. 2. В общей группе наблюдали значительное улучшение показателей через 6 месяцев ($p < 0,001$) по всем пунктам за исключением общего показателя психического здоровья (психический компонент здоровья) ($p = 0,08$).

В ГИТ повышение числа баллов по разделу «Общее состояние здоровья» не достигало статистической значимости ($p = 0,09$). По пунктам, характеризующим психическое здоровье (жизненная активность, социальное функционирование, ограничения выполнения эмоциональной роли, психическое здоровье), также наблюдали улучшение, однако количество баллов, характеризующих жизненную активность и психическое здоровье, не превышало 75. Значимого улучшения общего показателя пси-

All statistical analyses were performed with the STATA software (ver. 15; College Station, Texas, USA).

Results and Discussion

Evaluation of health-related quality of life with SF-36. The results obtained by the SF-36, including differences between IM and IT are reported in Table 2 and Supplementary Table 1. In the overall population we observed significant improvement at six months ($P < 0.001$) in all collected items with the only exception of the Synthetic index linked to mental health ($P = 0.08$).

In the intensive treatment (IT) group, the increase in General Health was not significant ($P = 0.09$). The mental items (vitality, social function, emotional role limitations, and mental health) increased, but vitality and mental health remained under 75 points. The Mental synthetic index (MCS) did not improve significantly from day 0 to day 180 ($P = 0.07$).

In the IM group, the item values were comparable to IT group at 180 days. All items were significantly improved at 180-days as compared with ICU discharge, except for General Health perceptions ($P = 0.09$) and Synthetic index linked to mental health ($P = 0.39$).

Evaluation of health-related quality of life with EQ-5D-5L. Results obtained with the EQ-5D-5L questionnaire are presented in Table 3 and Supplementary Table 2. Overall, the score in all the items significantly improved from ICU discharge to 180-days. Anxiety/Depression was the item requiring the longest time to improve (180-days), as compared with the others that were already significantly better than ICU discharge at 90 days.

We observed a similar pattern when analyzing data from the IT group only, with a significant improvement in Pain/Discomfort and Anxiety/Depression items observed only at 180-days from ICU discharge.

In the IM group, only the Visual Analog Scale (VAS) of health perception (EQ-VAS) increased significantly at 180-days, while differences in all other items remained not-significant.

We reported the EQ-VAS in Fig. 2.

Key findings. We reported for the first time the six months follow up QoL data from ICU survivors, assessed by two widely used and validated scales. Our study showed that improvement in physical and psychological health-related parameters may continue up to six months after critical illness. However, the final scores remain lower than those reported for the average healthy population, although patients have recovered according to conventional clinical criteria. In particular, we found that QoL items related to psychological health fail to improve after six months. Finally, our study provides for the first time six-months QoL data for a mixed ICU population in Italy.

Таблица 2. Динамика качества жизни по данным опросника SF-36 в разные периоды исследования в общей группе пациентов и отдельно по группам интенсивной терапии и интенсивного наблюдения.
Table 2. Trends in quality of life about the individual dimensions of Short Form Health Survey (SF-36) parameters at the different study time, in all patients, intensive treatment patients and intensive monitoring patients.

SF-36 — parameters	Values in groups of patients				P-value		
	day 0 (ICU discharge)	30 days	90 days	180 day	0–30 days	0–90 days	0–180 days
All							
Physical Functioning (median; Q1, Q3)	5 (0; 40)	50 (10; 75)	65 (35; 91,25)	75 (55; 95)	<0.001	<0.001	<0.001
Limitations to the physical role	0 (0; 75)	0 (0; 25)	0 (0; 100)	75 (0; 100)	0.01	0.17	<0.001
Bodily Pain	41 (22; 100)	52 (41; 84)	73 (41; 100)	84 (64; 100)	0.08	<0.001	<0.001
General Health perceptions	55 (40; 67)	60 (45; 72)	61 (45; 76)	61 (45; 76)	0.02	<0.01	0.025
Vitality	43 (25; 60)	45 (30; 55)	50 (35; 70)	55 (40; 70)	0.35	<0.01	<0.001
Social Functioning	50 (37; 87)	50 (37; 75)	75 (37; 100)	87 (62; 100)	0.12	0.043	<0.001
Emotional role limitations	33 (0; 100)	33 (0; 100)	66 (0; 100)	100 (33; 100)	0.3	0.15	<0.001
Mental Health	60 (48; 72)	64 (48; 76)	64 (52; 80)	72 (60; 80)	0.02	0.03	<0.001
Synthetic index linked to physical health	30 (22; 37)	34 (28; 43)	40 (31; 50)	46 (37; 53)	<0.001	<0.001	<0.001
Synthetic index linked to mental health	46 (36; 54)	43 (35; 51)	46 (37; 53)	51 (43; 55)	0.02	0.07	0.08
Intensive treatment							
Physical Functioning (median; Q1, Q3)	5 (0; 35)	48 (5; 70)	68 (29; 95)	75 (45; 95)	<0.001	<0.001	<0.001
Limitations to the physical role	0 (0; 50)	0 (0; 0)	25 (0; 100)	75 (0; 100)	0.07	0.23	<0.001
Bodily Pain	41 (22; 100)	57 (41; 84)	74 (42; 100)	84 (63; 100)	0.1	<0.001	<0.001
General Health perceptions	52 (40; 65)	56 (41; 67)	61 (45; 76)	61 (46; 76)	0.046	0.015	0.09
Vitality	35 (25; 55)	43 (26; 55)	50 (30; 70)	55 (40; 75)	0.28	<0.01	<0.001
Social Functioning	50 (37; 87)	50 (37; 75)	75 (37; 100)	87 (56; 100)	0.18	0.1	<0.001
Emotional role limitations	33 (0; 100)	33 (0; 100)	83 (0; 100)	100 (33; 100)	0.24	0.22	0.019
Mental Health	56 (43; 68)	60 (44; 76)	66 (44; 84)	72 (60; 82)	0.16	0.026	<0.001
Synthetic index linked to physical health	29 (23; 35)	34 (27; 42)	43 (32; 51)	46 (36; 52)	<0.001	<0.001	<0.001
Synthetic index linked to mental health	44 (34; 53)	40 (32; 51)	43 (36; 53)	52 (43; 55)	0.12	0.18	0.07
Intensive monitoring							
Physical Functioning (median; Q1, Q3)	10 (0; 40)	50 (25; 75)	65 (35; 90)	75 (62; 95)	<0.001	<0.001	<0.001
Limitations to the physical role	0 (0; 75)	0 (0; 25)	0 (0; 100)	75 (0; 100)	0.026	0.27	0.004
Bodily Pain	41 (22; 100)	52 (41; 84)	61 (41; 100)	84 (73; 100)	0.25	0.004	<0.001
General Health perceptions	56 (42; 72)	60 (47; 75)	61 (46; 74)	61 (45; 74)	0.1	0.12	0.09
Vitality	50 (30; 65)	45 (30; 55)	50 (35; 69)	55 (43; 70)	0.15	0.16	0.028
Social Functioning	62 (37; 75)	50 (37; 75)	62 (40; 100)	87 (62; 100)	0.19	0.14	<0.001
Emotional role limitations	33 (0; 100)	33 (0; 100)	66 (33; 100)	100 (66; 100)	0.49	0.23	<0.01
Mental Health	68 (52; 76)*	64 (52; 76)	64 (56; 76)	72 (60; 80)	0.4	0.29	0.032
Synthetic index linked to physical health	32 (22; 38)	34 (28; 43)	37 (30; 50)	45 (38; 53)	0.01	<0.001	<0.001
Synthetic index linked to mental health	48 (39; 55)	43 (37; 52)	47 (38; 53)	50 (43; 55)	0.045	0.092	0.39

Note. * — $P < 0.05$ vs intensive treatment patients.

Примечание. Physical functioning — физическое функционирование; limitations to the physical role — влияние физического состояния на ролевое функционирование; bodily pain — интенсивность боли; general health perceptions — общее состояние здоровья; vitality — жизненная активность; social functioning — социальное функционирование; emotional role limitations — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; mental health — психическое здоровье; synthetic index linked to physical health — физический компонент здоровья; synthetic index linked to mental health — психический компонент здоровья. * — $p < 0,05$ в сравнении с группой интенсивной терапии.

хического здоровья в период с начала исследования до 180-го дня не отмечали ($p=0,07$).

В ГИН через 180 дней наблюдали картину, схожую с ГИТ. Произошло статистически значимое улучшение в сравнении с показателями на момент начала исследования (выписка из ОРИТ), за исключением пункта оценки общего состояния здоровья ($p=0,09$) и психического компонента здоровья ($p=0,39$).

Оценка качества жизни, связанного с состоянием здоровья, по шкале EQ-5D-5L. Результаты заполнения опросника EQ-5D-5L представили в табл. 3. Отметили значимое улучшение всех показателей через 180 дней в сравнении с моментом выписки из ОРИТ. Наиболее поздно произошло улучшение показателей, характеризующих тревогу и депрессию (к

Relationship to previous studies. Patients quality of life after ICU discharge has been assessed in several previous publications.

Elliott et al., in 2011 [21], in a randomized clinical trial, tested a tailored individualized endurance and strength training intervention to ameliorate the post-ICU physical recovery. In their study, they selected adult intensive care patients who had been at least 48 hours in ICU, mechanically ventilated for 24 hours or more. This group of patients can be easily compared to our «intensive treated» patients. In their study, they focused on SF-36 questionnaire, looking for an improvement in interventional group of 10 points more than control group eight weeks after ICU discharge. The training was not able to improve PCS score or MCS score, all the improvements of SF-36 domains were comparable be-

Таблица 3. Динамика показателей качества жизни по EQ-5D-5L в различные периоды исследования в общей группе пациентов и отдельно по группам интенсивной терапии и интенсивного наблюдения.
Table 3. Trends in quality of life about the individual dimensions of EQ-5D-5L parameters at the different study time, in all patients, intensive treatment patients and intensive monitoring patients.

EQ-5D-5L — parameters	Values in groups of patients				P-value		
	day 0 (ICU discharge)	30 days	90 days	180 days	0–30 days	0–90 days	0–180 days
All							
Mobility (mean±SD)	3.1±1.49	2.3±1.3	1.9±1.2	1.6±0.9	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Self-care	3±1.4	1.96±1.24	1.47±0.99	1.25±0.68	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Usual Activity	2.84±1.34	2.41±1.2	2.03±1.2	1.75±0.95	0.0015	<0.0001	<0.0001
Pain/Discomfort	2.23±1.08	2.13±1.1	1.97±0.92	1.68±0.84	0.352	0.012	<0.0001
Anxiety/Depression	2.18±1.12	1.98±1.07	2.06±1.04	1.89±0.96	0.088	0.33	0.018
VAS Health Perception	52.03±23.88	57.36±23.03	62.7±23.15	70.57±17.94	0.032	<0.0001	<0.0001
Intensive treatment							
Mobility (mean±SD)	3.39±1.53	2.57±1.41	2.08±1.36	1.75±1.03	<0.001	<0.0001	<0.0001
Self-care	3.05±1.48	2.27±1.36	1.63±1.15	1.36±0.85	<0.001	<0.0001	<0.0001
Usual Activity	2.97±1.33	2.51±1.27	2.13±1.27	1.86±1.09	0.023	<0.0001	<0.0001
Pain/Discomfort	2.06±1.01	2.03±1.04	1.93±0.93	1.66±0.98	0.865	0.39	0.015
Anxiety/Depression	2.37±1.18	2.19±1.22	2.12±1.07	1.98±1.03	0.325	0.16	0.037
VAS Health Perception	48.23±23.04	54.57±24.35	60.67±24.98	69.76±17.91	0.081	<0.001	<0.0001
Intensive monitoring							
Mobility (mean±SD)	2.78±1.4	2.06±1.19	1.72±0.97	1.48±0.65	0.285	0.91	0.45
Self-care	2.95±1.35	1.69±1.07	1.32±0.81	1.14±0.43	<0.01	0.66	0.6
Usual Activity	2.72±1.34	2.32±1.12	1.93±1.15	1.64±0.78	0.87	0.69	0.39
Pain/Discomfort	2.41±1.13	2.21±1.17	1.99±0.91	1.70±0.68	0.69	0.45	0.31
Anxiety/Depression	1.99±1.01	1.80±0.9	2.13±1.02	1.80±0.89	0.64	0.23	0.21
VAS Health Perception	55.83±24.21	59.78±21.7	64.72±21.46	71.37±18.09	0.29	<0.01	<0.0001

Примечание. Mobility — передвижение в пространстве; self-care — самообслуживание; usual activity — повседневная активность; pain/discomfort — боль и дискомфорт; anxiety/depression — тревога и депрессия; VAS health perception — визуальная аналоговая шкала.

180-му дню), в отличие от других параметров, которые значимо повысились уже через 90 дней после выписки из ОРИТ.

Подобную динамику наблюдали и при изолированном анализе данных ГИТ: значимое улучшение показателей боли/дискомфорта и тревоги/депрессии зафиксировали лишь на 180-й день после выписки.

В ГИН выявили лишь статистически значимое повышение баллов по визуальной аналоговой шкале восприятия состояния здоровья (EQ-VAS) через 180 дней, в то время как различия по другим пунктам были недостоверны.

Результаты исследования по шкале EQ-VAS отразили на рис. 2.

Ключевые положения. В нашем исследовании впервые проанализированы данные КЖ выписанных из ОРИТ пациентов, полученные с помощью двух широко используемых и валидированных шкал на протяжении 6 месяцев. Полученные результаты указывают на то, что нормализация соматических и психологических аспектов КЖ после выписки из ОРИТ может продолжаться вплоть до 6 месяцев. При этом количество баллов по пунктам опросника у таких пациентов (даже при соответствии всем стандартным критериям выздоровления) все равно остается меньше, чем в общей популяции относительно здоровых людей. Так, показатели КЖ, характеризующие психологиче-

twen the two groups. At 180 days, their mean value of PCS and MCS are similar to our values. Our results are consistent with the hypothesis that physical training is not enough to improve overall physical and mental recovery after ICU discharge.

Ferrao et al., in 2015 [22], performed a retrospective study of very old (>79 years old) ICU patients. According to descriptive parameters (ICU length of stay, need for mechanical ventilation), the population enrolled in their study is comparable to our «intensive treatment» group. They investigated quality of life and disability state through modified Rankin Scale and EQ-5D-3L respectively. Of these two scales, we included in our study just the EQ-5D-5L. During their follow-up, they compared this «very old» population with «old» (66–79 years old) and «non-old» (<66 years old) patients and found that about 10% of all patients reported extreme problems with self-care and about 16% of all patients reported extreme problems with usual activities. Very old and old patients reported significantly higher problems when compared to non-old patients. In our study, about 3% of intensive treated patients reported «severe or extreme problems» in self-care, while about 5% reported same problems with usual activities.

Hodgson et al. in 2017 [23] conducted a prospective, multicenter cohort study to measure disability following critical illness and ICU discharge. They measured the disability state using

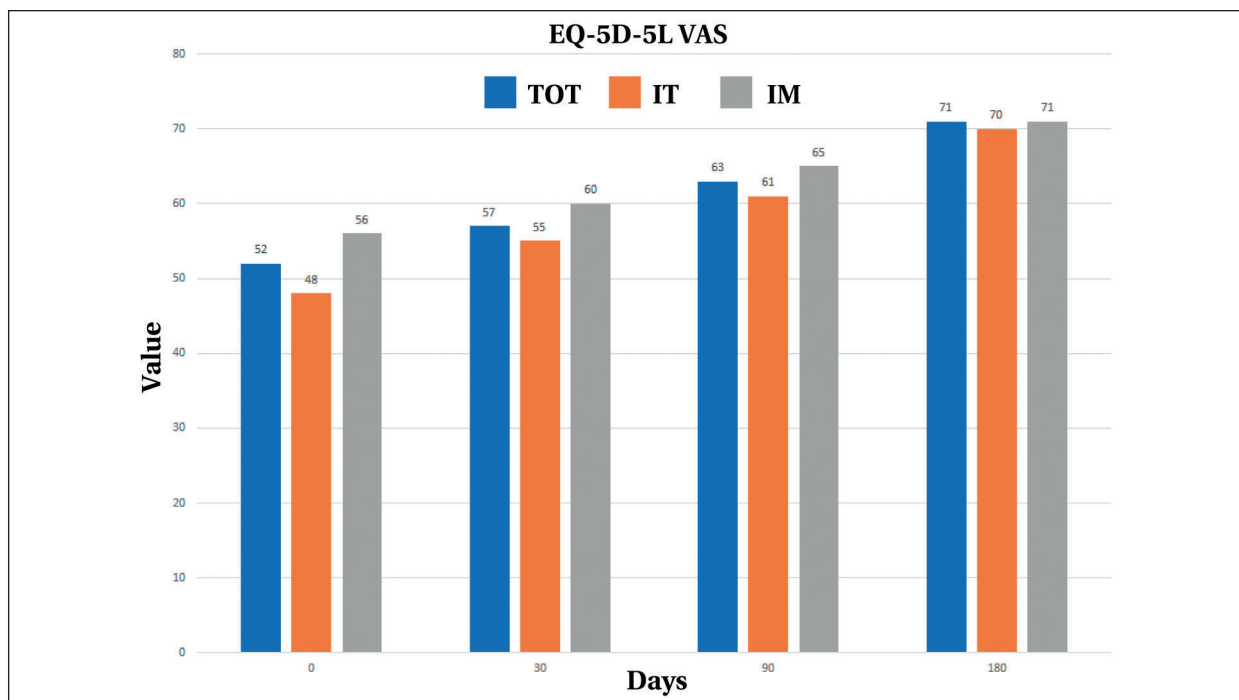


Рис. 2. Оценка состояния здоровья 218 выписанных из ОРИТ пациентов, включенных в исследование.

Fig. 2. Perceptions of Health State of the 218 ICU survivors included in the study.

Примечание. EQ-5D-5L VAS — показатели визуальной аналоговой шкалы (VAS) опросника EQ-5D-5L; value — показатель; days — дни; TOT — общая группа; IT — группа интенсивной терапии; IM — группа интенсивного наблюдения.

ское здоровье, не улучшаются даже через 6 месяцев после выписки. Следует также отметить, что в данном исследовании впервые приведены результаты оценки КЖ у итальянских пациентов разного профиля, выписанных из ОРИТ, в течение 6 месяцев после выписки.

Сравнение с предыдущими исследованиями. Качество жизни пациентов после выписки из ОРИТ оценивалось в нескольких статьях, опубликованных ранее.

Эллиотт и соавт. (2011) [21] в рандомизированном клиническом исследовании проанализировали эффективность индивидуализированной программы силовых тренировок и повышения выносливости с целью улучшения физического восстановления после лечения в ОРИТ. Были отобраны находившиеся в ОРИТ не менее 48 часов взрослые пациенты ОРИТ, которым проводили искусственную вентиляцию легких в течение 24 часов и более. Эта группа пациентов аналогична ГИТ в нашем исследовании. Основным опросником исследования группы Эллиотта был SF-36, а критерием эффективности вмешательства служило повышение числа баллов на 10 и более в сравнении с контрольной группой через 8 недель после выписки из ОРИТ. Программа тренировок не смогла улучшить общие показатели, характеризующие состояние физического и психического здоровья, значимых различий по разным пунктам опросника между

World Health Organization’s Disability Assessment Schedule 2.0 and Health-related Quality of Life by EQ5D-5L. In this study they found that 6 months after ICU admission, patients with moderate or severe disability had significantly decreased health status in all five domains. At 6 months we found lower percentage of «no problem» score. For example, 72% of their patients had no problem with personal care while only 46% of our patients gave the same answer. The reason for this difference is unclear but might be related to the fact that we prospectively enrolled patients while still in ICU, while Hogdson et al retrospectively enrolled patients after ICU discharge. Therefore, it is possible that the most compromised patients refused to participate in the study. Alternatively, this might be explained by differences in post-ICU care. Unfortunately, we have no information on post-ICU care from the study by Hogdson et al [23]. Furthermore, we did not assess health status per-ICU admission which was not available in our patient cohort.

Few data are available on EQ-5D-5L use in ICU survivors in Italian population. Most of the papers regarding this scale are about EQ-5D-3L version. In our study we report for the first time some data about this population using the new version of this worldwide accepted scale.

Because of lack of data about normal values of EQ-5D-5L in Italian population, we compared our results with those reported by Apolone and Mosconi in their survey [18].

группами выявлено не было. Через 180 дней средние значения общих показателей психического и физического здоровья были сходны с полученными нами. Результаты нашего исследования подтверждают гипотезу о том, что физических упражнений недостаточно для полного физического и психического восстановления после выписки из ОРИТ.

Феррао и сотр. (2015) [22] провели ретроспективное исследование с участием пациентов ОРИТ старческого (>79 лет) возраста. По некоторым характеристикам (длительность пребывания в ОРИТ, необходимость в проведении ИВЛ) изучаемая группа была сходна с ГИТ нашего исследования. Были изучены качество жизни и степень нарушения функций организма при помощи модифицированной шкалы Рэнкина и опросника EQ-5D-3L соответственно. Мы использовали лишь один из этих опросников, EQ-5D-5L. Во время периода наблюдения Феррао и сотр. сравнили результаты, полученные в группе пациентов старческого возраста, с данными пожилых (66–79 лет) и лиц среднего возраста (<66 лет) и выявили, что приблизительно у 10% всех пациентов наблюдались крайне выраженные затруднения при уходе за собой, а у 16% — при занятии повседневными видами деятельности. У лиц старческого и пожилого возраста данные затруднения наблюдались значительно чаще. По нашим данным, у пациентов, выписанных из ОРИТ, выраженные и крайне выраженные затруднения при уходе за собой встречаются в 3% случаев, а столь же тяжелые затруднения при занятии повседневными видами деятельности — в 5% случаев.

Ходжсон и сотр. (2017) [23] провели проспективное многоцентровое когортное исследование для оценки степени функциональных нарушений (инвалидизации) после тяжелых заболеваний и выписки из ОРИТ. Степень инвалидизации определяли с помощью Шкалы оценки инвалидности 2.0 Всемирной организации здравоохранения и опросника EQ5D-5L. Исследование показало, что через 6 месяцев после госпитализации в ОРИТ состояние здоровья пациентов с умеренными и тяжелыми функциональными нарушениями было значительно хуже во всех 5 оцениваемых областях. В нашем исследовании доля лиц, сообщивших об «отсутствии затруднений», также была ниже через 6 месяцев после выписки из ОРИТ. Так, в исследовании Ходжсона 72% пациентов не испытывали проблем с уходом за собой, в то время как в нашем исследовании такие пациенты составили лишь 46%. Причина этих различий неясна, хотя можно предполагать влияние особенностей набора в исследование: мы проспективно включали в исследо-

Significance of study findings. We evaluated the critically ill patients' QoL and health perception through a follow-up at 30, 90 and 180 days after ICU discharge. At the time of discharge from ICU, patients present values of QoL lower than those of the reference population [18, 20, 24, 25].

At the first follow-up patients present higher values of physical condition, while mental health perception items remained relatively stable. The EQ-5D-5L item of «Anxiety and Depression» presents at 30 days follow-up values almost overlapping with the values of the discharge without any improvement. This suggests that, despite some degree of physical recovery, the return to daily-life and the first approach to autonomy were experienced as difficult moments.

At 90-days an improvement trend was observed in all the areas investigated by both questionnaires. Although these values are numerically lower than the in average standard population, they likely reflect an adaptation of the patient's role to his health condition. The only component without any improvement in the EQ-5D-5L item remains «anxiety and depression», whose score was equal to the presence of «moderate anxiety and/or depression».

Finally, at 180 days, there is a trend of improvement in all areas. However, values remain lower than the average of the reference population [18, 20]. Moreover, the stability of the general health (GH) item in SF-36 is equally discouraging. Notably, the mental health index fails to improve even after six months from discharge, contrary to the physical health indexes.

Six months after discharge, we would expect, on average, a good return to autonomy in daily life and a subjective perception of health in line with that present before the critical event. However, despite the gradual increase in all the items we observe that our patients six months after discharge still have a QoL compromised. Every item, in SF-36 and EQ-5D-5L, improve over time, except for the «anxiety and depression» item. The improvement was observed above all within the first three months. Subsequently, while observing an improvement in the values, the difference compared to the previous three months is less striking.

An interesting finding of our study is that, contrary to items related to physical health, those related to psychological areas of QoL generally do not improve after six months.

These results underline the importance of a continuous patient follow-up beyond three months, in order to ensure support towards full recovery. In particular, supportive measures should especially focus on the psychological issues, even when physical recovery has been achieved. Interestingly, this should also apply to patients requiring only short-term ICU admission. Of note, in our

вание больных, еще находившихся в ОРИТ, а Ходжсон и сотр. проводили эту процедуру ретроспективно, после выписки из ОРИТ. Возможно, пациенты в более тяжелом состоянии отказались от участия в исследовании. Другие объяснением могут служить различия программ постреанимационной реабилитации. К сожалению, у нас нет данных о такой программе в исследовании Ходжсона [23]. Более того, мы не оценивали состояние здоровья на момент поступления в ОРИТ.

В отношении использования шкалы EQ-5D-5L у пациентов, выписанных из ОРИТ в Италии, данных мало. В большинстве исследований по этой проблеме применяется другая версия опросника, EQ-5D-3L. В нашем исследовании впервые приводится информация по данной группе пациентов с использованием новой версии опросника, применяемой во всем мире.

В связи с отсутствием информации о нормальных значениях параметров EQ-5D-5L в Италии мы сравнивали полученные результаты с данными, полученными Аполоне и Москони [18].

Значение полученных результатов. Мы оценивали качество жизни и оценку своего состояния здоровья у пациентов, находившихся в критическом состоянии, в динамике, через 30, 90 и 180 дней после выписки из ОРИТ. На момент выписки показатели КЖ у наших пациентов были ниже, чем в контрольной группе населения [18, 20, 24, 25].

В первой временной точке последующего наблюдения (30 дней) отметили повышение показателей по разделам, характеризующим физическое состояние, в то время как выраженных изменений параметров психического здоровья не происходит. Количество баллов раздела «Тревога и депрессия» опросника EQ-5D-5L через 30 дней после выписки не улучшается и практически соответствует тому, которое было зафиксировано при выписке. Можно предположить, что, несмотря на некоторое физическое восстановление, возвращение к повседневной жизни и первые попытки самостоятельного существования давались пациентам с большим трудом.

Через 90 дней тенденцию к улучшению наблюдали во всех областях, отраженных в обоих опросниках. Хотя полученные показатели были ниже, чем в обычной популяции, они отразили приспособление роли пациентов к их реальному состоянию здоровья. Единственным компонентом шкалы EQ-5D-5L, не продемонстрировавшим положительной динамики, остался раздел «Тревога и депрессия». Количество баллов по нему соответствовало наличию «умеренной тревоги и/или депрессии».

Наконец, через 180 дней тенденцию к улучшению отметили во всех областях. Тем не

study, this cohort comprised mainly post-operative patients, and it is hence difficult to separate the long-term effects of the primary condition leading to surgery from those of ICU stay.

Implication for future studies. Our study provides a time pattern of QoL recovery after ICU admission in a tertiary care hospital in Italy. We were able to investigate progress in recovery from ICU discharge to 180-days in different items of QoL related to both physical and mental health. Our study provides baseline data for future studies aimed at improving long-term recovery from critical illness. In particular, our findings underline that future interventional trials should focus on primary interventions affecting mental health, that should continue beyond three months after discharge. In addition, future investigations should also focus on who and where should deliver these interventions [26–30]. Notably, intensive care follow-up clinics are still under-represented in Western countries [31]. Our study suggests that implementation of follow-up clinics, with specific focus on specific needs of patients with PICS, may have a positive impact on QoL recovery after critical illness [32].

Limitations of the study. In our study, we excluded suspected or documented brain injury to avoid potential confounders. However, long-term recovery after primary brain injury is already a widely investigated area. Furthermore, 30% of patients discharged alive from the ICU were not assessed at 6 months, due to either study withdrawal or loss to follow-up. As these patients are more likely to be those with a poor recovery, the degree of long-term QoL compromise identified by our study might be underestimated. We did not assess the pre-ICU admission health status, so we cannot verify if poor quality of life post-ICU discharge could be due to a pre-ICU poor state. Finally, we acknowledge that our study did not assess potential predictors of post-ICU outcome, including comorbidities, family support, and need for re-hospitalization.

Conclusion

Patients discharged from ICU present physical, cognitive and psychological sequelae which all affected the QoL in the long-term. Although there is a continuous, albeit slow, recovery over time, patients still do not achieve a QoL comparable to before ICU admission. The items related to mental health are the most severely affected. Patients should be informed of these potential problems and supported during the rehabilitative clinical path especially after three months. Future studies should be aimed at developing and testing interventions to improve long-term QoL after critical illness.

Authors Contribution.

Carlo Leggieri: conceptualization, methodology, investigation, data curation, formal analysis, writing — original draft, supervision.

менее, показатели КЖ были ниже, чем средние для обычной популяции [18, 20]. Кроме того, столь же печальная картина наблюдалась с динамикой показателя общего состояния здоровья опросника SF-36. Интересно, что показатель психического здоровья не улучшился даже через 6 месяцев после выписки в отличие от показателей физического здоровья.

Через 6 месяцев после выписки можно ожидать стойкого возврата к самостоятельности в повседневной деятельности и восстановления оценки состояния здоровья до уровня, который был перед госпитализацией в ОРИТ. Тем не менее, несмотря на постепенное повышение всех параметров через 6 месяцев после выписки, зафиксировали снижение КЖ. Все показатели шкал SF-36 и EQ-5D-5L улучшились в динамике, кроме раздела «Тревога и депрессия». Особенно выраженное улучшение наблюдали в первые 3 месяца, впоследствии рост показателей КЖ замедлился.

Интересно, что через 6 месяцев психологические аспекты КЖ в большинстве случаев не улучшились, в отличие от показателей физического здоровья.

Полученные результаты свидетельствуют о важности продолжения динамического наблюдения за пациентами и после 3 месяцев со дня выписки для того, чтобы обеспечить более полное их восстановление. В частности, следует особое внимание уделять психологическим аспектам, даже при видимом достижении соматического восстановления. Это касается и пациентов, которым требовалось лишь кратковременное пребывание в ОРИТ. Следует отметить, что в нашем исследовании данная группа пациентов включала в основном тех, кому провели хирургическое вмешательство, в связи с чем было трудно определить, вызваны ли наблюдаемые последствия тяжелым заболеванием, потребовавшим операции, или пребыванием в ОРИТ.

Перспективы дальнейших исследований. В нашем исследовании показана динамика восстановления показателей КЖ после госпитализации в ОРИТ специализированной больницы в Италии. Мы проследили рост различных показателей КЖ, характеризующих физическое и психическое здоровье, с момента выписки из ОРИТ до 180-го дня после нее. Наши данные могут послужить основой для дальнейших исследований эффективности вмешательств, направленных на улучшение результатов долгосрочного восстановления после критических заболеваний. Полученные результаты свидетельствуют о том, что такие вмешательства должны прежде всего касаться аспектов психического здоровья и продолжаться более 3 месяцев после выписки из

Luca Dezza: conceptualization, methodology, investigation, data curation, writing — review & editing.

Benedetta Oltolini: conceptualization, methodology, investigation, data curation, writing — review & editing.

Rosalba Lembo: investigation, formal analysis, writing — review & editing.

Benedetta Noto: conceptualization, methodology, investigation, data curation, writing — review & editing.

Silvia Maria Villa: conceptualization, methodology, investigation, data curation, writing — review & editing.

Alessandro Belletti: investigation, data curation, writing — original draft.

Gaetano Lombardi: investigation, data curation, writing — original draft.

Alessandra Battaini: investigation, data curation, writing — review & editing.

Elena Pedrini: investigation, data curation, writing — review & editing.

Carol Fadda Zuccato: investigation, data curation, writing — review & editing.

Alberto Zangrillo: conceptualization, methodology, investigation, data curation, formal analysis, supervision, project administration, writing — review & editing.

ОРИТ. Кроме того, будущие исследования должны прояснить вопрос о том, где и кем будут проводиться указанные вмешательства [26–30]. Необходимо подчеркнуть, что в западных странах до сих пор имеется недостаточно клиник, занимающихся наблюдением и реабилитацией больных после лечения в ОРИТ [31]. Мы полагаем, что организация таких клиник, уделяющих особое внимание нуждам пациентов с ПИТ-синдромом, может положительно повлиять на восстановление качества жизни после пребывания в ОРИТ [32].

Ограничения исследования. Для того, чтобы исключить факторы, которые могли бы внести неясность в оценку качества жизни, мы не включали в исследование пациентов с подозреваемым или подтвержденным повреждением головного мозга. В этой связи нужно отметить, что долгосрочное восстановление после повреждения головного мозга достаточно хорошо изучено. Кроме этого, известно, что динамическую оценку КЖ через 6 месяцев после выписки из ОРИТ не проводят у 30% пациентов вследствие либо прекращения исследования, либо потери их для последующего наблюдения. Поскольку у таких пациентов имеется вероятность недостаточного восстановления, степень долгосрочного снижения КЖ, которую показало наше иссле-

дование, может быть даже недооценена. Мы не оценивали состояние здоровья пациентов до их поступления в ОРИТ, поэтому не можем точно определить, имелось ли у них низкое качество жизни еще до госпитализации в ОРИТ. Наконец, в спектр наших задач не входило изучение предикторов прогноза после выписки из ОРИТ, к которым относятся сопутствующие заболевания, семейная поддержка и необходимость повторной госпитализации.

Заключение

У пациентов, выписанных из ОРИТ, наблюдаются соматические, когнитивные и психологические последствия, которые оказывают влияние на долгосрочное качество жизни. Несмотря на медленное, но стабильное выздоровление с течением времени, того качества жизни, которое было у пациентов до госпитализации в ОРИТ, достичь не удастся. Особенно характерно это для показателей, касающихся психического здоровья. Пациентов необходимо информировать о возможных проблемах такого рода и поддерживать в течение периода клинической реабилитации, особенно через 3 месяца после выписки и позже. Для разработки и оценки эффективности вмешательств, направленных на улучшение долгосрочного качества жизни после тяжелых заболеваний, необходимы дальнейшие исследования.

Вклад авторов.

Карло Леджери: разработка концепции, методология, исследование, отбор данных,

анализ данных, написание статьи (первая версия, общая координация).

Лука Децца: разработка концепции, методология, исследование, отбор данных, написание статьи (обзор, редактирование).

Бенедетта Олтолини: разработка концепции, методология, исследование, отбор данных, написание статьи (обзор, редактирование).

Розальба Лембо: исследование, анализ, написание статьи (обзор, редактирование).

Бенедетта Ното: разработка концепции, методология, исследование, отбор данных, написание статьи (обзор, редактирование).

Сильвия Мария Вилла: разработка концепции, методология, исследование, отбор данных, написание статьи (обзор, редактирование).

Алессандро Беллетти: исследование, отбор данных, написание статьи (первая версия).

Газтано Ломбарди: исследование, отбор данных, написание статьи (первая версия).

Алессандра Баттаини: исследование, отбор данных, написание статьи (обзор, редактирование).

Элена Педрини: исследование, отбор данных, написание статьи (обзор, редактирование).

Карол Фадда Дзуккато: исследование, отбор данных, написание статьи (обзор, редактирование).

Альберто Дзангрилло: разработка концепции, методология, исследование, отбор данных, анализ, координация, управление проектом, написание статьи (обзор, редактирование).

Supplementary Appendix

Medical Outcome Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36). SF-36 is a 36-item questionnaire described for the first time in 1992 [1]. It was firstly conceived for use in clinical practice and research. It includes one multi-item scale that investigate eight health concepts: limitations in physical activities, limitation in social activities, limitations in usual role activities because of physical and emotional problems, bodily pain, general mental health, vitality, and general health perceptions. The survey can be self-administrated or administrated by a trained interviewer in person or by phone. Patients have to choose the answer that better describes their situation. Results are indicated as percentage, where 100% is the best situation. SF-36 has been validated in Italian population by Apolone analyzing data from seven studies in which Italian version of SF-36 was administered to more than 7000 patients [2]. Time to complete the questionnaire was less than 20 minutes in more than 90% of the patients, 50% of patients needed no help to complete questionnaire, 25% of patients needed full explanations of the questions. Descriptive statistics and score distribution in the Italian sample are shown in the table below.

Supplementary Table 1. Statistics and score distribution in the Italian normative sample using SF-36.

Parameters	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Mean (%)	84.46	78.21	73.67	65.22	61.89	77.43	76.16	66.59
SD	23.18	35.93	27.65	22.18	20.69	23.34	37.25	20.89

Note. Data are show as mean of Italian sample and Standard deviation. PF — physical functioning; RP — role physical; BP — bodily pain; GH — general health; VT — vitality; SF — social functioning; RE — role-emotional; MH — mental health.

Euro Quality of Life 5 Dimensions – 5 Levels (EQ-5D-5L). EQ-5D-5L is a generic Health Related Quality of Life instrument for the valuation of health that provides a generic measure of health for clinical and economical evaluation. It can be self-administered or administered by a trained physician. It is composed by two parts. First part is the descriptive system which comprises five domains (mobility, self-care,

usual activities, pain/discomfort, anxiety/depression), each domain has five possible levels (no problems, slight problems, moderate problems, severe problems and unable to do), these levels are also converted in numeric values with 1 used to indicate best situation, 5 the worst. By combining every characteristic level, a total of 3125 health-states can be obtained. Second part of EQ-5D-5L questionnaire is the Visual Analogue Scale, which is used to rate current health on a scale from 0 (worst) to 100 (best). EQ-5D-5L norm values in Italian population were collected by Scalone et al. who conducted a large-scale telephone survey interviewing 6800 people [3]. Descriptive statistics and score frequencies are shown in table below.

Supplementary Table 2. EQ-5D-5L frequencies in Italian normative sample.

Levels	Frequency (%)				
	Mobility	Self-Care	Usual Activities	Pain Discomfort	Anxiety Depression
1	84.2	94.2	84.9	52.8	61.7
2	9	3.1	9.2	30.1	25.7
3	5.2	1.9	4.6	15	11.1
4	1.3	0.5	1	1.8	0.8
5	0.3	0.3	0.4	0.3	0.6

Note. EQ-VAS: Mean = 78.22; SD = 18.39

Supplementary Table 3: p-value of SF-36 parameters at the different study time, in all patients, intensive treatment patients and intensive monitoring patients.

Parameters	SF-36, all patients			SF-36, intensive treatment patients			SF-36, intensive monitoring patients		
	30 days	90 days	180 days	30 days	90 days	180 days	30 days	90 days	180 days
Physical Functioning									
ICU discharge	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
30 days		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.001		0.004	<0.0001
90 days			<0.0001			0.042			<0.002
Limitations to the physical role									
ICU discharge	0.0062	0.17	<0.0001	0.07	0.23	0.0018	0.026	0.26	0.004
30 days		<0.001	<0.0001		<0.01	<0.0001		<0.01	<0.0001
90 days			<0.001			0.014			0.011
Bodily Pain									
ICU discharge	0.078	<0.0001	<0.0001	0.10	<0.001	<0.0001	0.25	0.004	<0.0001
30 days		<0.001	<0.0001		0.03	0.00024		0.006	<0.0001
90 days			<0.0001			0.01			0.0011
General Health perceptions									
ICU discharge	0.02	0.006	0.015	0.046	0.015	0.08	0.10	0.12	0.09
30 days		0.06	0.49		0.09	0.28		0.22	0.34
90 days			0.10			0.06			0.46
Vitality									
ICU discharge	0.348	0.0073	<0.0001	0.28	<0.01	<0.0001	0.15	0.16	0.03
30 days		<0.001	<0.0001		<0.01	<0.001		0.008	0.007
90 days			0.005			0.04			0.028
Social Functioning									
ICU discharge	0.11	0.04	<0.0001	0.17	0.099	<0.0001	0.19	0.14	<0.00021
30 days		<0.001	<0.0001		0.011	<0.001		0.0089	<0.0001
90 days			0.001			0.046			0.0072
Emotional role limitations									
ICU discharge	0.30	0.15	<0.0001	0.24	0.21	<0.002	0.48	0.23	0.0017
30 days		<0.005	<0.0001		0.047	<0.001		0.025	0.0014
90 days			0.0016			0.06			0.0052
Mental Health									
ICU discharge	0.17	0.029	<0.001	0.16	0.026	<0.0001	0.4	0.29	0.032
30 days		0.014	0.0019		0.037	0.0055		0.10	0.063
90 days			0.01			0.033			0.077
Synthetic index linked to physical health									
ICU discharge	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.005	<0.0001	<0.0001	0.01	<0.0001	<0.0001
30 days		<0.0001	<0.0001		<0.001	<0.00033		0.0048	<0.0001
90 days			<0.0001			0.007			0.00034
Synthetic index linked to mental health									
ICU discharge	0.023	0.068	0.082	0.12	0.17	0.07	0.045	0.092	0.39
30 days		0.0062	0.0001		0.086	0.0019		0.015	0.01
90 days			0.01			0.062			0.048

Supplementary Table 4. p-value of EQ-5D-5L parameters at the different study time, in all patients, intensive treatment patients and intensive monitoring patients.

	EQ-5D, all patients			EQ-5D, intensive treatment patients			EQ-5D, intensive monitoring patients		
	30 days	90 days	180 days	30 days	90 days	180 days	30 days	90 days	180 days
Mobility									
ICU discharge	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.001	<0.0001	<0.0001	0.2847	0.9091	0.451
30 days		<0.005	<0.0001		0.0380	<0.001		0.6813	0.4285
90 days			0.04			0.133			0.1041
Self-care									
ICU discharge	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.001	<0.0001	<0.0001	0.01009	0.661	0.5973
30 days		0.0002	<0.0001		<0.005	<0.0001		0.6949	0.4219
90 days			0.04			0.1396			0.1099
Usual Activity									
ICU discharge	0.0015	<0.0001	<0.0001	0.0233	<0.0001	<0.0001	0.8687	0.6936	0.3905
30 days		<0.007	<0.0001		0.082	<0.005		0.7071	0.4483
90 days			<0.05			0.205			0.1024
Pain/Discomfort									
ICU discharge	0.35145	0.015	<0.0001	0.8654	0.394	0.0155	0.688	0.449	0.3082
30 days		0.178	<0.0003		0.54	0.0412		0.6078	0.4122
90 days			<0.01			0.1215			0.043
Anxiety/Depression									
0	0.0883	0.325	0.018	0.3245	0.1638	0.0372	0.6377	0.231	0.2096
30		0.501	0.474		0.7357	0.3142		0.3886	0.3103
90			0.167			0.4673			0.2286
VAS Health Perception									
ICU discharge	0.0329	<0.0001	<0.0001	0.081	<0.001	<0.0001	0.2915	0.0086	<0.0001
30 days		0.0488	<0.0001		0.15	<0.0001		0.1055	0.0004
90 days			0.0028			0.022			0.0592

Supplementary References

- Ware J., Sherbourne C. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual Framework and Item Selection. 1992; 30 (6).
- Apolone G., Mosconi P. The Italian SF-36 Health Survey: Translation, Validation and Norming. 1998; 51 (11).
- Scalone L., Cortesi P.A., Ciampichini R., Cesana G., Mantovani L.G. Health Related Quality of Life norm data of the general population in Italy: results using the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L instruments. *Epidemiol Biostat Public Health*. 2015; 12 (3): e11457-1-15.

References

- Norman B.C., Jackson J.C., Graves J.A., Girard T.D., Pandharipande P.P., Brummel N.E., Wang L., Thompson J.L., Chandrasekhar R., Ely E.W. Employment Outcomes After Critical Illness: An Analysis of the Bringing to Light the Risk Factors and Incidence of Neuropsychological Dysfunction in ICU Survivors Cohort. *Crit Care Med*. 2016; 44: 2003–2009. PMID: 27171492. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001849
- Azoulay E., Vincent J.L., Angus D.C., Arabi Y.M., Brochard L., Brett S.J., Citerio G., Cook D.J., Curtis J.R., Dos Santos C.C., Ely E.W., Hall J., Halpern S.D., Hart N., Hopkins R.O., Iwashyna T.J., Jaber S., Latronico N., Mehta S., Needham D.M., Nelson J., Puntillo K., Quintel M., Rowan K., Rubenfeld G., Van den Berghe G., Van der Hoeven J., Wunsch H., Herridge M. Recovery after critical illness: putting the puzzle together—a consensus of 29. *Crit Care*. 2017; 21: 296. PMID: 29208005. DOI: 10.1186/s13054-017-1887-7.
- Jensen J.F., Overgaard D., Bestle M.H., Christensen D.F., Egerod I. Towards a new orientation: a qualitative longitudinal study of an intensive care recovery programme. *J Clin Nurs*. 2017; 26: 77–90. PMID: 27667681. DOI: 10.1111/jocn.13372
- Rawal G., Yadav S., Kumar R. Post-intensive Care Syndrome: an Overview. *J Transl Int Med*. 2017; 5: 90–92. PMID: 28721340. DOI: 10.1515/jtim-2016-0016
- Needham D.M., Davidson J., Cohen H., Hopkins R.O., Weinert C., Wunsch H., Zawistowski C., Bemis-Dougherty A., Berney S.C., Bienvenu O.J., Brady S.L., Brodsky M.B., Denely L., Elliott D., Flatley C., Harabin A.L., Jones C., Louis D., Meltzer W., Muldoon S.R., Palmer J.B., Perme C., Robinson M., Schmidt D.M., Scruth E., Spill G.R., Storey C.P., Render M., Votto J., Harvey M.A. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*. 2012; 40: 502–509. PMID: 21946660. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318232da75
- Gajic O., Ahmad S.R., Wilson M.E., Kaufman D.A. Outcomes of critical illness: what is meaningful? *Curr Opin Crit Care*. 2018; 24: 394–400. PMID: 30045089. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000530
- McPeake J., Devine H., MacTavish P., Fleming L., Crawford R., Struthers R., Kinsella J., Daniel M., Shaw M., Quasim T. Caregiver strain following critical care discharge: An exploratory evaluation. *J Crit Care*. 2016; 35: 180–184. PMID: 27481756. DOI: 10.1016/j.jccr.2016.05.023
- Balas M.C., Vasilevskis E.E., Burke W.J., Boehm L., Pun B.T., Olsen K.M., Peitz G.J., Ely E.W. Critical care nurses' role in implementing the «ABCDE bundle» into practice. *Crit Care Nurse*. 2012; 32: 35–38, 40–47. PMID: 22467611. DOI: 10.4037/ccn2012229
- Ranzani O.T., Zampieri F.G., Besen B.A., Azevedo L.C., Park M. One-year survival and resource use after critical illness: impact of organ failure and residual organ dysfunction in a cohort study in Brazil. *Crit Care*. 2015; 19: 269. PMID: 26108673. DOI: 10.1186/s13054-015-0986-6
- Vincent J.L., Shehabi Y., Walsh T.S., Pandharipande P.P., Ball J.A., Spronk P., Longrois D., Strom T., Conti G., Funk G.C., Badenes R., Mantz J., Spies C., Takala J. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med*. 2016; 42: 962–971. PMID: 27075762. DOI: 10.1007/s00134-016-4297-4
- Myers E.A., Smith D.A., Allen S.R., Kaplan L.J. Post-ICU syndrome: Rescuing the undiagnosed. *JAAPA*. 2016; 29: 34–37. PMID: 27023654. DOI: 10.1097/01.JAA.0000481401.21841.32
- von Elm E., Altman D.G., Egger M., Pocock S.J., Gøtzsche P.C., Vandenbroucke J.P.; STROBE Initiative. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med*. 2007; 147: 573–577. PMID: 17938396. DOI: 10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010
- Vandenbroucke J.P., von Elm E., Altman D.G., Gøtzsche P.C., Mulrow C.D., Pocock S.J., Poole C., Schlesselman J.J., Egger M.; STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2007; 4: e297. PMID: 17941715. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040297
- Orsi L.; Societa Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva. [SIAARTI recommendations for the admission and discharge from intensive Care and for the limitation of treatments in Intensive Care]. *Minerva Anesthesiol*. 2003; 69: 179. PMID: 12766703
- Ware J.E. Jr., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *MedCare*. 1992; 30: 473–483. PMID: 1593914
- EuroQol G. EuroQol — a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990; 16: 199–208. PMID: 10109801. DOI: 10.1016/0168-8510(90)90421-9
- Aaronson N.K., Acquadro C., Alonso J., Apolone G., Bucquet D., Bullinger M., Bungay K., Fukuhara S., Gandek B., Keller S., Razavi D., Sanson-Fisher R., Sullivan M., Wood-Dauphinee S., Wagner A., Ware J.E. Jr. International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res*. 1992; 1: 349–351. PMID: 1299467. DOI: 10.1007/BF00434949
- Apolone G., Mosconi P. The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and norming. *J Clin Epidemiol*. 1998; 51: 1025–1036. PMID: 9817120. DOI: 10.1016/s0895-4356(98)00094-8

19. *Apolone G., Cifani S., Mosconi P.* Questionario sullo stato di salute SF-36. Traduzione e validazione della versione italiana: risultati del progetto IQOLA. *Medic.* 1997; 2: 86–94.
20. *Jammer I., Wickboldt N., Sander M., Smith A., Schultz M.J., Pelosi P., Leva B., Rhodes A., Hoeft A., Walder B., Chew M.S., Pearse R.M.* Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol.* 2015; 32: 88–105. PMID: 25058504. DOI: 10.1097/EJA.000000000000118
21. *Elliott D., McKinley S., Alison J., Aitken L.M., King M., Leslie G.D., Kenny P., Taylor P., Foley R., Burmeister E.* Health-related quality of life and physical recovery after a critical illness: a multi-centre randomised controlled trial of a home-based physical rehabilitation program. *Crit Care.* 2011; 15: R142. PMID: 21658221. DOI: 10.1186/cc10265
22. *Ferrao C., Quintaneiro C., Camila C., Aragao I., Cardoso T.* Evaluation of long-term outcomes of very old patients admitted to intensive care: Survival, functional status, quality of life, and quality-adjusted life-years. *J Crit Care.* 2015; 30: 1150 e7–11. PMID: 26143283. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.05.005
23. *Hodgson C.L., Udy A.A., Bailey M., Barrett J., Bellomo R., Bucknall T., Gabbe B.J., Higgins A.M., Iwashyna T.J., Hunt-Smith J., Murray L.J., Myles P.S., Ponsford J., Pilcher D., Walker C., Young M., Cooper D.J.* The impact of disability in survivors of critical illness. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 992–1001. PMID: 28534110. DOI: 10.1007/s00134-017-4830-0
24. *Cuthbertson B.H., Roughton S., Jenkinson D., MacLennan G., Vale L.* Quality of life in the five years after intensive care: a cohort study. *Crit Care.* 2010; 14: R6. PMID: 20089197. DOI: 10.1186/cc8848
25. *Ridley S.A., Chrispin P.S., Scotton H., Rogers J., Lloyd D.* Changes in quality of life after intensive care: comparison with normal data. *Anaesthesia.* 1997; 52: 195–202. PMID: 9124657. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1997.073-az0068.x
26. *Lee M., Kang J., Jeong Y.J.* Risk factors for post-intensive care syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Aust Crit Care.* 2020; 33: 287–294. PMID: 31839375. DOI: 10.1016/j.aucc.2019.10.004
27. *Jensen J.F., Thomsen T., Overgaard D., Bestle M.H., Christensen D., Egerod I.* Impact of follow-up consultations for ICU survivors on post-ICU syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2015; 41: 763–775. PMID: 25731633. DOI: 10.1007/s00134-015-3689-1
28. *Elliott D., Davidson J.E., Harvey M.A., Bemis-Dougherty A., Hopkins R.O., Iwashyna T.J., Wagner J., Weinert C., Wunsch H., O Bienvenu J., Black G., Brady S., Brodsky M.B., Deutschman C., Doepp D., Flatley C., Fosnight S., Gittler M., Gomez B.T., Hyzy R., Louis D., Mandel R., Maxwell C., Muldoon S.R., Perme C.S., Reilly C., Robinson M.R., Rubin E., Schmidt D.M., Schuller J., Scruth E., Siegal E., Spill G.R., Sprenger S., Straumanis J.P., Sutton P., Swoboda S.M., Twaddle M.L., Needham D.M.* Exploring the scope of post-intensive care syndrome therapy and care: engagement of non-critical care providers and survivors in a second stakeholders meeting. *Crit Care Med.* 2014; 42: 2518–2526. PMID: 25083984. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000525
29. *Harvey M.A., Davidson J.E.* Postintensive Care Syndrome: Right Care, Right Now.and Later. *Crit Care Med.* 2016; 44: 381–385. PMID: 26771784. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001531
30. *Meyer J., Brett S.J., Waldmann C.* Should ICU clinicians follow patients after ICU discharge? Yes. *Intensive Care Med.* 2018; 44: 1539–41. PMID: 30054690. DOI: 10.1007/s00134-018-5260-3
31. *Cook K., Bartholdy R., Raven M., von Dohren G., Rai S., Haines K., Ramanan M.* A national survey of intensive care follow-up clinics in Australia. *Aust Crit Care.* 2020; 33: 533–537. PMID: 32430169. DOI: 10.1016/j.aucc.2020.03.005
32. *Heydon E., Wibrow B., Jacques A., Sonawane R., Anstey M.* The needs of patients with post-intensive care syndrome: A prospective, observational study. *Aust Crit Care.* 2020; 33: 116–122. PMID: 31160217. DOI: 10.1016/j.aucc.2019.04.002

Received 01.02.21

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

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

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

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

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

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

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

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

Резюме

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

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

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

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

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

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

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

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Summary

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

Адрес для корреспонденции:

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

Correspondence to:

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

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

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

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

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

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

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

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

Введение

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

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

Introduction

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

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

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

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

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

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

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

Анестезия в хирургии печени

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

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

Anesthesia in Hepatic Surgery

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

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

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

Opioid Analgesia

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

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

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

Опиоидная анальгезия

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

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

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

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

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

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

Epidural Anesthesia in Liver Surgery

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

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

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

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

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

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

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

Эпидуральная анестезия в хирургии печени

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

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

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

Concomitant Thrombocytopenia

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

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

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

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

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

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

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

Сопутствующая тромбоцитопения

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

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

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

Пункция эпидурального пространства в условиях тромбоцитопении с последующей

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

Alpha-2-adrenoreceptor Agonists

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

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

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

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

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

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

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

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

Агонисты альфа-2-адренорецепторов

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dexmedetomidine as an Alternative to Epidural Anesthesia

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

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

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

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

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

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

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

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

его применения в премедикации до использования в составе общей анестезии.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Дексмететомидин как альтернатива эпидуральной анестезии

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

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

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

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

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

Conclusion

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

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

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

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

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

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

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

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

Дексмететомидин обладает синергизмом ко многим другим лекарственным препаратам

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Заключение

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

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

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

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

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

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

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

Литература

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

References

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

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

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

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

Получена 12.11.20

Received 12.11.20

Правила для русскоязычных авторов журнала «Общая реаниматология»

с учетом рекомендаций российской Ассоциации научных редакторов и издателей (РАНРИ)
и International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) редакция 21.04.2020

Правовые и этические аспекты публикации рукописи

Условия публикации рукописи

— Рукописи публикуются при обязательном соблюдении автором этики и правил публикации (подробнее на сайте журнала: www.reanimatology.com).

— Рукописи публикуются с соблюдением норм авторского права и конфиденциального отношения к персональным данным авторов.

— Рукописи публикуются бесплатно.

— Рукописи, принятые в журнал, проходят рецензирование на оригинальность, этичность, значимость, адекватность статистической обработки данных на условиях конфиденциальности за исключением выявления фальсификации данных.

— Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

Причины снятия с печати и задержки публикации рукописи

— Рукописи, не соответствующие профилю журнала, не принимаются.

— Рукописи, ранее опубликованные, а также направленные в другой журнал или сборник, не принимаются. Исключение составляют переводы на русский/английский язык отдельных статей, имеющих большое практическое значение и/или представляющих особый научный интерес, определяемый актуальностью тематики, высокими индексом цитирования, запросом по ключевым словам.

— За некорректное оформление и недостоверность представляемых библиографических данных авторы несут ответственность вплоть до снятия рукописи с печати.

— Нарушение правил оформления рукописи, несвоевременный, а также неадекватный ответ на замечания рецензентов и научных редакторов приводят к задержке публикации до исправления указанных недостатков. При игнорировании замечаний рецензентов и научных редакторов рукопись снимается с дальнейшего рассмотрения.

— Рукописи отклоненных работ редакцией не возвращаются.

Интересы сторон: Автор/Редакция

Редакция оставляет за собой право считать, что:

— авторы, предоставившие рукопись для публикации в журнал «Общая реаниматология», согласны с условиями публикации и от-

клонения рукописи, а также с правилами ее оформления.

— автор, ответственный за переписку с редакцией, выражает позицию всего авторского коллектива.

Редакция и издательство не несут ответственности за мнения, изложенные в публикациях, а также за содержание рекламы.

Гарантии редакции

Любые рукописи, полученные редакцией для рецензирования, будут восприниматься как конфиденциальные документы. Они не могут быть показаны другим лицам и обсуждены с ними, за исключением лиц, уполномоченных редакцией.

Неопубликованные материалы, находящиеся в предоставленной статье, не будут использованы в собственном исследовании научного редактора и рецензентов без письменного разрешения автора.

Рецензент не будет допущен к рассмотрению рукописи, если имеет место конфликт интересов в его конкурентных, партнерских либо других отношениях с кем-либо из авторов, компаний или организаций, связанных с материалом публикации.

Авторы имеют право получить по запросу информацию в виде электронного письма о подготовке, оформлении и продвижении рукописи: journal_or@mail.ru; www.reanimatology.com. Автор, ответственный за переписку с редакцией, получает по электронной почте тексты рецензий; решение редколлегии о публикации или отклонении рукописи с обоснованием причины; верстку отредактированного варианта рукописи для получения авторского согласия на публикацию.

Гарантии Автора

Предоставленная в редакцию рукопись полностью оригинальна. Использование любых материалов, защищенных лицензией от несанкционированного воспроизведения, допускается только с письменного разрешения правообладателя(ей) и при обязательной ссылке на авторов.

Список авторов содержит только тех лиц, которые внесли ощутимый вклад в концепцию, проект, исполнение или интерпретацию заявленной работы, то есть тех лиц, которые соответствуют критериям авторства.

Рукопись не содержит материалов, запрещенных в открытой печати действующим законодательством России.

Конфликт интересов сторон: Автор/Редакция

Конфликт интересов сторон Автор/Редакция решается путем переговоров сторон, в случае неурегулированных путем переговоров разногласий — в соответствии с действующим законодательством РФ и международными нормативно-правовыми актами, регулирующими публикацию рукописей в научно-практических медицинских журналах.

Согласие на публикацию отредактированного материала выражает автор, ответственный за переписку с редакцией. После ознакомления с версткой он направляет в редакцию электронное письмо по одной из представленных форм:

1) Авторы* согласны на публикацию рукописи** в представленном виде.

2) Авторы* согласны на публикацию рукописи** после внесения в верстку следующих правок:... (далее следует перечень с указанием номера страницы гранок верстки, номера абзаца, номера строки в абзаце и самой правки).

*Указывается весь авторский состав. ** Указывается название рукописи.

Срок оповещения редакции о принятом авторами решении — не более 3-х дней с момента отправки верстки автору, ответственному за переписку с редакцией.

Внимание! На стадии верстки допускается правка опечаток, ошибочных цифр и слов. Редактирование материала (замена, исключение, добавление предложений, абзацев и иллюстративных блоков) не принимается. Существенные изменения верстки приводят к ее удорожанию и задержке выпуска в связи с переформатированием и обновлением перевода текста на английский язык. В таком случае редакция снимает материал с печати и переносит его публикацию в другой номер в отредактированном авторами виде.

Сроки продвижения рукописи

— Экспертиза на соответствие профилю журнала и правилам оформления — не более 3-х рабочих дней с момента поступления рукописи в редакцию.

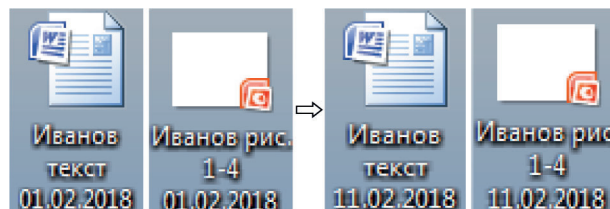
— Рецензирование — не более 20-и рабочих дней с момента электронной отправки рецензенту рукописи.

— Ответ автора рецензентам — не более 7-и рабочих дней с момента электронной отправки автору рецензии.

— Заседание редколлегии в очно-заочной форме — 1 раз в 2 месяца (в январе, марте, мае, июле, сентябре и ноябре) не позднее, чем за 1 месяц до выпуска тиража журнала.

Отправка материалов для публикации

Материалы для публикации на русском и английском языках следует направлять в виде электронных файлов на сайт журнала: www.reanimatology.com,



animatology.com, или по адресу редакции: journal_or@mail.ru. Формат подписи файлов: фамилия первого автора, обозначение материала (текст, иллюстрации и др.), дата (число, месяц, год). При обновлении версий рукописи и ее приложений (таблицы, иллюстрации) в формате подписи файлов меняется только дата.

Пример:

Внимание! Полностью автоматизированный перевод с русского языка на английский имеет низкое качество и не принимается. НКО Фонд «Медицина критических состояний» оказывает содействие в переводе материалов для публикации с русского языка на английский (справки по адресу редакции: journal_or@mail.ru).

Материал статей включает: 1) титульный лист 2) резюме и ключевые слова; 3) полный текст рукописи с подписями всех авторов на последней странице, подтверждающими их авторство и согласие с содержанием рукописи (последняя страница предоставляется в виде скана); 4) таблицы и иллюстрации (графики, диаграммы, фотографии, рисунки и т. п.) с номером, названием и примечанием; 5) библиографический список; 6) сопроводительное письмо.

Форма сопроводительного письма:

Главному редактору журнала
«Общая реаниматология»
Заслуженному деятелю науки России,
член-корреспонденту РАН, профессору
В. В. Морозу

Просим Вас рассмотреть возможность публикации ... (вид рукописи; Фамилии, Имена, Отчества всех авторов; название рукописи) в журнале «Общая реаниматология».

Авторы рукописи ознакомлены с Информацией для авторов журнала «Общая реаниматология» и согласны с правилами подготовки, подачи и публикации рукописи.

Данная рукопись не дублирует предыдущие публикации, в ней не затрагиваются интересы третьих сторон и не нарушаются этические нормы публикации.

Ответственный за переписку с редакцией: Имя, Отчество, Фамилия одного из авторов рукописи, e-mail, телефон.

Подпись руководителя учреждения.
Далее см. на сайте www.reanimatology.com.

СВЕТЛОЙ ПАМЯТИ КОЛЛЕГ



12 марта 2021 г. ушел из жизни первый заместитель директора — руководитель НИИ Реабилитологии Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР), профессор, доктор медицинских наук Пряников Игорь Валентинович.

Пряников Игорь Валентинович (08.04.1959–12.03.2021) — известный ученый-невролог, реабилитолог, первый заместитель директора — руководитель НИИ Реабилитологии ФНКЦ РР. Основными направлениями профессиональной деятельности Пряникова И. В. были: медицинская реабилитация пациентов с последствиями тяжелых заболеваний и повреждения центральной нервной системы, организация государственной системы мероприятий, направленных на снижение показателей инвалидизации и уровня смертности населения в Российской Федерации.

Как организатор здравоохранения и ученый, Пряников И. В. смог уточнить основные факторы, обуславливающие заболеваемость цереброваскулярными болезнями и выявил наиболее важные закономерности формирования показателей инвалидности вследствие цереброваскулярных заболеваний в Российской Федерации, что позволило определить потребность в медико-социальной помощи и разработать новые организационно-методические принципы медицинской реабилитации пациентов. Пряниковым И. В. впервые для нашей страны была разработана организационная модель санаторно-курортного этапа медико-социальной реабилитации пациентов, перенесших церебральный инсульт.

Под научным руководством И. В. Пряникова подготовлено и защищено 13 кандидатских и 1 докторская диссертация по различным аспектам неврологии и медицинской реабилитации. Пряников И. В. является автором более 100 научных работ, лауреатом Премии «Мэрии Москвы в области медицины», награждение Почетными грамотами ФМБА России, Минздрава России, Правительства Москвы; Благодарностями Комитета Совета Федерации по социальной политике и Комитета Государственной Думы по труду, социальной политике и делам ветеранов, присвоение почетного звания «Ветеран труда».

В качестве главного внештатного специалиста по медицинской реабилитации ФМБА России Пряников И. В. участвовал в организации мероприятий медицинской реабилитации в комплексной системе медико-санитарного обеспечения работников организаций отраслей промышленности с особо опасными и экстремальными условиями труда.

С 2016 г. профессор Пряников И. В. работал в ФНКЦ РР, где при его непосредственном участии впервые в России создано новое научно-клиническое направление — ранняя нейрореабилитация пациентов с тяжелым повреждением головного мозга, нуждающихся в протезировании жизненно важных функций, выстроена уникальная, устраняющая разрыв в этапности проведения реабилитационных мероприятий, логистика госпитализации пациентов, позволяющая принимать самых тяжелых пациентов из лечебных учреждений различного уровня, любой ведомственной принадлежности и расположенных во всех субъектах Российской Федерации.

Интеллигентный, эрудированный, остроумный, Игорь Валентинович всегда вдохновлял коллег своими научными идеями, нестандартными решениями, позитивным настроением и трудоспособностью.



7 марта 2021 г. ушла из жизни Валентина Ивановна Картавенко — доктор медицинских наук, профессор, выдающийся анестезиолог-реаниматолог, более 30 лет руководивший отделением общей реанимации НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского.

Валентина Ивановна Картавенко (12.01.1937–07.03.2021) родилась в Белоруссии и, окончив в 1961 г. Смоленский государственный медицинский институт, несколько лет работала врачом-анестезиологом в Смоленской областной больнице. В 1963 г. она пришла в Институт сердечно-сосудистой хирургии АМН СССР (сейчас — НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева), которому она отдала более 15 лет, работая и в качестве младшего научного сотрудника (1967–1969 гг.) и старшего научного сотрудника (1969–1979 гг.). Ее научные интересы были обширны и разносторонни: в 1966 г. на базе Центрального института усовершенствования врачей она успешно выполнила, а в 1967 г. защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а в 1977 г. ею защищена докторская диссертация. В 1978 г. она начала работу в НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского.

Многолетний опыт врача, незаурядные организаторские способности, неугасаемый научный потенциал Валентины Ивановны позволил сделать отделение общей реанимации одним из крупнейших в городе, более того, начиная с 1979 г. и на протяжении почти 20 лет, В. И. Картавенко занимала должность главного анестезиолога-реаниматолога Москвы.

Валентина Ивановна не только возглавляла одно из самых сложных отделений института, куда поступали и поступают больные и пострадавшие с различными критическими состояниями, но и продолжала научную и преподавательскую деятельность. Честный, искренний человек, имевший собственное мнение по любому вопросу, и умевший аргументировано его отстаивать не только в научных дискуссиях, но и перед руководством самого различного уровня, она всегда стояла на защите интересов больного. Валентина Ивановна — автор более 200 научных работ, под ее научным руководством завершено 20 кандидатских и докторских исследований. За свой многолетний подвижнический труд она была удостоена почетных званий «Отличник здравоохранения» (1973 г.) и «Заслуженный врач России» (1999 г.), награждена медалью 850-летия Москвы и одна из первых была награждена медалью им. С. С. Юдина.

Валентины Ивановны не стало после тяжелой болезни, с которой она мужественно сражалась на протяжении нескольких лет.

Редакция журнала «Общая реаниматология», коллектив Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР выражают искренние соболезнования родным, близким и коллегам Игоря Валентиновича и Валентины Ивановны и скорбят вместе с ними.

САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Важным этапом на пути к полноценной активной жизни (выздоровлению) является лечебно-профилактические мероприятия под наблюдением опытных докторов и заботливого персонала.

САНАТОРИЙ «ЛЫТКИНО»

Расположен на территории НИИ Реабилитологии дер. Лыткино Московской области

- Возможность прохождения высокотехнологичных медицинских исследований;
- Реабилитационные программы;
- Консультации ведущих специалистов НИИ Реабилитологии
- Боссеины и терренкур

САНАТОРИЙ «УЗКОЕ»

Заравница расположена в юго-западном округе Москвы, в живописном месте площадью 155 га. Ухоженная зеленая территория, окруженная вековыми соснами и елками, пруды.

ИНКЛЮЗИВНЫЙ РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ КОМПЛЕКС «ПОРЕЧЬЕ»

Расположенный на 44 гектарах в экологически чистом хвойном лесу под Звенигородом.

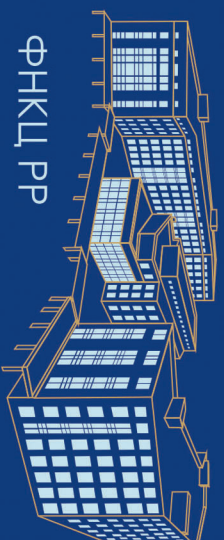
- Комфортные жилые корпуса;
- Спортивные сооружения на открытом воздухе для проведения спортивных мероприятий и оздоровительных занятий;
- Тренажерный зал;
- Кофе, столовая, банкетный зал;
- Аудитории для занятий, лекториев и других мероприятий;

ДОМ УЧЕНЫХ В ПОС. МОЗЖИНКА

Расположен в центре «Русской Швейцарии» возле Звенигорода на берегу реки Москвы. Дом ученых был построен в 1955 г. для обслуживания академиков АН СССР и их семейств, проживающих в академических поселках Мозжинка и Будино и является местом их культурного отдыха.

Дом ученых сегодня — это:

- Библиотека
- Развивающие и музыкальные занятия с детьми
- Спектакли для детей
- Концерты классической музыки
- Художественные и фото выставки
- Спортивные секции
- Музеи истории Мозжинки
- Благоустроенная детская площадка



ФНКЦ РР

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ РЕАБИЛИТОЛОГИИ

Московская область, Солнечногорский район, с/п. Соколовское, Деревня Лыткино, д. 777
8 (495) 641-30-06 fnkctr@fnkctr.ru

«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ РЕАБИЛИТОЛОГИИ ИМЕНИ ВА. НЕГОВСКОГО»

г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2
8 (495) 694-27-08 nior@fnkctr.ru

ИНСТИТУТ ВЫСШЕГО И ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2
8 (495) 650-96-77 edu@fnkctr.ru

САНАТОРИЙ «УЗКОЕ»

г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 123 А, стр. 14
8 (495) 427-94-33 saп-uzkoe@fnkctr.ru

ДОМ УЧЕНЫХ В ПОС. МОЗЖИНКА

Московская область,
Одинцовский район, п. Мозжинка, Дом учёных
8 (495) 992-53-28 dom_uchehih@fnkctr.ru

ИНКЛЮЗИВНЫЙ РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ КОМПЛЕКС «ПОРЕЧЬЕ»

Московская область,
Одинцовский городской округ,
деревня Салыково
8 (495) 992-54-64 ik@fnkctr.ru

www.fnkctr.ru

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ



ФНКЦ РР

*МИССИЯ ФНКЦ РР – через истину
медицинской науки – к здоровью
и возвращению к качественной
жизни в социуме.*

Директор
Член-корреспондент РАН
А.В. Гречко