

ISSN 2411-9164 (Print)
ISSN 2616-5945 (Online)

КЛІНІЧНА
АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ
та **ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ**
НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

SCIENTIFIC JOURNAL

**Clinical Anesthesiology
& Intensive Care**



№ 2 (12)
2018



Засновано у 2012 році

**КЛІНІЧНА АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ
та ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ**

**Clinical Anesthesiology
& Intensive Care**



Засновники

Одеський національний медичний університет

Громадська організація «Одеське науково-практичне товариство гемостазіологів, анестезіологів і реаніматологів»

Головний редактор академік НАМН України В. М. Запорожан

Науковий редактор О. О. Тарабрін

Відповідальний секретар Д. С. Володичев

Редакційна колегія

В. Є. Вансович, Р. С. Вастьянов, А. С. Владика, Д. С. Володичев (*відповідальний секретар*), Л. С. Годлевський, В. В. Грубник, Б. С. Запорожченко, Ю. І. Карпенко, Ф. І. Костев, Ч. М. Самама (Париж, Франція), А. С. Сон, В. В. Суслов (Київ, Україна), Ю. В. Сухін, О. О. Тарабрін (*науковий редактор*), Р. О. Ткаченко (Київ, Україна), О. А. Шандра

Редакційна рада

К. Вернер – Університетська клініка (Майнц, Німеччина), О. Злотник – Медичний центр Сорока і університет Бен Гуріона в Негеві (Беер-Шева, Ізраїль), Ю. Ю. Кобеляцький – Дніпропетровська державна медична академія (Дніпро, Україна), К. М. Лебединський – Північно-Західний державний медичний університет ім. І. І. Мечникова (Санкт-Петербург, Росія), Х. В. Ллау – Католицький університет Валенсії «Сан Вісент Мартір» (Валенсія, Іспанія), Й. Надставек – Університетська клініка Бонна (Бонн, Німеччина), П. Пелозі – Університет Інсубрія (Варезе, Італія), Я. М. Підгірний – Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького (Львів, Україна), І. І. Тютрін – Сибірський державний медичний університет (Томськ, Росія), В. І. Черній – Донецький національний медичний університет (Київ, Україна), Є. Чумаченко – Госпітальний центр Євро-Сейн (Париж, Франція), С. Шандру – Державний медичний та фармацевтичний університет ім. Н. Тестеміцану (Кишинів, Молдова)



Засновано у 2012 році
КЛІНІЧНА АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ
та ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ
**Clinical Anesthesiology
& Intensive Care**



Науковий журнал
Виходить двічі на рік

№ 2 (12) 2018

**ЗМІСТ
CONTENTS**

**Оригінальні дослідження
Original Researches**

Induced Depression in a Cohort of Rats
via Communication

*Honore Nkafor Shiyntum, Ruslan Kuts,
Yulia Grinshpun, Olena Severynovska, Dmitry Frank, Dmitry Natanel,
Matthew Boyko, Alexander Zlotnik*

Индукцированная депрессия в когорте крыс
посредством коммуникации

*Оноре Нкафор Шиинтум, Руслан Куц,
Юлия Гриншпун, Елена Севериновская, Дмитрий Франк, Дмитрий Натанель,
Мэтью Бойко, Александр Злотник* 5

Changes of Vegetative Heart Tonus after
Induction of General Anesthesia with Midazolam and Fentanyl
I. Feghiu, R. Baltaga, T. Tăzlăvan, S. Șandru

Изменения вегетативной регуляции сердечного ритма
при проведении индукции анестезии мидазоламом и фентанилом
Ю. Фегю, Р. Балтага, Т. Тэзлэван, С. Шандру 15



Одеса
Одеський медуніверситет
2018

© Одеський національний медичний
університет, 2018

Технологія низькочастотної п'єзотромбоеластографії
у моніторингу протитромботичної терапії
*О. О. Тарабрін, І. І. Тютрін, П. О. Тарабрін,
Д. С. Володичев, Р. Є. Сухонос, О. С. Суслов, І. В. Твердовський,
І. М. Кузьмич, І. Л. Басенко*

Technology of Low-Frequency Piezotromboelastography in
Antitrombotic Treatment Monitoring

*О. О. Tarabrin, I. I. Tyutrin, P. O. Tarabrin,
D. S. Volodychev, R. Ye. Sukhonos, O. S. Suslov, I. V. Tverdovsky,
I. M. Kuzmich, I. L. Basenko* 23

Регіонарна анестезія
у хворих із синдромом діабетичної стопи, які потребують
оперативного втручання

Р. В. Філімонов, Ю. Ю. Кобеляцький

Regional Anesthesia in
Patients with Diabetic Foot Syndrome Who Need Surgical Intervention

R. V. Filimonov, Yu. Yu. Kobelyatsky 35

Вплив внутрішньоаортальної балонної контрпульсації
на тривалість механічної вентиляції легень, функцію нирок
і кількість неврологічних ускладнень
у пацієнтів із синдромом низького серцевого викиду
після кардіохірургічних операцій

*І. М. Кузьмич, М. Г. Мельник,
А. С. Маслоков, В. С. Шевченко*

Effect of Intraaortic Balloon Counterpulsation on
the Duration of Mechanical Ventilation, Renal Function, and
the Neurological Complications in Patients with
Low Cardiac Output Syndrome after Cardiac Surgery

*I. M. Kuzmich, M. G. Melnyk,
A. S. Maslyukov, V. S. Shevchenko* 41

Вплив системної гемодинаміки на стан церебральної перфузії
у доношених новонароджених у гострому періоді
гіпоксично-ішемічної енцефалопатії

Д. М. Сурков

Influence of System Hemodynamics on Cerebral Perfusion in Term
Neonates During the Acute Period of Hypoxic Ischemic
Encephalopathy

D. M. Surkov 49

Динаміка змін стану системи гемостазу у хворих на облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок на фоні використання низькомолекулярного гепарину <i>I. В. Твердовський, Є. П. Бугаско, А. Л. Бобирь, К. П. Кірпічнікова, О. М. Салех</i>	
Dynamics of Changes in the Hemostatic System in Patients with Obliterating Atherosclerosis of the Lower Extremities Against the Use of Low Molecular Weight Heparin <i>I. V. Tverdovsky, Ye. P. Bugaenko, A. L. Bobyr, K. P. Kirpichnikova, O. M. Salekh</i>	56

Оцінка вихідного стану системи гемостазу у хворих на рак ендометрія <i>К. В. Босенко, Ю. О. Потанчук</i>	
Evaluation of the Initial State of the Hemostasis System in Patients with Endometrial Cancer <i>K. V. Bosenko, Yu. O. Potapchuk</i>	67

Клінічний випадок Case Reports

The Implementation of New Algorithm of the Management of Severe Pre-Eclampsia (Clinical Case Report) <i>D. Konkov, O. Taran, T. Lobastova</i>	
Имплементация нового алгоритма лечения тяжелой преэклампсии (клинический случай) <i>Д. Коньков, О. Таран, Т. Лобастова</i>	74

Огляди

Diagnostic Criteria for Post-Operative Cognitive Dysfunction: Literature Review <i>Ghenadie Severin</i>	
Диагностические критерии послеоперационной когнитивной дисфункции: обзор литературы <i>Геннадий Северин</i>	88

Рекомендації третього з'їзду American Society of Regional Anaesthesia стосовно системної токсичності місцевих анестетиків <i>I. Л. Басенко, О. С. Суслов, Д. С. Володичев</i>	
Recommendations of the Third Congress of the American Society of Regional Anesthesia Regarding the Systemic Toxicity of Local Anesthetics <i>I. L. Basenko, O. S. Suslov, D. S. Volodychev</i>	98

**Авторам
To authors**

Правила підготовки статей до журналу
«Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія» 109
The Manual of the Article Style
for “Clinical Anesthesiology and Intensive Care” Journal 113

Наказом Міністерства освіти і науки України № 747 від 13.07.2015 р.
журнал включено до переліку видань, в яких можуть публікуватися
основні результати дисертаційних робіт з медицини.

By the Order of the Department of Education and Science of Ukraine
№ 747 of 13.07.2015 the Journal is added to the list of editions which publish
results of dissertations in medicine.

*Друкується за рішенням Вченої ради
Одеського національного медичного університету.
Протокол № 12 від 25.06.2018 р.*

*Printed by the resolution of Academic Council of
the Odessa National Medical University.
Report № 12 of 25.06.2018*

Klinična anesteziologija ta intensivna terapija. Clinical Anes-
thesiology and Intensive Care [Text] : science journal / founders the
Odessa National Medical University, Public Organization “The
Odessa Scientific and Practical Society of Hemostasiology, Anesthe-
siology and Intensive Care”. – 2012; Odessa : ONMedU, 2018.
2018 N 2 (12). – 200 copies.
ISSN 2411-9164 (Print). ISSN 2616-5945 (Online).

Журнал «Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. Clinical Anesthesiology and Intensive Care» № 2 (12) 2018 р. ISSN 2411-9164 (Print). ISSN 2616-5945 (Online). DOI 10.31379/2411.2616.12.2. Передплатний індекс 86806.	
<i>Адреса редакції</i> 65082, Україна, Одеса, Валіховський пров., 2 <i>Телефон</i> (096) 797-59-79 <i>E-mail</i> aiejournal@gmail.com <i>Web-сайт</i> aiejournal.com.ua	<i>Редактор випуску</i> В. М. Попов <i>Літературні редактори і коректори</i> А. А. Гречанова, І. К. Каневський, Р. В. Мерешко, О. В. Титова, К. М. Цвігун <i>Художній редактор</i> А. В. Попов <i>Комп'ютерний дизайн, оригінал-макет</i> В. М. Попов, А. В. Попов
Журнал зареєстровано Державною реєстраційною службою України. Свідоцтво про реєстрацію КВ № 19036-7916Р. Підписано до друку 25 грудня 2018. Формат 70x100/16. Папір офсетний. Обл.-вид. арк. 13,0. Тираж 200. Зам. 89/19. Видано Одеським національним медичним університетом. 65082, Одеса, Валіховський пров., 2. Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001. Надруковано ТОВ «Сімекс-Прінт». 65005, Одеса, вул. Дальницька, 53. Свідоцтво л01 № 316383 від 06.05.2010.	

UDC 616.01-099.1

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.1

Honore Nkafor Shiyntum^{1#}, Ruslan Kuts^{2#}, Yulia Grinshpun²,
Olena Severynovska³, Dmitry Frank², Dmitry Natanel²,
Matthew Boyko², Alexander Zlotnik²

INDUCED DEPRESSION IN A COHORT OF RATS VIA COMMUNICATION

¹ *Department of Biophysics and Biochemistry,
Oles' Honchar Dnipro National University, Dnipro, Ukraine,*

² *Department of anesthesiology, Critical Care and Pain Medicine,
Soroka University Medical Center Faculty of Health Science,
Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel,*

³ *Department of Physiology, Faculty of biology, ecology and medicine,
Dnepropetrovsk State University, Dnepropetrovsk, Ukraine,*

Equal Contribution

УДК 616.01-099.1

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.1

Оноре Нкафор Шиинтум, Руслан Куц, Юлия Гриншпун, Елена Северинов-
ская, Дмитрий Франк, Дмитрий Натанель, Мэтью Бойко, Александр Злотник
**ИНДУЦИРОВАННАЯ ДЕПРЕССИЯ В КОГОРТЕ КРЫС ПОСРЕД-
СТВОМ КОММУНИКАЦИИ**

Требуется больше исследований, чтобы в полной мере понять суть феномена инфекционной депрессии. Непонимание этого феномена берет начало в ограниченности данных. В настоящее время нет методов исследования трансмиссивной депрессии. Таким образом, понимание механизмов, вовлеченных в процесс заражения, предотвращения, подавления и лечения, остается загадкой. Наша цель заключалась в том, чтобы создать метод оценки инфекционной депрессии у крыс посредством коммуникации.

Процесс индукции депрессии состоял из некоторых стрессовых мероприятий, описанных в разделе методы и материалы. Крысы выполняли данные виды деятельности в течение пяти недель, после чего их тестировали на наличие депрессии при помощи анализа на аффинность с сахарозой. Крысы, которые продемонстрировали депрессивное поведение, находились в пространстве со здоровыми в течение еще пяти недель в соотношении 1 : 2. Для подтверждения результатов мы провели тест на сахарозу, тест с открытым пространством и тест с принудительным плаванием в конце сожительства.

В нашем эксперименте мы продемонстрировали, как здоровые крысы стали инфицированными, проведя много времени в замкнутом пространстве с депрессивными крысами. Аналогично, инфицированные крысы оказывали заметное положительное воздействие на крыс в состоянии депрессии. Принимая во внимание неполноценный характер теста с принудительным плаванием у крыс с посттравматическим расстройством, более емкие по своему характеру исследования могут понадобиться для дальнейшей валидации этой процедуры.

Ключевые слова: инфекционная депрессия, грызуны, анализ на аффинность с сахарозой, тест с открытым пространством, тест с принудительным плаванием.

UDC 616.01-099.1

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.1

Honore Nkafor Shiyntum, Ruslan Kuts, Yulia Grinshpun, Olena Severynovska, Dmitry Frank, Dmitry Natanel, Matthew Boyko, Alexander Zlotnik

INDUCED DEPRESSION IN A COHORT OF RATS VIA COMMUNICATION

More research is required to grasp the phenomenon that is infectious depression entirely. Misunderstandings of this phenomenon stem from lack limited data. There are presently no methods for investigating transmissible depression. Thus, understanding the mechanisms involved in the processes of contagion, preclusion, repression, and treatment remains a mystery. Our aim here was to construct a method of evaluating infectious depression in rats via communication.

The induction process for depression consisted of some very stressful activities detailed in the method and material section. Rats were allowed to navigate these activities over five weeks, after which they were tested for depression by their affinity to sucrose. Those rats that showed depressive behaviors were allowed to share a space with healthy ones for a further five weeks in a 1 : 2 ratio. For confirmation of results, we run sucrose test, open field test, and forced swim test at the end of cohabitation.

We showed in our experiment how healthy rats became infected after spending a considerable amount of time caged with depressed rats. Likewise, infected rats had a noticeable positive effect on the depressed rats. Given the unusable nature of rats post-trauma after the use of the forced swim test, more in-depth studies may be required for further validation of this procedure.

Key words: Infectious depression, rodents, cohabitation sucrose test, open field test, forced-swim test.

Introduction

Recent publications have proven the ease with which individuals can transfer mental diseases others (Hill et al., 2010). The behavior and degree of interaction of the sick predominantly determine the way in which they spread the illness. It is the rapport between sick and healthy individuals that ultimately defines how people acquire this emotional infection. The time needed for depression to fully kick in depends on the intensity and frequency of the relationship, as well as on the resilience of the healthy individuals (Fowler & Christais, 2008).

Given the gravity of infectious depression, past results have primarily dwelt on the negative side of the equation, revealing the enormity of future impact that extends to the infection of all who are a part of the depressed's life (Joiner, 1994; Siebert, 2004; Joiner, 2006; Bastiampillai et al., 2013). Personal frailties and economic problems are partial reasons for undesirable inclinations to infectious depression studies. An investigation

found fatalities to reach 17.1% in the US (Rosenquist et al., 2011), while other studies have reported the nondiscriminatory nature of the disease that is known to ravage people and places with no consideration of gender, age, and status, often leaving them in poor health (Lenze et al., 2001; Creed et al., 2002; Gaynes et al., 2002; Dunlop et al., 2005; Soboci et al., 2007; Saarni et al., 2007). Disabilities that sometimes involve suicides are also eventualities of depression, with numbers of deaths reported at 850,000 a year (Lang & Borgwardt, 2013). Economically, the ability to work is lost with depression and expenses often skyrocket with treatment (Wang et al., 2006). Not only does the disease deprive patients of the aptitude to work, but it also massively reduces the general workforce because those who care for the sick can also not fulfill their other obligations.

In the fight against depression, only about 60–80% of those to whom antidepressants are available often report getting better, with a majority, especially in less developed areas, not even able to lay their hands on the prescription drugs. Some who receive treatment but do not heal, suffer side effects and some follow instructions poorly, despite the sometimes undesirable outcomes and large expenses (Keller et al., 2002; Pirraglia et al., 2004).

For the first time, we are putting together a guide for evaluating infectious depression and are presenting a double-edged outcome according to our findings, with the aim that further studies shed more light into a grim phase of this ever-dangerous disease. The methods involved in inducing depression are stress-related and may, with time and more discovery, not be ideal for experiments that intend to use the rats for further evaluation. Given that we set out mostly to understand the mechanism with which this disease acts and how to prevent, handle and treat patients more efficiently, we considered the test a success (Boyko et al., 2015).

Materials and Methods

We carried out our tests following the recommended guidelines of the Helsinki and Tokyo declarations and according to those for the ‘Use of Experimental Animals of the European Community.’ The Animal Care Committee of the Ben-Gurion University of the Negev also approved of our investigations.

We used pathology-free Sprague-Dawley rats that weighed in the range 300 to 350 g (Harlan Laboratories, Israel). We housed three rats in each case in a 50–50 day and night cycles, with unlimited chow and water and allowed for adaptation over two weeks. We then tested the rats for any signs of depression with the sucrose preference test. Finding that none of them showed depressive symptoms, we proceeded to separate the rats into three groups: 30 for control, 30 for infection, and 60 for depression.

Inducing depression in rats (Zeldets et al., 2018)

To produce depressive behaviors in the group of 60 rats, we subjected them to any two of some enduring activities over five weeks, one at day and one at night (Willner, 2005). We used the following chronic exercises:

- overstuffing cages with rats (six rats in one cage) for 18 hours;
- angling their cages at 45 min for 3 hours;
- depriving rats of food for 18 hours;
- depriving rats of water for 18 hours and then exposing them to empty bottles for an hour;
- wetting their bedding with 300 ml of water for 8 hours;

- exposing rats to non-stop lighting for 24 hours and then to reversed light and dark cycles for 12 hours, two times a week;
 - placing rats in a hot area (40 °C) for 5 minutes at night.
- Following induction, we confirmed depression by rerunning the sucrose preference test.

Generating infection in healthy rats (Zeldets et al., 2018)

To create a depression in healthy rats, we housed two depressed rats with one healthy rat in each cage for five weeks, forming an experimental cohort of 30 pens. We let the rats have free access to food and water for the entirety of the cohabitation. In the end, we performed sucrose preference, open field, and forced-swim tests to validate our hypothesis.

Testing for preference to sucrose (Boyko et al., 2013a)

We carried this procedure out in the dark cycle. To test for rats' preference to sucrose, we first habituated rats to the taste of glucose individually with 100 ml of 1% sucrose solution administered via a bottle for 24 hours. After the habituation period, we starved the rats of food and water for 12 hours. Next, we gave each rat 100 ml each of sucrose and water via the similar bottles, for 4 hours. At the end of the 4 hours, we recorded the amount of sucrose and water consumed (in ml) and calculated the rats' preference for sucrose using an affinity equation:

$$SP = \frac{\text{amount of sucrose consumed (ml)}}{\text{amount of sucrose consumed (ml)} + \text{amount of water consumed (ml)}}$$

Testing for open field parameters

The open field test is often used in the assessment of the exploratory, locomotive, and nervous instincts of laboratory animals (Boyko et al., 2013b; Slattery & Cryan, 2012). Here, we used it to analyze depression, as has been done before (Kalueff & Tuohimaa, 2004). The principle of this test lies in evaluating two different parameters. Will the rats venture for novelty or will they wilt away in fear of the lights shone in the center of the box? In anxiety, rats prefer staying put, a condition described as thigmotaxis. We used a black lusterless acrylic box, 120 cm by 60 cm by 60 cm, separated into 25% central space and 75% outer space. We ran the test during the dark cycle for 5 minutes, recording the event with a video camera placed 200 cm overhead the box (Boyko et al., 2013b; Slattery & Cryan, 2012). Before putting each animal in the box, we cleaned the case with 5% alcohol. Following the test, we analyzed the distanced covered, center stage velocity, center stage time.

Forced-swim test

We evaluated the ability of rats to persist with escaping confinement in a tight water space or the vulnerability to give up the fight at some stage and only protect themselves from drowning, as stipulated by the principle of the test (Boyko et al., 2013a; Slattery & Cryan, 2012). We examined the animals in the dark phase, first habituating the rats with swimming at room temperature in a glass cylinder 100 cm long, 40 cm wide, and 40 cm deep for 15 minutes. The next day after acclimatization, we recorded 5 minutes videos of the rats swimming in the same conditions as the habituation test and analyzed the foot-ages for stasis, ascension, and defecation.

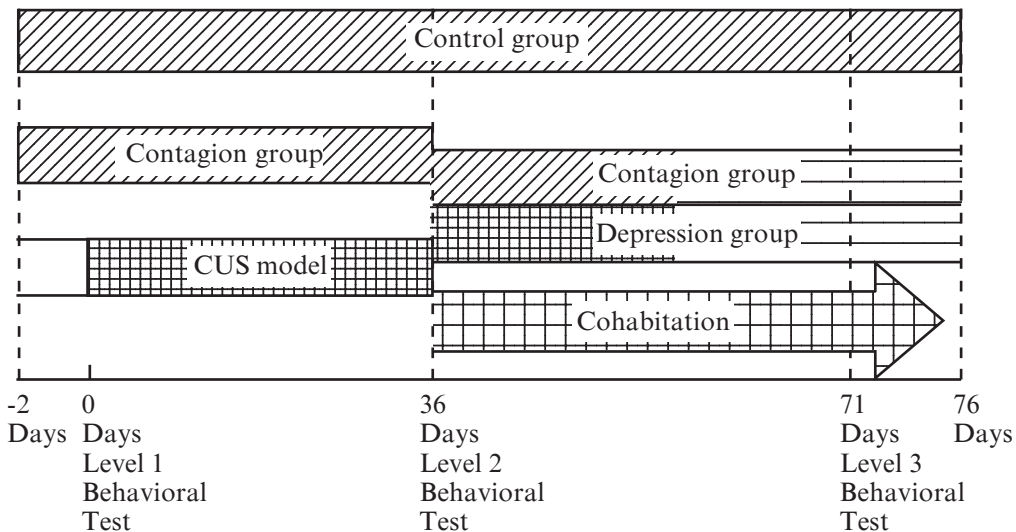


Fig. 1. The experimental scheme (Zeldets et al., 2018). A timeline of the experimental protocol: level 1 — Behavioral Test: Sucrose Preference Test; level 2 — Behavioral Test: Sucrose Preference Test; level 3 — Behavioral Test: Sucrose Preference Test, Open Field Test, Forced Swim Test

Results

Sucrose preference

Results obtained from our experiment confirmed the hypothesis of infectious depression after we found depressive symptoms in healthy rats post-cohabitation with depressed rats. In control rats, the preference for sucrose after five weeks was as high as $(101 \pm 7)\%$ compared to $(65.0 \pm 2.8)\%$, $p < 0.001$ in depressed rats (fig. 2). In 10 weeks, preference for sucrose in control rats was $(95.0 \pm 3.4)\%$ compared to $(72.0 \pm 3.3)\%$, $p < 0.001$ in depressed rats, and $(76.0 \pm 4.7)\%$, $p < 0.001$ in the infected rats after five weeks of living together with depressed rats (fig. 2).

Open field test

Significant differences between values from control experiments and the experimental groups of depression and infectious depression also served to confirm vague premonitions of cohabitation between depressed and healthy individuals. Rats in both experimental groups hardly traveled far from their starting points (depressed rats: $(59.6 \pm 5.7)\%$, $p < 0.01$ and depression infected rats: $(68.1 \pm 6.5)\%$, $p < 0.05$, fig. 3, a) compared to control group rats ($(100 \pm 13)\%$, fig. 3, a). Rats from the experimen-

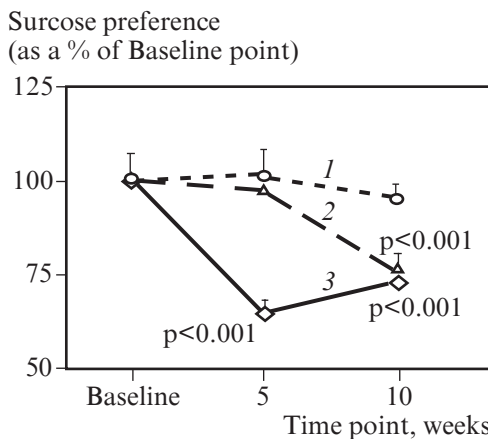


Fig. 2. Test for sucrose preference (Zeldets et al., 2018). We used the one-way ANOVA and the Bonferroni's post hoc test for statistical analysis. Data shown as baseline percentages, conveyed as mean \pm SEM: 1 — control; 2 — depression contagion; 3 — depression

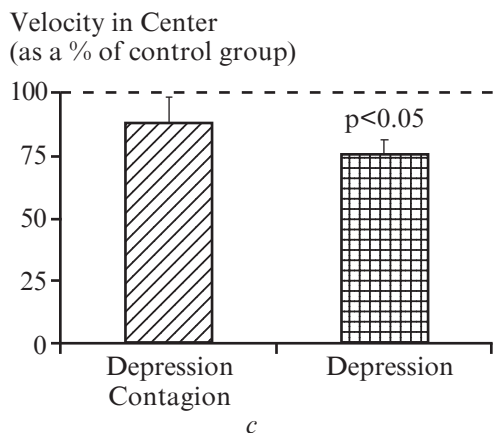
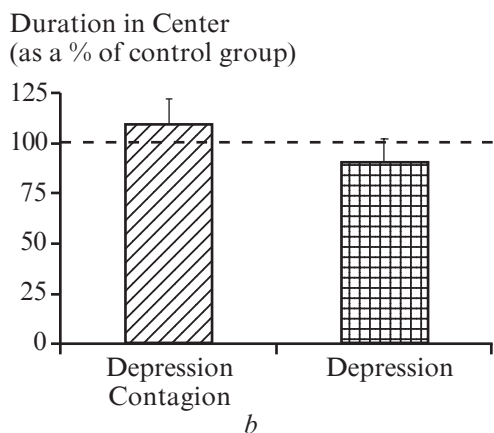
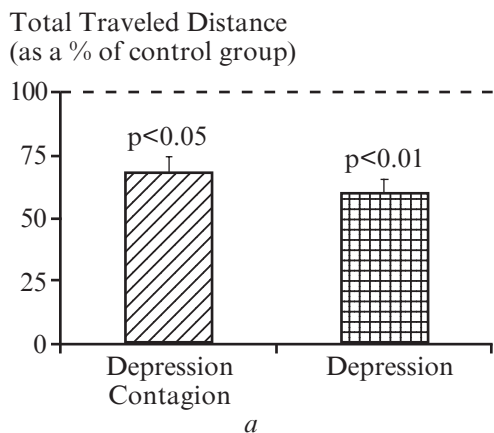


Fig. 3. Test for open field parameters (Zeldets et al., 2018). We used the Kruskal–Wallis and the Mann–Whitney tests in investigating all three settings. Data shown as baseline percentages, conveyed as mean \pm SEM

tal groups also had diminished mean velocities, but only significant in depressed rats (depressed rats: $75.4 \pm 6.0\%$, $p < 0.05$ and depression-infected rats: $88.0 \pm 5.6\%$, $p < 0.005$, fig. 3, c). There was barely any considerable variation in the amount of time spent in the center of the field (fig. 3, b).

Forced-swim test

The inability of the rats in the depression and infectious depression group to keep fighting for escape over an extended period all but confirmed the depressive nature of the rats when compared to control group rats. Both experimental groups of rats showed prolonged immobility after the test, but any significance was registered only in the depression group (depression: $151.0 \pm 3.3\%$, $p < 0.01$ and infectious depression: $107.0 \pm 6.7\%$, fig. 4, a). These two groups showed limited climbing capabilities that massively varied from that of control group rats (depression: $46.0 \pm 5.5\%$, $p < 0.01$, infectious depression: $64.0 \pm 5.4\%$, $p < 0.01$, fig. 4, b). We also collected significant amounts of feces from the experimental groups (depression: $278 \pm 32\%$, $p < 0.01$ and infectious depression: $131 \pm 37\%$, $p < 0.01$, fig. 4, c) compared to less defecation in control rats ($100.0 \pm 22.5\%$, $p < 0.01$, fig. 4, c). With *Post hoc* analysis, we found no remarkable difference between rats in the infectious depression and controls groups. However, the difference between the depression and the control groups was enormous ($p < 0.01$, fig. 4, c).

Discussion

Results obtained from all three of our tests reported the negative impact depressed rats had on healthy rats after five weeks cohabitation. This procedure, as well as confirming our hypothesis, was also the first of its kind established to evaluate depression in animal models. The confirmation that depressed rats negatively affect healthy rats was in agreement with an earlier depiction of shared emotions between

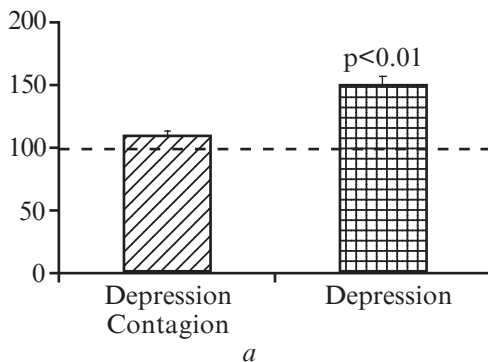
healthy and depressed pigs (Reimert et al., 2013).

Despite being talked about so frequently, the aftermath of depression is becoming scarily gigantic, claiming more casualties more than ever before with every passing day. The complexity with which humans interact does not render much help in dealing with depression and its influences systematically. So, an eventual comprehension of the mechanisms involved in animal depression could help us find a way of tackling human depression mechanisms, the ultimate goal being to establish a therapeutic response.

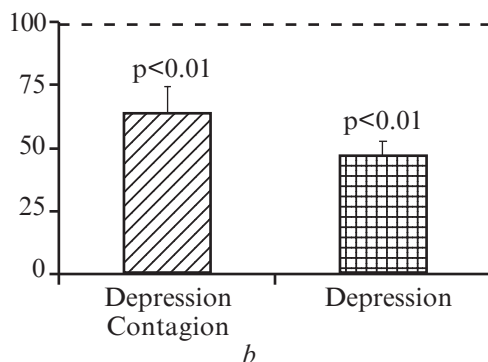
With limited pragmatism, we would hardly know the exact mechanism of infectious depression, but we could venture to advance cognizant and incognizant machinery as hypothetical happenings, with the incognizant action manifested by way of healthy rats' mimicry of depressed rats (Hatfield et al., 1994). The neuronal system and facial expressions are the most likely copied of the mechanisms (Ocampo & Kritikos, 2011), while communication would most likely define the conscious transfer of depression. A typical example of communication is co-rumination (Van Zalk et al., 2010).

Even though we established depression, there is an opposite effect on the other side of the experiment that is hardly ever given any attention, the positive impact. As observed in our findings, depressed rats became less depressed after spending five weeks cohabiting with healthy rats. Joiner (1994) examined college students and found that students infected their depressed counterparts with positive moods. The discovery revealed decreasing depressive feelings over a specified period. Consequently, as much as depressed individuals negatively impact the lives of those in their surroundings, healthy individuals offer the opposite effect on depressed patients. That healthy people are a form of medication is a massive boost to psychiatrists.

Immobility
(as a % of control group)



Climbing
(as a % of control group)



Defecation
(as a % of control group)

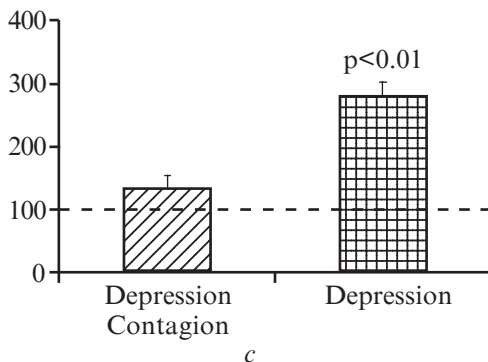


Fig. 4. Test for forced-swim parameters (Zeldets et al., 2018). We used the one-way ANOVA test for statistical analysis. Data shown as baseline percentages, conveyed as mean \pm SEM

Before we ran our test, we were unable to find any prior experimental models for evaluating depression in animals. This model makes our procedure the pioneer, and although it produced staggering results, it is not without its limitations. For all the significant differences shown between control rats and experimental groups, there are some undesired effects of our method. The inability to procure further testing with animals already subjected to forced-swim tests ranks as the most pertinent of concerns. Also, the lack of any domineering differences between the intake of water and glucose among the control and experimental groups means our protocol requires refinement. These results are not indicative of a profoundly depressed state in investigational groups. Nonetheless, it gives the world of investigative science a base for preliminary evaluation of depression and infectious depression in animals.

Acknowledgment

We would like to thank Dr. R. Bilyar, Resident at the Urology Department of the Soroka Medical Center, for immensely helping us in the laboratory and for his constructive analyses of our videos. Many thanks also to Shira Ovadia, Director of Animal Resources Unit, to A. Alir and all the staff at the Critical Care Unit, Soroka Medical Center for their tremendous support and supportive consultations.

Ключові слова: інфекційна депресія, гризуни, аналіз на афінність із сахарозою, тест із відкритим простором, тест із примусовим плаванням.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bastiampillai T., Allison S., Chan S. Is depression contagious? The importance of social networks and the implications of contagion theory *Aust N Z J Psychiatry*. 2013. Vol. 47, № 4. P. 299–303.
2. Establishment of an animal model of depression contagion / M. Boyko et al. *Behavioural Brain Research*. 2015. Vol. 281. P. 358–363.
3. The influence of aging on poststroke depression using a rat model via middle cerebral artery occlusion / M. Boyko et al. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2013. Vol. 13, № 4. P. 847–859.
4. The neuro-behavioral profile in rats after subarachnoid hemorrhage / M. Boyko et al. *Brain Res*. 2013. Vol. 1491. P. 109–116.
5. Depression, and anxiety impair health-related quality of life and are associated with increased costs in general medical inpatients / F. Creed et al. *Psychosomatics*. 2002. Vol. 43, № 4. P. 302–309.
6. Incidence of disability among preretirement adults: the impact of depression / D. D. Dunlop et al. *Am J Public Health*. 2005. Vol. 95, № 11. P. 2003–2008.
7. Fowler J. H., Christakis N. A. Dynamic spread of happiness in a large social network: longitudinal analysis over 20 years in the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2008. Vol. 337. P. 23–38.
8. Depression and health-related quality of life / B. N. Gaynes et al. *J Nerv Ment Dis*. 2002. Vol. 190, № 12. P. 799–806.
9. Hatfield E., Cacioppo J. T., Rapson R. L. Emotional contagion. Vol. VII. Cambridge: Cambridge University Press, 1994. 240 p.
10. Emotions as infectious diseases in a large social network: the SISa model / A. L. Hill et al. *Proc Biol Sci R Soc*. 2010. Vol. 1701, № 277. P. 3827–3835.
11. Joiner Jr T. E. Contagious depression: existence, specificity to depressed symptoms, and the role of reassurance seeking. *J Pers Soc Psychol*. 1994. Vol. 67, № 2. P. 287–296.
12. Joiner Jr T. E., Katz J. Contagion of depressive symptoms and mood: meta-analytic review and explanations from cognitive, behavioral, and interpersonal viewpoints. *Clin Psychol: Sci Pract*. Vol. 6, № 2. P. 149–164.

13. Kalueff A. V., Tuohimaa P. Experimental Modeling of anxiety and depression. *Acta Neurol Exp*. 2004. Vol. 64. P. 439–448.
14. Optimizing outcomes in depression: focus on antidepressant compliance / M. B. Keller et al. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002. Vol. 17, № 6. P. 265–271.
15. Lang U. E., Borgwardt S. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies *Cell Physiol Biochem: Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*. 2013. Vol. 31, № 6. P. 761–777.
16. The association of late-life depression and anxiety with physical disability: a review of the literature and prospectus for future research / E. J. Lenze et al. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001. Vol. 9, № 2. P. 113–135.
17. Ocampo B., Kritikos A. Interpreting actions: the goal behind mirror neuron function. *Brain Res Rev*. 2011. Vol. 67, Iss. 1/2. P. 260–267.
18. Cost-utility analysis studies of depression management: a systematic review / P. A. Pirraglia et al. *Am J Psychiatry*. 2004. Vol. 161, № 12. P. 2155–2162.
19. Indicators of positive and negative emotions and emotional contagion in pigs / I. Reiment et al. *Physiol Behav*. 2013. Vol. 109, № 17. P. 42–50.
20. Rosenquist J. N., Fowler J. H., Christakis N. A. Social network determinants of depression. *Mol Psychiatry*. 2001. Vol. 16, № 3. P. 273–281.
21. Impact of psychiatric disorders on health-related quality of life: general population survey / S. I. Saarni et al. *Br J Psychiatry*. 2007. Vol. 190. P. 326–332.
22. Siebert D. C. Depression in North Carolina social workers: implications for practice and research. *Social Work Res*. 2004. Vol. 28. P. 30–40.
23. Slattery D. A., Cryan J. F. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nature Protocols*. 2012. Vol. 7. P. 1009–1014.
24. Health related quality of life measured with EQ-5D in patients treated for depression in primary care / P. Sobocki et al. *Value Health*. 2007. Vol. 10, № 2. P. 153–160.
25. Peer contagion and adolescent depression: the role of failure anticipation / M. H. Van Zalk et al. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2010. Vol. 39, № 6. P. 837–848.
26. The costs and benefits of enhanced depression care to employers / P. S. Wang et al. *Arch Gen Psychiatry*. 2006. Vol. 63, № 12. P. 1345–1353.
27. Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural, neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*. 2005. Vol. 52, № 2. P. 90–110.
28. Enhanced antidepressant-like effects of electroacupuncture combined with citalopram in a rat model of depression / J. Yang et al. *Evid Based Complement Altern Med*. 2013. doi: 10.1155/2013/107380.
29. New Method for Inducing a Depression-Like Behavior in Rats / V. Zeldetz et al. *J. Vis. Exp*. 2018. Vol. 132. P. 571–579. doi: 10.3791/57137.

REFERENCES

1. Bastiampillai T., Allison S., Chan S. Is depression contagious? The importance of social networks and the implications of contagion theory. *Aust N Z J Psychiatry*, 2013, vol. 47, no. 4, pp. 299-303.
2. Boyko M. et al. Establishment of an animal model of depression contagion. *Behavioural Brain Research*, 2015, vol. 281, pp. 358-363.
3. Boyko M. et al. The influence of aging on poststroke depression using a rat model via middle cerebral artery occlusion. *Cogn Affect Behav Neurosci.*, 2013, vol. 13, no. 4, pp. 847-859.

4. Boyko M. et al. The neuro-behavioral profile in rats after subarachnoid hemorrhage. *Brain Res.*, 2013, vol. 1491, pp. 109-116.
5. Creed F., Morgan R., Fiddler M., Marshall S., Guthrie E., House A. Depression, and anxiety impair health-related quality of life and are associated with increased costs in general medical inpatients. *Psychosomatics.*, 2002, vol. 43, no. 4, pp. 302-309.
6. Dunlop D.D., Manheim L.M., Song J., Lyons J.S., Chang R.W. Incidence of disability among preretirement adults: the impact of depression. *Am J Public Health.*, 2005, vol. 95, no. 11, pp. 2003-2008.
7. Fowler J.H., Christakis N.A. Dynamic spread of happiness in a large social network: longitudinal analysis over 20 years in the Framingham Heart Study. *BMJ.*, 2008, vol. 337, pp. 23-38.
8. Gaynes B.N., Burns B.J., Tweed D.L., Erickson P. Depression and health-related quality of life. *J Nerv Ment Dis.*, 2002, vol. 190, no. 12, pp. 799-806.
9. Hatfield E., Cacioppo J.T., Rapson R.L. Emotional contagion. Vol. VII. Cambridge, Cambridge University Press, 1994. 240 p.
10. Hill A.L., Rand D.G., Nowak M.A., Christakis N.A. Emotions as infectious diseases in a large social network: the SISa model. *Proc Biol Sci R Soc.*, 2010, vol. 1701, no. 277, pp. 3827-3835.
11. Joiner Jr T.E. Contagious depression: existence, specificity to depressed symptoms, and the role of reassurance seeking. *J Pers Soc Psychol.*, 1994, vol. 67, no. 2, pp. 287-296.
12. Joiner Jr T.E., Katz J. Contagion of depressive symptoms and mood: meta-analytic review and explanations from cognitive, behavioral, and interpersonal viewpoints. *Clin Psychol: Sci Pract.*, vol. 6, no. 2, pp. 149-164.
13. Kalueff A.V., Tuohimaa P. Experimental Modeling of anxiety and depression. *Acta Neurobiol Exp.*, 2004, vol. 64, pp. 439-448.
14. Keller M.B., Hirschfeld R.M., Demyttenaere K., Baldwin D.S. Optimizing outcomes in depression: focus on antidepressant compliance. *Int Clin Psychopharmacol.*, 2002, vol. 17, no. 6, pp. 265-271.
15. Lang U.E., Borgwardt S. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies. *Cell Physiol Biochem: Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol.*, 2013, vol. 31, no. 6, pp. 761-777.
16. Lenze E.J. et al. The association of late-life depression and anxiety with physical disability: a review of the literature and prospectus for future research. *Am J Geriatr Psychiatry.*, 2001, vol. 9, no. 2, pp. 113-135.
17. Ocampo B., Kritikos A. Interpreting actions: the goal behind mirror neuron function. *Brain Res Rev.*, 2011, vol. 67, iss.1/2, pp. 260-267.
18. Pirraglia P.A., Rosen A.B., Hermann R.C., Olchanski N.V., Neumann P. Cost-utility analysis studies of depression management: a systematic review. *Am J Psychiatry.*, 2004, vol. 161, no. 12, pp. 2155-2162.
19. Reimert I., Bolhuis J.E., Kemp B., Rodenburg T.B. Indicators of positive and negative emotions and emotional contagion in pigs. *Physiol Behav.*, 2013, vol. 109, no. 17, pp. 42-50.
20. Rosenquist J.N., Fowler J.H., Christakis N.A. Social network determinants of depression. *Mol Psychiatry.*, 2001, vol. 16, no. 3, pp. 273-281.
21. Saarni S.I. et al. Impact of psychiatric disorders on health-related quality of life: general population survey. *Br J Psychiatry.*, 2007, vol. 190, pp. 326-332.
22. Siebert D.C. Depression in North Carolina social workers: implications for practice and research. *Social Work Res.*, 2004, vol. 28, pp. 30-40.
23. Slattery D.A., Cryan J.F. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nature Protocols.*, 2012, vol. 7, pp. 1009-1014.

24. Sobocki P. et al. Health related quality of life measured with EQ-5D in patients treated for depression in primary care. *Value Health*, 2007, vol. 10, no. 2, pp. 153-160.
25. Van Zalk M.H., Kerr M., Branje S.J., Stattin H., Meeus W.H. Peer contagion and adolescent depression: the role of failure anticipation. *J Clin Child Adolesc Psychol.*, 2010, vol. 39, no. 6, pp. 837-848.
26. Wang P.S. et al. The costs and benefits of enhanced depression care to employers. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, vol. 63, no. 12, pp. 1345-1353.
27. Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural, neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*, 2005, vol. 52, no. 2, pp. 90-110.
28. Yang J. et al. Enhanced antidepressant-like effects of electroacupuncture combined with citalopram in a rat model of depression. *Evid Based Complement Altern Med*, 2013. doi: 10.1155/2013/107380.
29. Zeldetz V., Natanel D., Boyko M., Zlotnik A., Shiyntum H.N., Grinshpun J., Frank D., Kuts R., Brotfain E., Peiser J. A New Method for Inducing a Depression-Like Behavior in Rats. *J. Vis. Exp.*, 2018, vol. 132, pp. 571-579. doi:10.3791/57137.

Submitted 6.09.2018

Reviewer prof. A. S. Vladyka, date of review 6.09.2018

UDC 616-006.04-089.163-06:616.12-008.318-084

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.2

I. Feghiu, R. Baltaga, T. Tăzlăvan, S. Şandru

CHANGES OF VEGETATIVE HEART TONUS AFTER INDUCTION OF GENERAL ANESTHESIA WITH MIDAZOLAM AND FENTANYL

*Department of Anesthesiology and Intensive Care No 1 "Valeriu Ghereg",
State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemiţanu",
Chişinău, Republic of Moldova*

УДК 616-006.04-089.163-06:616.12-008.318-084

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.2

Ю. Фегю, Р. Балтага, Т. Тэзлэван, С. Шандру

ИЗМЕНЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИНДУКЦИИ АНЕСТЕЗИИ МИДАЗОЛАМОМ И ФЕНТАНИЛОМ

Актуальность темы. Проведение индукции анестезии мидазоламом в сочетании с фентанилом часто приводит к гемодинамическим нарушениям, которые могут быть вызваны изменениями вегетативной регуляции деятельности сердца. В настоящее время отсутствуют исследования, посвященные изучению влияния индукции анестезии мидазоламом и фентанилом на вегетативную регуляцию сердечной деятельности.

Целью данного исследования было установление изменений вегетативной регуляции ритма сердца при индукции анестезии с использованием фентанила и мидазолама.

Материалы и методы. Было проведено проспективное рандомизированное исследование, одобренное этическим комитетом Государственного университета медицины и фармации имени Николая Тестемицану. Все участники дали

© I. Feghiu, R. Baltaga, T. Tăzlăvan, S. Şandru, 2018

письменное информированное согласие. Нами было обследовано 47 больных с риском по ASA I–II, которым планировались хирургические вмешательства. Анализ вариабельности сердечного ритма и изменений вегетативной регуляции сердечной деятельности проводили, основываясь на мониторинговании ЭКГ по Холтеру в исходном состоянии, после премедикации фентанилом, а также после индукции анестезии мидазоламом и фентанилом.

Результаты исследования. После проведения премедикации фентанилом в дозе 1,0 мкг/кг не наблюдали значительных изменений показателей вариабельности сердечного ритма и вегетативной регуляции сердечного ритма. Однако после проведения индукции мидазоламом (0,2–0,3 мг/кг) в сочетании с фентанилом (1,5 мкг/кг) наблюдали значительное снижение показателей вариабельности сердечного ритма. LFun (показатель активности симпатического звена вегетативной регуляции сердечного ритма) уменьшился на 24,2 % (с 69,1 (95 % ДИ 65,9–72,3) до 52,4 (95 % ДИ 62,9–70,0), $p=0,14$), а HFun (показатель активности парасимпатического отдела вегетативной регуляции сердечного ритма) достоверно увеличился на 34,9 % (с 30,9 (95 % ДИ 27,6–34,1) до 47,5 (95 % ДИ 30,4–57,4), $p=0,01$). Отношение LFun/HFun после индукции уменьшилось до 1,1 (95 % ДИ 0,6–1,8, $p=0,02$), что свидетельствует о повышении активности парасимпатической нервной системы.

Выводы. Проведение премедикации фентанилом в дозе 1,0 мкг/кг не приводит к существенным изменениям вегетативной регуляции сердечного ритма. Проведение индукции анестезии мидазоламом (0,2–0,3 мг/кг) в сочетании с фентанилом (1,5 мкг/кг) сопровождается значительным снижением вариабельности сердечного ритма и повышением тонуса парасимпатической нервной системы.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, симпатическая и парасимпатическая регуляции сердечного ритма.

UDC 616-006.04-089.163-06:616.12-008.318-084

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.2

I. Feighiu, R. Baltaga, T. Tăzlăvan, S. Şandru

CHANGES OF VEGETATIVE HEART TONUS AFTER INDUCTION OF GENERAL ANESTHESIA WITH MIDAZOLAM AND FENTANYL

Background. Administration of midazolam and fentanyl for induction of general anesthesia is often associated with cardiovascular instability. This effect can be caused by changes in the cardiac vegetative tonus induced by the drugs. There are no studies which analyzed the changes in vegetative heart tonus during induction of general anesthesia with midazolam and fentanyl.

The aim of the study was to establish the changes of vegetative heart tonus in induction of general anesthesia with fentanyl and midazolam.

Materials and methods. There was performed a randomized prospective study which was approved by the Ethic Committee. Written informed consent was signed by all patients. The study group involved 47 patients scheduled for surgical intervention ASA I–II. The analysis of heart rate variability and the changes in cardiac vegetative tonus was performed with Holter ECG in baseline, after premedication with fentanyl solution and after induction of general anesthesia with midazolam and fentanyl.

Results of the research. After administration of fentanyl in doses of 1.0 mkg/kg for premedication there were not significant changes of heart rate variability and vegetative heart tonus. Administration of midazolam 0.2–0.3 mg/kg combined with fentanyl 1.5 mkg/kg for induction of general anesthesia leads to significant changes of HRV. There was a significant reduction of heart rate variability. The LFun (marker of sympathetic heart tonus) reduced by 24.2% (69.1 (95% CI 65.9–72.3) vs

52.4 (95% CI 62.9–70.0) ($p=0.14$), meantime the HFun (marker of parasympathetic cardiac tonus) enhanced by 34.9% (30.9 (95% CI 27.6–34.1) vs 47.5 (95% CI 30.4–57.4) ($p=0.01$). After administration of midazolam and fentanyl for induction of general anesthesia the LFun/HFun ratio was 1.1 (95% CI 0.6–1.8) ($p=0.02$), signaling the enhanced parasympathetic heart tonus.

Conclusions. Administration of fentanyl solution in doses 1.0 mkg/kg for premedication is not associated with semnificative changes of vegetative tonus of the heart. Administration of midazolam 0.2–0.3 mg/kg in combination with fentanyl 1.5 mkg/kg for induction of general anesthesia leads to significant decrease of heart rate variability and enhanced parasympathetic cardiac tonus.

Key words: heart rate variability, sympathetic heart tonus, parasympathetic heart tonus.

Introduction

Midazolam is a hypnotic agent used for sedation as well as for induction of general anesthesia, and its intravenous administration is frequently associated with blood pressure and heart rate changes. Midazolam acts via GABAA receptors which have an important role in regulation of vegetative nervous system [1; 2]. Fentanyl is an opioid used in combination with other hypnotic agents for induction of general anesthesia.

The sympathetic and parasympathetic influences on the sinus node in the heart are manifested by cyclic changes of the RR interval on the ECG, a phenomenon known as heart rate variability (HRV). HRV is a widely used method to asses changes in vegetative tonus of the heart in different medical fields [3–5]. In anesthesia and intensive care, HRV was used for assessment of changes in cardiac heart vegetative tonus during spinal and epidural anesthesia, during endotracheal intubation, inhalational anesthesia, pain assessment [6; 7]. Some recent studies have demonstrated the efficacy of HRV analysis for risk assessment of cardiovascular (hemodynamic) instability during induction of anesthesia in abdominal surgery or spinal anesthesia for caesarian section [8–10].

In most of the studies that used HRV for interpretation of changes in the vegetative tonus, midazolam was used for sedation.

This study tested the hypothesis that the induction of general anesthesia with midazolam and fentanyl reduces the cardiac sympathetic vegetative tonus and enhances the cardiac parasympathetic tonus. The study hypothesis started from the clinical observation that the combination of midazolam and fentanyl for induction of anesthesia frequently is associated with development of arterial hypotension and sinus bradycardia.

Materials and methods

We performed a prospective randomized study to evaluate the changes of vegetative heart tonus after induction of general anesthesia with fentanyl and midazolam. The protocol of study was approved by the Ethic Committee of the State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemițanu”, Chișinău.

Between March 2017 and September 2017, ASA physical status I–II patients scheduled for elective surgical procedures aged under 60 years (to exclude age-related changes of HRV), and with normal sinus rhythm on ECG were enrolled in the study. We obtained an informed consent from all participants in the study. Patients with diseases that could interfere with vegetative heart tonus (endocrine, neurological, cardiovascular diseases) were excluded from the study. Another exclusion criterion was the presence of more than 20% of artifacts on ECG trace.

We attached 10 electrodes on the chest and abdomen of the patients and connected them to Holter monitor (Holter TLC 5000, USA) within 25–30 minutes after admission

to surgical room. HRV parameters were analyzed at rest (baseline), after premedication with Fentanyl 1.0 mkg/kg and after induction of general anesthesia with midazolam 0.2–0.3 mg/kg and Fentanyl 1.5 mkg/kg. After administration of midazolam and fentanyl and development of bradypnea or apnea, the mask ventilation was initiated in order to ensure a frequency of ventilation of 14–16/min and a tidal volume 7–8 ml/kg, an important requirement for correct registration and analysis of HRV. During induction of general anesthesia, oxygen was delivered to ensure a SpO₂ above 95%.

HRV parameters and changes in sympathetic and parasympathetic vegetative heart tonus were analyzed by Holter computerized system. Parameters of HRV and their significance are presented in Table 1 and were interpreted according to the recommendations of the *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology* [14].

Statistical analysis of the results was done with the statistical program GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, San Diego, California, SUA). Values with parametric distribution were analyzed by t-pair and repeated measures ANOVA tests. Values with non-parametric distribution were analyzed by Wilcoxon and Friedman tests. Results are presented in form of average and 95% confidence interval (for parametric data) and median with interquartile range (IQR — for non-parametric data). Value of p<0.05 was considered statistically significant. The number of patients involved in the study group was determined in order to ensure a study power of 80%, α -error of 5% at a detectable difference of heart tonus between stages of at least 0.5. As well, there was considered a proportion of 10% of patients that couldn't be involved in final analysis for different reasons.

Results and discussions

The study group consisted of 47 patients (27 females and 20 males), aged (38.0±12.0) years. The mean body mass index was (24.5±3.3) kg/m² (it ranged between 16.7 and 29.7 kg/m²). Patients were scheduled for different types of surgery: 18 (38.3%) patients for laparoscopic cholecystectomy, 12 (25.5%) patients — for discectomy, 9 (19.1%)

Table 1

HRV parameters measured in frequency domain and their significance

Parameters of HRV	Spectral frequency, Hz	Significance	Normal values
TP — Total Power (ms ²)	0.1–0.4	All vegetative influences on the heart (sympathetic, parasympathetic, influences from chemoreceptors and baroreceptors)	3466.0±1018.0
Spectral power of normalized low frequency power (LFun)	—	Sympathetic and baroreceptor influences on the heart	54.0±4.0
Spectral power of normalized high frequency power (HFun)	—	Parasympathetic influences on the heart	29.0±3.0
LFun/HFun ratio	—	Sympathetic–parasympathetic balance of the heart	1.5–2.0

Changes of HRV parameters in different stages of induction of general anesthesia with midazolam and fentanyl

HRV parameters	Baseline (T1)	After premedication (T2)	After induction (T3)	p
TP*, ms ²	924.2 (404.2–1913.0)	829.1 (438.5–2395.0)	209.1 (68.8–566.9)	0.0001
LFun	67.7 (62.9–72.5)	69.1 (65.9–72.3)	52.4 (42.9–70.0)	0.12
HFun	27.4 (21.4–37.0)	30.9 (27.6–34.1)	47.5 (30.4–57.4)	0.01
LFun/HFun	3.1 (2.4–3.8)	2.8 (2.2–3.4)	1.1 (0.6–1.8)	0.03

Note. * — statistical analysis was performed with repeated measures ANOVA and Friedman test. Values are presented as average and 95% confidence interval for parameters with parametric distribution and median with interquartile range (IQR), range for parameters with non-parametric distribution.

patients — for mandible osteosynthesis, 3 patients (6.4%) — for sinusotomy, 3 patients (6.3%) — for syaladenectomy, one patient (4.2%) — for rhinoplasty and one patient (4.2%) — for appendectomy.

The baseline values of HRV parameters (TP, LFun, HFun and LFun/HFun) are presented in the Table 2. It can be observed that the baseline value of LFun/HFun was $3,1 \pm 0,3$, indicating enhanced tonus of sympathetic nervous system.

After administration of fentanyl 1.0 mg/kg for premedication the spectral power of LFun and HFun increased while spectral power of TP and LFun/HFun ratio decreased. It is worth mention that the spectral power of HRV parameters after premedication was not significantly different from the baseline values (Fig. 1, Fig. 2).

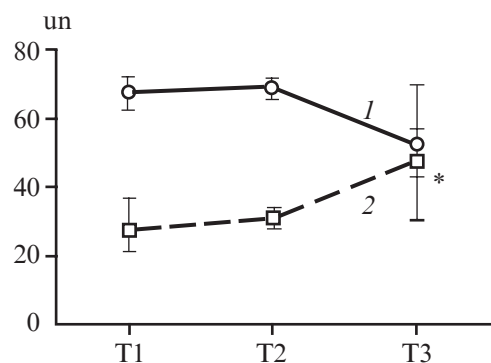


Fig. 1. Changes of spectral power of LFun and HFun in different stages of induction of general anesthesia with midazolam and fentanyl. Error bars represent 95% confidence interval: 1 — LFun; 2 — HFun; * — $p < 0,05$

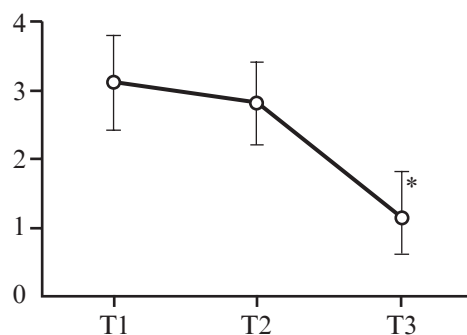


Fig. 2. Changes of LFun/HFun ratio in different stages of induction of general anesthesia with midazolam and fentanyl. Error bars represent the 95% confidence interval: * — $p < 0,05$

The spectral power of TP after administration of fentanyl decreased by 10.3%: 829.1 ms² (QR 438.5–2395.0 ms²) vs 924.2 ms² (QR 404.2–1913.0), p=0.16. The marker of sympathetic vegetative tonus LFun increased by 2.0%: 69.1 (95% CI 65.9–72.3) vs 67.7 (95% CI 62.9–72.5), p=0.4, and the most important parameter of parasympathetic heart tonus — HFun — increased by 11.3%: 30.9 (95% CI 27.6–34.1) vs 27.4 (95% CI 21.4–37.0), p=0.4. The ratio LFun/HFun decreased by 9.7%, but non-significantly: 2.8 (95% CI 2.2–3.4) vs 3.1 (95% CI 2.4–3.8), p=0.4. The value of ratio LFun/HFun after premedication was 2.8 which indicates increased cardiac sympathetic tonus (Fig. 2).

The most pronounced changes of HRV parameters were observed after induction of anesthesia. The spectral power of TP, LFun and the LFun/HFun ratio decreased while the spectral power of HFun increased (Table 2) as compared with those after premedication. The spectral power of TP decreased by 74.8% (209.8 ms² (QR 68.8–566.9 ms²) vs 829.1 ms² (QR 438.5–2395.0 ms²), p=0.03. The LFun decreased by 24.2%, but statistically non-significantly (52.4 (95% CI 62.9–70.0) vs 69.1 (95% CI 65.9–72.3 ms²), p=0.14. The spectral power of HFun increased by 34.9% (47.5 (95% CI 30.4–37.4) vs 30.9 (95% CI 27.6–34.1), p=0.01. As a result, the value of LFun/HFun ratio decreased by 60.7% (1.1 (95% CI 0.6–1.8) vs 2.8 (95% CI 2.2–3.4), p=0.02. The value of ratio LFun/HFun after induction was 1.1 which indicates enhanced cardiac parasympathetic tonus (Fig. 1, Fig. 2).

After induction of general anesthesia the structure of patient group in function of vegetative heart tonus has changed. If in baseline 48.9% of patients presented enhanced sympathetic tonus of the heart, 40.4% — enhanced parasympathetic tonus and 10.6% — normal vegetative tonus of the heart, after administration of fentanyl for premedication there was attested a reduction of proportion of patients with enhanced sympathetic cardiac tonus to 44.7% as well as a reduction of proportion of patients with enhanced parasympathetic heart tonus to 36.2%. At the same time, there was an increase in the proportion of patients with normal vegetative heart tonus to 19.1%. After administration of midazolam and fentanyl the proportion of patients with enhanced sympathetic heart tonus has reduced to 38.2%, as well as there was a reduction of the proportion of patients with normal vegetative heart tonus to 8.5%. There is worth mention the fact that in this stage was a remarkable increased proportion of patients with enhanced parasympathetic heart tonus, which represented more than half from the study group (53.1%) (Fig. 3).

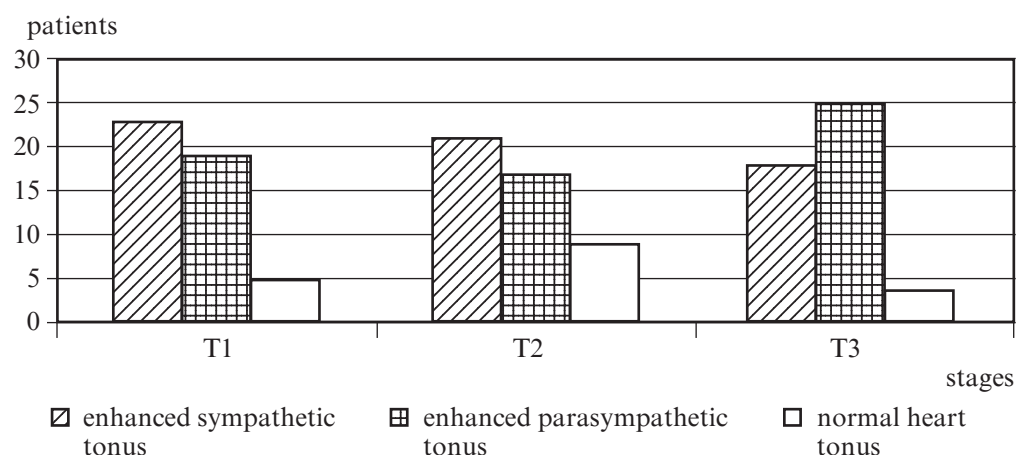


Fig. 3. Structure of the group in function of vegetative heart tonus in different stages of induction of general anesthesia with midazolam and fentanyl

Heart activity is controlled by influences of sympathetic and parasympathetic vegetative nervous system on the sinus node. These influences are manifested by cyclic changes of RR interval on ECG. The modern Holter devices are equipped with computerized system for analysis of HRV and can appreciate the changes in heart vegetative tonus. There is generally accepted that the LFun/HFun ratio represents the sympathetic-parasympathetic balance of the heart, the LFun represents the sympathetic and baroreceptors influences on the heart and the HFun represents the parasympathetic tonus of the heart [3–5].

There are several studies that estimated the effects of midazolam on the vegetative regulation of the heart using HRV analysis. But in most studies midazolam was used for sedation [1; 11–13]. The comparison of these results with ours is not reliable as we administered higher doses of midazolam (0.2–0.3 mg/kg) and it was administered in combination with fentanyl (1.5 mkg/kg). In a recent study Nishiyama T. (2018), demonstrated that administration of midazolam 0.06 mg/kg in combination with 0.5 mg of atropine reduced sympathetic tonus [1].

In another study performed by Tsugayasu R. (2010), sedation with midazolam 0.01 mg/kg decreased cardiac sympathetic tonus without significant effect on cardiac parasympathetic tonus [11]. Smith A. and col. [12] showed that premedication with midazolam 2.5 mg in combination with differential doses of fentanyl (50 mkg, 75 mkg, 100 mkg and 150 mkg) didn't change significantly the cardiac sympathetic and parasympathetic tonus, and a boost in sympathetic cardiac tonus was observed immediately before respiratory depression. The final conclusion was that midazolam for sedation in combination with fentanyl didn't change the sympathetic-parasympathetic balance of the heart and the enhanced cardiac sympathetic tonus mostly is caused by changes in respiratory pattern similar to sleep apnea. Contrary to this study, Dogan I. demonstrated that sedation with midazolam 0.05 mg/kg for transesophageal echocardiography significantly reduced cardiac sympathetic tonus and significantly increased parasympathetic tonus [13].

These results are different from our findings, as in our study the midazolam in combination with fentanyl enhanced the cardiac parasympathetic tonus without significant changes in the cardiac sympathetic tonus. In our study value of LFun/HFun after induction of general anesthesia with midazolam and fentanyl decreased to 1.1 which signifies an enhanced cardiac parasympathetic tonus. This decrease could be attributed to the effects of midazolam, as premedication with fentanyl didn't significantly change LFun/HFun ratio. Benzodiazepines can influence autonomic neuro-cardiac regulation, probably through their interaction with the GABAA receptor complex in the brain [2].

Conclusions

Premedication with fentanyl didn't change significantly the heart vegetative balance but induction of general anesthesia with midazolam and fentanyl enhanced cardiac parasympathetic tonus.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму, симпатична і парасимпатична регуляції серцевого ритму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Nishiyama T. Effects of premedication on heart rate variability at induction of anaesthesia: comparison between midazolam and hydroxyzine. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2018. Vol. 46. P. 229–232.

2. Novel positive allosteric modulators of GABA-A receptors with anesthetic activity / M. Mal-difassi et al. *Sci Rep.* 2016. Vol. 6, № 25943.

3. Anderson T. Heart rate variability: implications for perioperative anesthesia care. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017. Vol. 30, suppl. 6. P. 691–697.
4. HRV analysis: A free software for analyzing cardiac autonomic activity / V. Pichot et al. *Front Physiol*. 2016. Vol. 22, suppl. 7. P. 557.
5. Heart rate variability: a diagnostic and prognostic tool in anesthesia and intensive care / A. Mazzeo et al. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011. Vol. 55. P. 797–811.
6. Monitoring heart rate variability to assess experimentally induced pain using the analgesia nociception index / G. Jess et al. *Eur J Anaesthesiol*. 2016. Vol. 33. P. 118–125.
7. Omerbegović M. Short-term parameters of heart rate variability during balanced anaesthesia with administration of two different inhalation anaesthetics. *Med Arch*. 2014. Vol. 68, suppl. 4. P. 268–271.
8. Padley J., Ben-Menachem E. Low pre-operative heart rate variability and complexity are associated with hypotension after anesthesia induction in major abdominal surgery. *J Clin Monit Comput*. 2018. Vol. 32, suppl. 2. P. 245–252.
9. Role of heart-rate variability in preoperative assessment of physiological reserves in patients undergoing major abdominal surgery / P. Reimer et al. *Ther Clin Risk Manag*. 2017. Vol. 13. P. 1223–1231.
10. Prediction of hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean section by altered heart rate variability induced by postural change / K. Sakata et al. *Int J Obstet Anesth*. 2017. Vol. 29. P. 34–38.
11. Midazolam more effectively suppresses sympathetic activations and reduces stress feelings during mental arithmetic task than propofol / R. Tsugayasu et al. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010. Vol. 68, suppl. 3. P. 590–596.
12. Smith A., Owen H., Reynolds K. Can short-term heart rate variability be used to monitor fentanyl-midazolam induced changes in ANS preceding respiratory depression? *J Clin Monit Comput*. 2015. Vol. 29, suppl. 3. P. 393–405.
13. The effect of sedation during transoesophageal echocardiography on heart rate variability: a comparison of hypnotic sedation with medical sedation / Y. Dogan et al. *Kardiol Pol*. 2016. Vol. 74, suppl. 6. P. 591–597.
14. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use / Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996. Vol. 93, suppl. 5. P. 1043–1065.

REFERENCES

1. Nishiyama T. Effects of premedication on heart rate variability at induction of anaesthesia: comparison between midazolam and hydroxyzine. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 2018, vol. 46, pp. 229-32.
2. Maldifassi M., Baur R., Pierce D., Nourmahnad A., Stuart A., Sigel E. Novel positive allosteric modulators of GABA-A receptors with anesthetic activity. *Sci Rep.*, 2016, vol. 6, № 25943.
3. Anderson T. Heart rate variability: implications for perioperative anesthesia care. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2017, vol. 30, suppl. 6, pp. 691-697.
4. Pichot V., Roche F., Celle S., Barthelemy J., Chouchou F. HRV analysis: A free software for analyzing cardiac autonomic activity. *Front Physiol*, 2016, vol. 22, suppl. 7, p. 557.
5. Mazzeo A., La Monaca E., Di Leo R., Vita G., Santamaria L. Heart rate variability: a diagnostic and prognostic tool in anesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011, vol. 55, pp. 797–811.
6. Jess G., Pogatzki-Zahn E, Zahn P., Meyer-Frießem C. H. Monitoring heart rate variability to assess experimentally induced pain using the analgesia nociception index. *Eur J Anaesthesiol*, 2016, vol. 33, pp. 118–125.

7. Omerbegović M. Short-term parameters of heart rate variability during balanced anaesthesia with administration of two different inhalation anaesthetics. *Med Arch*, 2014, vol. 68, suppl. 4, pp. 268-271.

8. Padley J., Ben-Menachem E. Low pre-operative heart rate variability and complexity are associated with hypotension after anesthesia induction in major abdominal surgery. *J Clin Monit Comput.*, 2018, vol. 32, suppl. 2, pp. 245-252

9. Reimer P., Máca J., Szturz P., Jor O., Kula R., Ševčík P., Burda M., Adamus M. Role of heart-rate variability in preoperative assessment of physiological reserves in patients undergoing major abdominal surgery. *Ther Clin Risk Manag.*, 2017, vol. 13, pp. 1223-1231.

10. Sakata K, Yoshimura N., Tanabe K., Kito K., Nagase K., Iida H. Prediction of hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean section by altered heart rate variability induced by postural change. *Int J Obstet Anesth.*, 2017, vol. 29, pp. 34-38.

11. Tsugayasu R., Handa T., Kaneko Y., Ichinohe T. Midazolam more effectively suppresses sympathetic activations and reduces stress feelings during mental arithmetic task than propofol. *J Oral Maxillofac Surg.*, 2010, vol. 68, suppl. 3, pp. 590-596.

12. Smith A., Owen H., Reynolds K. Can short-term heart rate variability be used to monitor fentanyl-midazolam induced changes in ANS preceding respiratory depression? *J Clin Monit Comput.*, 2015, vol. 29, suppl. 3, pp. 393-405.

13. Dogan Y., Eren G., Tulubas E., Oduncu V., Sahin A., Ciftci S. The effect of sedation during transoesophageal echocardiography on heart rate variability: a comparison of hypnotic sedation with medical sedation. *Kardiol Pol.*, 2016, vol. 74, suppl. 6, pp. 591-597.

14. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*, 1996, vol. 93, suppl. 5, pp. 1043-1065.

Submitted 10.09.2018

Reviewer prof. Yu. I. Karpenko, date of review 10.09.2018

УДК 616-005.1-08-039.74-072

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.3

**О. О. Тарабрін, І. І. Тютрін, П. О. Тарабрін,
Д. С. Володичев, Р. Є. Сухонос, О. С. Сулов,
І. В. Твердовський, І. М. Кузьмич, І. Л. Басенко**

ТЕХНОЛОГІЯ НИЗЬКОЧАСТОТНОЇ П'ЄЗОТРОМБОЕЛАСТОГРАФІЇ У МОНІТОРИНГУ ПРОТИТРОМБОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616-005.1-08-039.74-072

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.3

О. А. Тарабрин, И. И. Тютрин, П. О. Тарабрин, Д. С. Володичев, Р. Е. Сухонос, А. С. Сулов, И. В. Твердовский, И. Н. Кузьмич, И. Л. Басенко

ТЕХНОЛОГИЯ НИЗКОЧАСТОТНОЙ ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ В МОНИТОРИНГЕ ПРОТИВОТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Представлена информация о новой технологии оценки гемостатического потенциала цельной крови в процессе коагуляции — низкочастотной пьезотромбоэластографии, позволяющей проводить интегративную оценку его ха-

© О. О. Тарабрін, І. І. Тютрін, П. О. Тарабрін та ін., 2018

рактистик. На примере оценки эффектов антиагрегантов (ингибитора ЦОГ-1 — ацетилсалициловой кислоты, блокатора АДФ-рецепторов тромбоцитов — клопидогрела) и антикоагулянтов (нефракционированного гепарина — гепарината натрия, низкомолекулярного гепарина — эноксапарина) продемонстрированы возможности оперативной и персонифицированной оценки их фармакодинамики. Получены новые данные о специфических и плеiotропных эффектах противотромботических лекарственных средств. Специфическим эффектом гемостатического потенциала в ответ на прием антиагрегантов является снижение агрегационной активности форменных элементов крови, проявляющееся повышением суспензионной стабильности крови и снижением интенсивности контактной коагуляции. Плеiotропные эффекты антиагрегантных препаратов проявляются тенденцией к изменению гемостатического потенциала в сторону структурной и хронометрической гипокоагуляции. По результатам оценки фармакодинамики антикоагулянтов выявлено время их максимального действия на гемостатический потенциал, а также длительность антикоагулянтного эффекта. Специфическим ответом гемостатического потенциала после введения антикоагулянтов является развитие структурной и хронометрической гипокоагуляции, реализующейся за счет снижения протеолитического этапа фибриногенеза и активности процессов латеральной сборки фибрина.

Ключевые слова: низкочастотная пьезотромбоэластография, гемостатический потенциал, противотромботическая терапия, персонификация.

UDC 616-005.1-08-039.74-072

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.3

O. O. Tarabrin, I. I. Tyutrin, P. O. Tarabrin, D. S. Volodychev, R. Ye. Sukhonos, O. S. Suslov, I. V. Tverdovsky, I. M. Kuzmich, I. L. Basenko

TECHNOLOGY OF LOW-FREQUENCY PIEZOTROMBOELASTOGRAPHY IN ANTITROMBOTIC TREATMENT MONITORING

The article presents information about new technology for whole blood haemostatic potential evaluation in haemocoagulation process — low-frequency piezotromboelastography, that allows to perform integrative evaluation of its characteristics. According to data, which was received for antiplatelet (COX-1 inhibitor — acetylsalicylic acid, platelets ADP-receptors blocker — clopidogrel) and anticoagulant (unfractionated heparin — heparinate, LMWH — enoxaparine) agents, affordances for perioperative and personalized evaluation of their pharmacodynamic were shown. New data about specific and pleiotropic effects of antitrombotic drugs was received. Specific response of haemostatic potential to intake of antiplatelet agents is decrease hemocytes aggregation activity, that representing as increase in blood suspense stability and decrease of contact coagulation intensity. Pleiotropic effect of antiplatelet treatment is represented as tendency of haemostatic potential shift to structural and chronometric hypocoagulation. As results of anticoagulant drugs pharmacodynamic evaluation, their maximal duration of action on haemostatic potential was revealed as well as the duration of anticoagulant effect. Specific response of haemostatic potential to intake of anticoagulant agents is a development of structural and chronometric hypocoagulation, which occur due to decrease of proteolytic stage of fibrinogenesis and inhibition processes of lateral assembly of fibrin activity.

Key words: low-frequency piezotromboelastography, haemostatic potential, antitrombotic therapy, personalization.

Загальноприйняті методи дослідження гемостазу, на підставі яких призначається та коригується протитромботична терапія, як і раніше виконують свою функцію, однак їхній результат, специфічний щодо окремих ланок гемостазу, не дає ці-

лісної характеристики системи регуляції агрегатного стану цільної крові (РАСК). У рамках нового тренду “Pointofcaretest” усе більше уваги акцентовано на «глобальних» тестах оперативної/інтегративної оцінки плазмового та клітинного компонентів цільної крові, що беруть участь у реалізації фібриногенезу (від ініціації/ампліфікації до формування поперечно-зшитого фібрину (ПЗФ) і його можливого лізису).

Спроба оцінити гемостатичний потенціал (ГП) — інтегративну складову процесу гемокоагуляції, що забезпечує необхідну плинність крові та зупиняє її екстравазацію при порушенні проникності й uszkodженні судинної стінки, була проведена у 80-х рр. минулого століття з використанням «глобального» тесту тромбоеластографії (ТЕГ). Однак інформативність ТЕГ виявилася високою лише у відношенні останніх етапів фібриногенезу — латерального збирання фібрину, утворення ПЗФ, стабілізації згустка та його лізису.

Нова технологія — низькочастотна п'єзотромбоеластографія (НПТЕГ) може позиціонуватися як метод вибору при оцінці всіх етапів фібриногенезу. Це стандартизований тест з єдиною чутливістю шкали всіх приладів, оціненою фірмою-виробником за в'язкістю Н20 (const) і гліцерину 95 % (const) при температурі 37 °С. Технологія дозволяє графічно відображати зміну в часі в'язкісних характеристик зразка цільної крові, що визначаються інтенсивністю напрацювання фібрину і процесом його полімеризації — біохімічними перетвореннями фібриногену — фінального продукту процесу згортання.

Основа методу НПТЕГ — аналіз змін в'язко-пружних властивостей досліджуваного зразка крові, що відбуваються в процесі гемокоагуляції — перехід крові від рідкого стану в твердоеластичний. Динаміка досліджуваного процесу визначається змінами агрегатного стану зразка, що вивчається, і реєструється у вигляді інтегрованої кривої, кожна точка якої (А) визначається станом системи в певний момент (Д).

Зміни опору досліджуваного зразка реєструються голкою-резонатором, яка закріплена на п'єзоелектричному датчику (ПЕД) — головному вимірювальному елементі комплексу, що виконує дві функції: перетворення вхідної напруги низькочастотного гармонійного сигналу в механічні коливання, які передаються на голку-резонатор, та перетворення механічних коливань у напругу вихідного сигналу, який, проходячи через операційний підсилювач, передається на персональний комп'ютер (ПК), де автоматично обробляється з використанням інформаційно-комп'ютерної системи «ІКС гемо-3».

Метою роботи була демонстрація можливості моніторингу ПТ цільної крові для персоналізованої оцінки ефективності засобів протитромботичної терапії.

Матеріали та методи дослідження

Визначення параметрів кінетики генерації фібрину і виведення їх на дисплей ПК проводяться в режимі реального часу. Зміни агрегатного стану крові, що виникають у результаті трансформації в'язко-пружної рідини (пре-гелю) у в'язко-пружне тіло (пост-гель), реєструються у вигляді інтегрованої кривої, виведеної на дисплей ПК (рис. 1).

До показників НПТЕГ належать: А0 — початкове значення амплітуди в момент часу t_0 ; t_1 — період реакції (час у хвилинах від початку дослідження до досягнення мінімальної амплітуди НПТЕГ — А1); А1 — максимальне зниження амплітуди за час t_1 (період реакції); t_2 — час досягнення амплітуди А2 НПТЕГ, хв; А2 — збільшення амплітуди НПТЕГ на 100 відн. од.; t_3 — час згортання крові (ЧЗК) — точка

Амплітуда, відн. од.

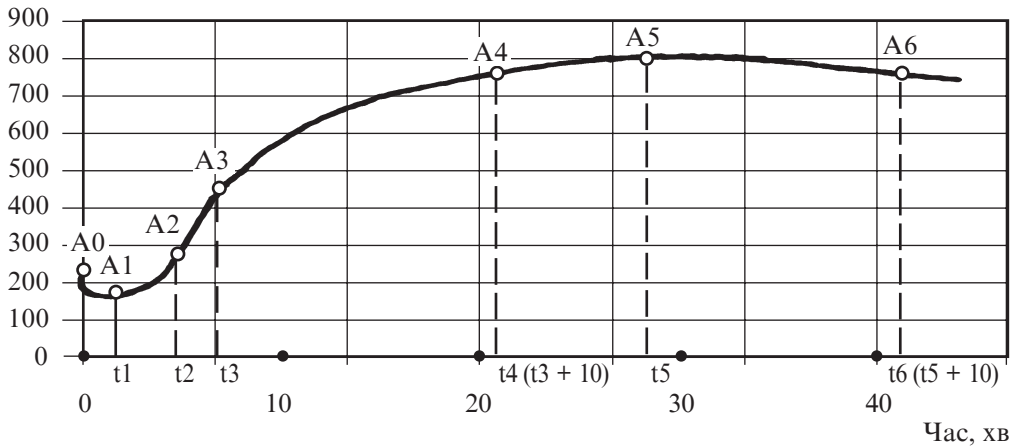


Рис. 1. Реєстровані та розрахункові параметри, які використовуються в НПТЕГ:

ІКК — інтенсивність контактної коагуляції: $ІКК = (A_1 - A_0)/t_1$;

КТА — константа тромбінової активності: $КТА = 100/(t_2 - t_1)$;

ІКД — інтенсивність коагуляційного драйву: $ІКД = (A_3 - A_0)/t_3$;

ІПЗ — інтенсивність полімеризації згустка: $ІПЗ = (A_4 - A_3)/t_4(const)$;

ІТЗ — інтенсивність тотального згортання: $ІТЗ = MA/t_6$;

ІРЛЗ — інтенсивність ретракції та лізису згустка: $ІРЛЗ = (A_5 - A_6) \cdot 100/A_5$;

КСПА — коефіцієнт сумарної протизгортальної активності: $КСПА = ІКД/ІПЗ$

желювання (ТЖ), хв, визначається автоматично при зміні тангенса кута нахилу кривої на 60 % щодо осі абсцис; A3 — величина амплітуди НПТЕГ у ТЖ, відн. од.; A4 — значення амплітуди НПТЕГ через 10 хв після досягнення ТЖ, відн. од.; A5 — максимальна амплітуда НПТЕГ, час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустка; t5 — час досягнення максимальної амплітуди НПТЕГ (A5); A6 — значення амплітуди НПТЕГ через 10 хв після досягнення максимальної амплітуди, відн. од.

Розрахункові показники НПТЕГ: ІКК — інтенсивність контактної коагуляції. Визначається як частка від ділення різниці амплітуд (A1 – A0) на період реакції t1. Даний показник відображає переважно агрегаційну активність формених елементів крові, I і II фаз коагуляції або її суспензійну стабільність (ССК); ІКД — інтенсивність коагуляційного драйву — визначається як частка від ділення різниці амплітуд (A3 – A1) на час згортання крові t3. Даний показник характеризує переважно протеолітичний етап III фази гемокоагуляції. А частина кривої НПТЕГ поблизу ТЖ (зміна tg кута кривої на ~ 60 %) відображає початок процесу полімеризації, який у ТЖ (ЧЗК) приводить до утворення фібринового гелю — основного структурного каркаса гемостатичного згустка; КТА — константа тромбінової активності — визначається як частка від ділення амплітуди НПТЕГ: $A_2 = (100 const)$ на час $(t_2 - t_1)$.

Використання при аналізі НПТЕГ даного показника зумовлено необхідністю визначення універсального критерію оцінки інтенсивності протеолітичного етапу фібриноутворення; ІПЗ — інтенсивність полімеризації згустка — визначається як частка від ділення різниці амплітуд НПТЕГ (A4 – A3) на постійну часову, що дорів-

нює 10 хв. Даний показник в основному характеризує полімеризаційний етап ІІІ фази гемокоагуляції.

У зв'язку з тим, що процес зміни в'язко-пружних властивостей згустка при полімеризації фібрину й утворенні поперечних міжмолекулярних (ковалентних) зв'язків досить тривалий, а момент переходу в стабілізаційний етап є досить умовним, для уніфікації аналізу НПТЕГ застосуємо постійний часовий інтервал, що дорівнює 10 хв від моменту реєстрації ТЖ (ЧЗК). Це дозволяє оцінювати та порівнювати початковий етап полімеризації згустка — формування в'язко-пружного гелю (пост-гелю); максимальна амплітуда (МА) кривої характеризує максимальну щільність згустка і визначається як різниця величин ($A_5 - A_1$), відн. од., — показник, що відображає активність тромбоцитів і кількісну/якісну характеристику ПЗФ; ІТЗ визначається як частка від ділення МА на момент часу t_5 — показник, що дозволяє оцінити інтенсивність усіх етапів фібриногенезу від ініціації до формування ПЗФ; ІРЛЗ визначається у відсотках, на які зменшується амплітуда реєстрованої кривої протягом 10 хв після досягнення МА: $(A_5 - A_6) : A_5 \cdot 100\%$. Цей показник в інтегративі характеризує сукупність дії плазміну, лейкоцитарних протеаз (гранулоцитарної еластази, катепсину G, моноцитарного катепсину D, комплементу), еритроцитарних кіназ, що знаходяться в даному об'ємі крові (0,5 мл); КСПА, відн. од., визначається як частка від ділення ІКД на ІПЗ.

Ця активність крові є ключовою ланкою регуляції процесу згортання і зумовлена функціонуванням кількох груп інгібіторів: дезагрегантів (N02; PGI₂, ц-АМФ/цГМФ), специфічних (серпіни) і неспецифічних інгібіторів серинових протеаз (α_2 -макроглобулін), інгібіторів активних комплексів факторів згортання (TFPI), інгібіторів коферментів (протеїни C і S, тромбомодулін) і продуктів деградації фібрину. Даний показник запропонований у зв'язку з тим, що пікові значення функціонування протизгортальної системи виявляються переважно у І і ІІ фазах згортання, а також на етапі протеолізу ІІІ фази до початку процесу активної полімеризації згустка (ТЖ).

Аналіз НПТЕГ при гіпо- та гіперкоагуляційному зрушенні стану системи РАСК ґрунтується на порівнянні НПТЕГ, що реєструється, з референтними показниками нормокоагуляційного стану (рис. 2). В оцінці ефектів лікарських засобів (ЛЗ) протитромботичної спрямованості зіставляються результати вихідних графіків НПТЕГ і графіків НПТЕГ після прийому досліджуваного ЛЗ.

Дослідження проведено за участі здорових добровольців відповідно до вимог Гельсінської декларації. У дослідженні взяли участь 36 здорових добровольців (17 жінок, 19 чоловіків у віці від 20 до 35 років). Після підписання інформованої згоди з метою стандартизації преаналітичного етапу проводили взяття венозної крові трикомпонентним силіконовим шприцем в об'ємі 1 мл без накладання джгута. Інтервал між взяттям крові та переміщенням її в разову кювету не перевищував 20 с. Пластикова кювета, що знаходиться в термостаті АРП-0.1м, заповнювалася до вимірювальної риски (~ 0,45 мл), після чого починалося дослідження.

Для демонстрації можливості моніторингу ефективності протитромботичної терапії методом НПТЕГ було проведено дослідження з використанням антиагрегантів (інгібітор ЦОГ-1 тромбоцитів — ацетилсаліцилова кислота (АСК) + гідроксид магнію і блокатор АДФ-рецепторів — клопідогрель) й антикоагулянтів (представники сімейства гепаринів: гепаринат натрію — нефракціонований гепарин і беміпарин — низькомолекулярний гепарин). Для інгібування ЦОГ-1 тромбоцитів застосовували Кардіомагніл перорально дозою 75 мг по АСК (10 добровольців) і в дозуванні 150 мг по АСК (1 доброволець). Для інгібування АДФ-рецепторів тром-

Амплітуда сигналу, відн. од.

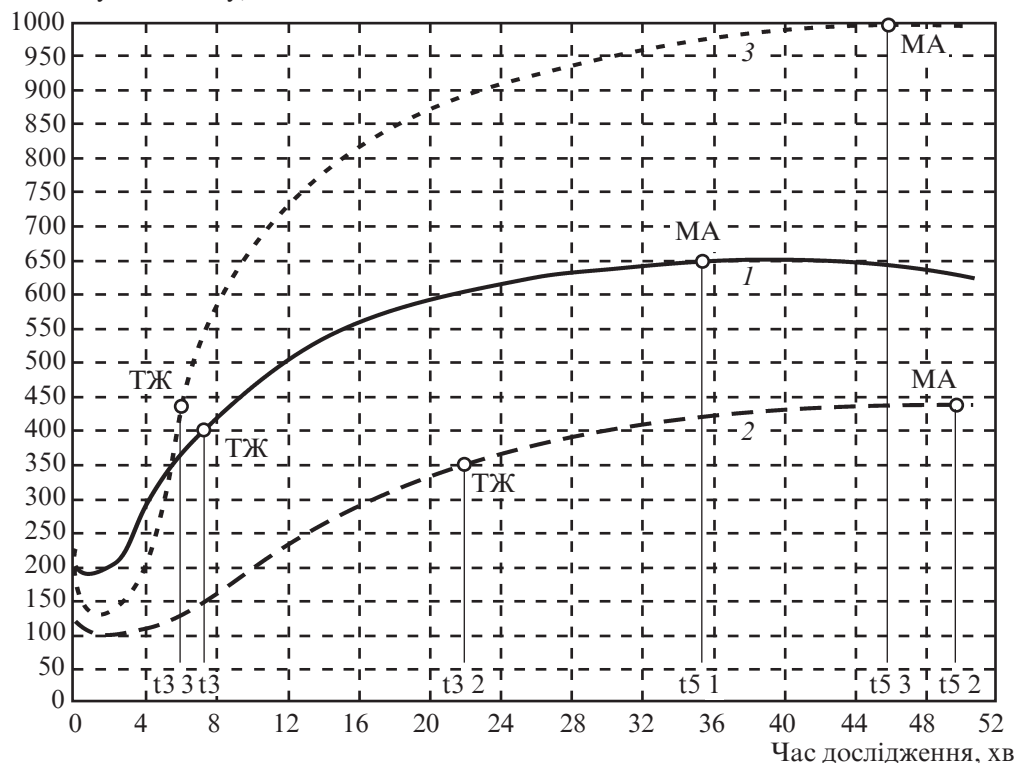


Рис. 2. НПТЕГ при нормо- (1), гіпо- (2) та гіперкоагуляційному (3) стані

боцитів застосовували клопідогрель перорально в дозуванні 150 мг (11 добровольців). До групи із застосуванням гепаринату натрію в дозуванні 5000 МО підшкірно увійшли 11 добровольців, до групи із застосуванням беміпарину в дозуванні 40 мг підшкірно — 11 добровольців.

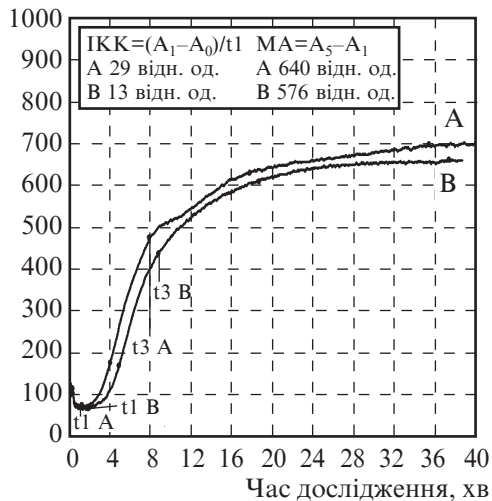
З урахуванням того, що дослідження має демонстраційний характер, статистичну обробку представленої інформації не проводили.

Результати дослідження та їх обговорення

Для демонстрації ефекту антиагреганта на рис. 3 представлені вихідна НПТЕГ і НПТЕГ, зареєстрована через 2 год після прийому 150 мг АСК. Одноразовий прийом АСК викликає виражені зміни в параметрах початкового етапу кривої НПТЕГ, які характеризуються підвищенням згортальної системи крові (ЗСК); для наочності див. масштабовану в програмі «ІКС гемо-3» початкову частину НПТЕГ, рис. 3, б: збільшення t_1 з 0,85 до 1,9 хв і зниження ІКК з 29 до 13 відн. од.), що демонструє специфічний ефект використовованого ЛЗ. При цьому реєструється тренд ГП до структурної та хронометричної гіпокоагуляції (приріст ЧЗК з 7,5 до 8,4 хв; зниження А3, А4 і МА з 476 до 445, з 640 до 602 і з 640 до 576 відн. од. відповідно).

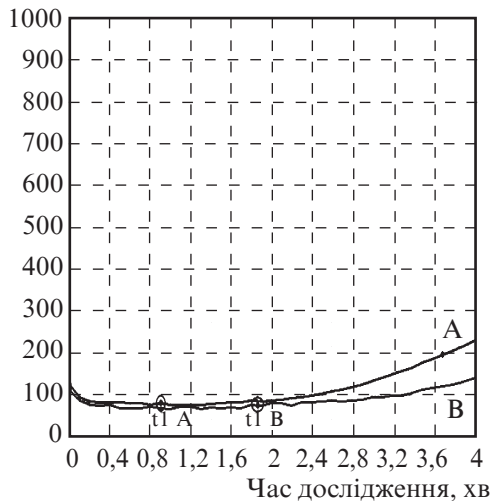
На рис. 4 наведені дані, отримані у 10 здорових добровольців через 2 год від моменту прийому 75 мг Кардіомагнілу (АСК + гідроксид магнію) перорально. Пред-

Амплітуда сигналу,
відн. од.



a

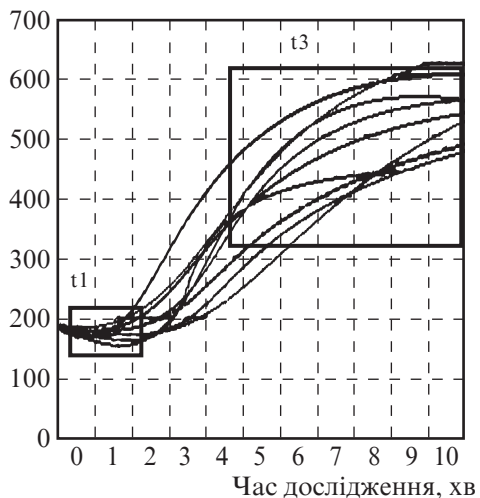
Амплітуда сигналу,
відн. од.



б

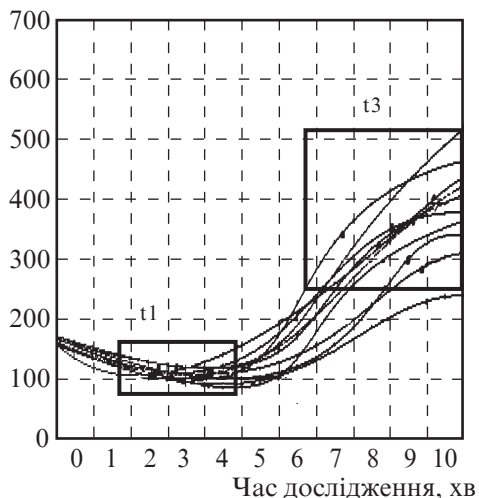
Рис. 3. НПТЕГ цільної крові здорового добровольця до (А) і через 2 год (В) після одноразового прийому 150 мг Кардіомагнілу (АСК + гідроксид магнію) перорально (*a*); масштабовані НПТЕГ крові здорового добровольця до (А) і через 2 год (В) після прийому 150 мг Кардіомагнілу (*б*)

Амплітуда сигналу,
відн. од.



a

Амплітуда сигналу,
відн. од.



б

Рис. 4. Масштабовані в програмі «ІКС гемо-3» початкові ділянки НПТЕГ (0–10 хв) 10 здорових добровольців до (*a*) і через 2 год (*б*) після перорального прийому 75 мг Кардіомагнілу (АСК + гідроксид магнію)

Амплітуда сигналу,
відн. од.

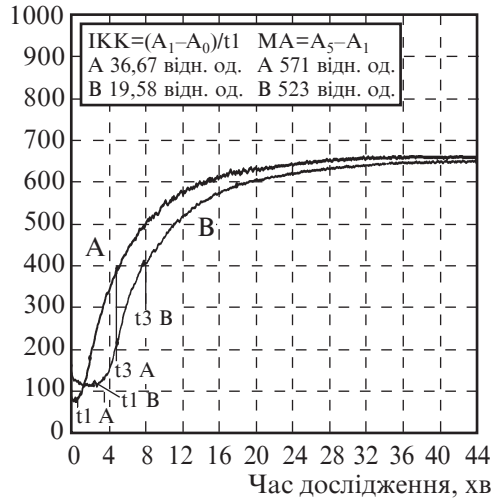


Рис. 5. НПТЕГ крові умовно-здорового добровольця до (А) і через 12 год після (В) одноразового прийому 150 мг клопідогрелю перорально

зовий прийом антиагреганта, як і при використанні Кардіомагнілу в 2 дозах, з'явилися виражені зміни в характеристиках початкового етапу НПТЕГ. Однак, як видно з представлених графіків, прийом клопідогрелю супроводжується змінами ГП на всіх етапах фібриногенезу. У зв'язку з реєстрацією специфічного ефекту ЛЗ відмічається підвищення ЗСК (приріст з 0,6 до 2,4 хв) і зниження ІКК з 36 до 19 відн. од., що демонструють зменшення агрегаційної активності формених елементів крові (ФЕК), і тромбоцитів зокрема.

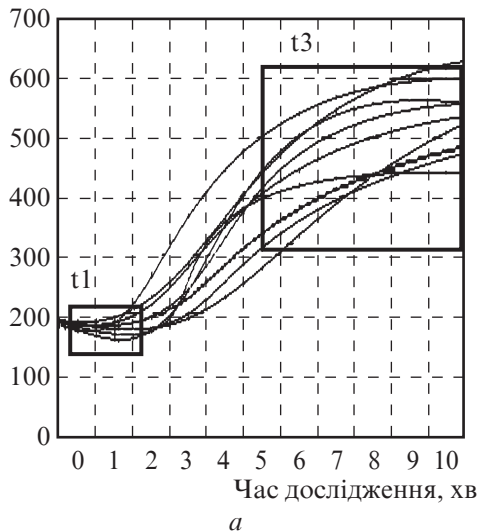
Також формується виражена гіпокоагуляція, що характеризується ослабленням інтенсивності протеолітичного етапу фібриногенезу (зниження КТА з 67 до 38 відн. од. та ІКД з 62 до 36 відн. од.), зумовлює зрушення ТЖ «вправо» (збільшення t₃ з 5 до 8 хв). Також відмічається зниження активності процесу латерального збирання фібрину (зниження ІПЗ з 21 до 18 відн. од.), яка уповільнює стабілізацію ПЗФ.

На рис. 6 представлені зміни, що відбуваються на початкових етапах гемокоагуляції у 10 здорових добровольців (а — вихідні дані; б — через 12 год після перорального прийому 150 мг клопідогрелю — навантажувальна доза). Як і у відповідь на прийом АСК, прийом клопідогрелю викликає приріст t₁ з діапазону 0,25–1,20 хв від початку (ліва частина рис. 6) до діапазону 1,5–4,0 хв (права частина рис. 6). У відповідь на навантажувальну дозу клопідогрелю спостерігаються значно більші зміни часу згортання крові (t₃). Так, якщо вихідні значення t₃ визначаються в діапазоні від 5,0 до 8,0 хв у 8 добровольців (ліва частина рис. 6), то після прийому лікарського засобу t₃ починає визначатися лише з 6,75 хв та по досягненні 10,0 хв (штучне обмеження демонстраційного графіка) реєструється лише у 2 волонтерів (права частина рис. 6).

ставлені графіки НПТЕГ наочно демонструють приріст значень t₁ від діапазону 0,40–1,25 хв (рис. 4, а) до діапазону 1,75–3,80 хв (рис. 4, б), що характеризує збільшення суспензійної стабільності цільної крові у відповідь на прийом ЛЗ. Підтвердженням впливу АСК на коагуляційну активність є зареєстровані зміни ЧЗК (t₃), діапазон визначення якого початково у 8 волонтерів представлений 4,79–6,5 хв (рис. 4, а). Одноразовий прийом АСК призводить до збільшення t₃ до діапазону від 6,7 хв, і до 10-ї хвилини цей показник визначається в аналізованій пробі лише у 4 волонтерів. При цьому простежується пряма залежність вираженості приросту t₃ від збільшення t₁ у відповідь на прийом антиагреганта. Початково ця залежність для даної вибірки не виявлена.

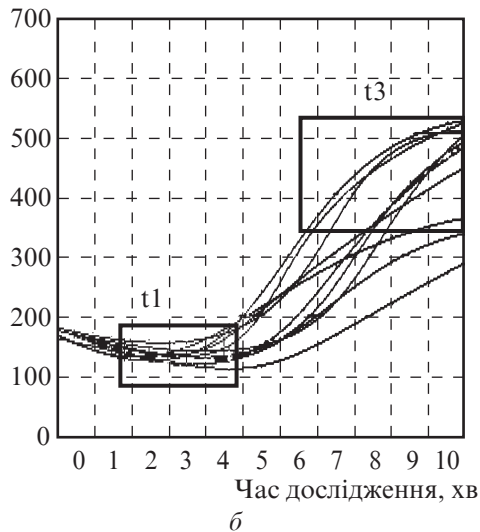
На рис. 5 представлені графіки НПТЕГ початково і через 12 год після прийому здоровим добровольцем усередину 150 мг клопідогрелю. Відповіддю на ра-

Амплітуда сигналу,
відн. од.



а

Амплітуда сигналу,
відн. од.



б

Рис. 6. Масштабовані в програмі «ІКС гемо-3» початкові ділянки НПТЕГ (0–10 хв) 10 здорових добровольців до (а) та через 12 год (б) після перорального прийому 150 мг клопідогрелю

Враховуючи, що пряма дія АСК і клопідогрелю перешкоджає агрегації тромбоцитів, а також, як наслідок цього, пригніченню вивільнення речовин, що стимулюють процес гемокоагуляції та продукування тромбіну, то найвираженіший ефект їхньої дії очікується на початкових етапах згортання крові. Методом НПТЕГ було виявлено, що найбільш інформативними показниками оцінки їхньої дії є такі характеристики, як суспензійна стабільність цільної крові (t1) та інтенсивність контактної коагуляції ФЕК (ІКК). Блокуючи агрегаційну активність тромбоцитів, дані препарати впливають і на етап пропagaції фібриногенезу, в основному за рахунок відсутності поверхні, необхідної для повноцінної взаємодії активованих факторів згортання між собою. Таким чином, за рахунок впливу на тромбоцитарну ланку гемостазу відбувається зниження інтенсивності тромбіну — основного ензиму гемокоагуляції, що відображається на кривій НПТЕГ структурною та хронометричною гіпокоагуляцією, яка спостерігається після одноразового прийому антиагрегантів.

Другий етап дослідження включав демонстрацію моніторингу дії антикоагулянтних препаратів. На рис. 7 наведені графіки НПТЕГ як приклад зміни характеристик гемостатичного потенціалу здорового добровольця після підшкірного введення гепаринату натрію дозою 5000 ОД. Максимальний антикоагулянтний ефект препарату реєструється на 10-й хвилині (зниження КТА з 54,9 до 10,3 відн. од.). При цьому відмічається підвищення ЗСК (приріст t1 з 1,25 до 1,8 хв). Також не реєструється t3 протягом періоду дослідження, представленого на графіку (18 хв). Антикоагулянтний ефект, знижуючись, зберігається до 180-ї хвилини. На 240-й хвилині вже реєструється хронометрична гіперкоагуляція (зниження t2 до 2,4 хв від вихідної 2,8 хв, зниження t3 до 3,2 хв від вихідної 4,6 хв), структурно досягаючи вихід-

Амплітуда сигналу,
відн. од.

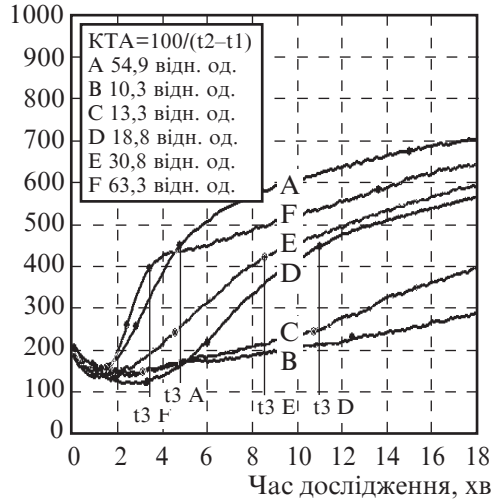
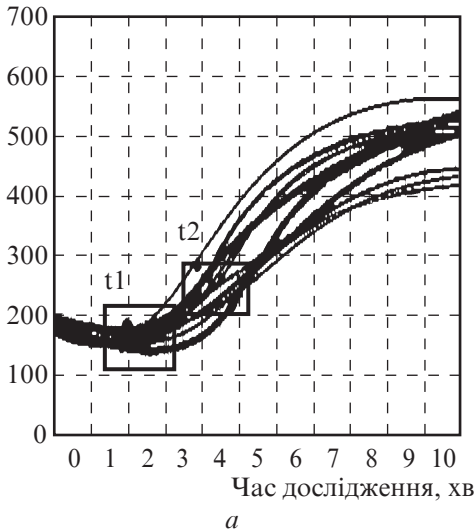


Рис. 7. Масштабовані в програмі «ІКС гемо-3» початкові ділянки НПТЕГ крові здорового добровольця: після введення 5000 МО гепаринату натрію підшкірно: А — вихідна; В — через 10 хв; С — через 30 хв; D — через 120 хв; Е — через 180 хв; F — через 240 хв

ного рівня (ІКД 70 відн. од. при початковому значенні в 63,8 відн. од.). Активність процесу латерального збирання фібрину залишається дещо зниженою (ІПС 18,8 відн. од., при початковому значенні 21,2 відн. од.). На цьому тлі має місце компенсаторне посилення протизгортальної активності крові (КСПА 3,7 відн. од. при початковому значенні 3,0 відн. од.).

Дослідження, виконане за участі 10 здорових добровольців (рис. 8), демонструє реакцію ГП на максимумі дії ЛЗ. При цьому оцінка інтенсивності протеолітичного етапу фібриногенезу проводиться порівнянням t_1 , t_2 і КТА — універсального критерію даного етапу гемокоагуляції. При цьому, як видно з порівняння вихідних даних (рис. 8, а) з результатами, отриманими при введенні гепаринату натрію (рис. 8, б), при мінімальних девіаціях t_1 найбільш виражених змін зазнає t_2 . Спостерігається приріст останнього від діапазону з 3,8–4,9 хв до діапазону 8,0–10,0 хв, що ха-

Амплітуда сигналу,
відн. од.



Амплітуда сигналу,
відн. од.

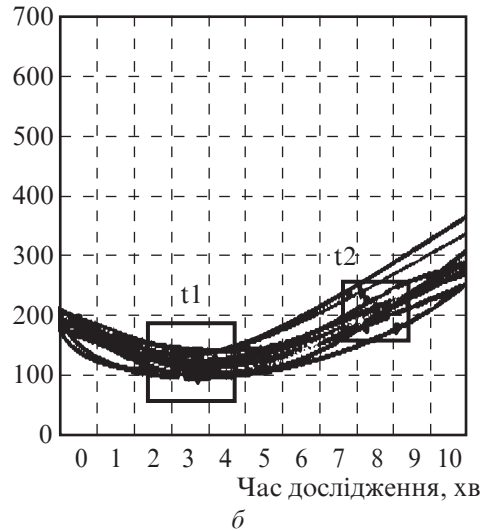


Рис. 8. Масштабовані програмою «ІКС гемо-3» ділянки НПТЕГ (0–11,5 хв), записані у 10 здорових добровольців до (а) і через 10 хв (б) після підшкірного введення 5000 МО гепаринату натрію

рактизує кратне зниження тромбінової активності, отже, протеолітичного етапу фібриногенезу.

У відповідь на введення 2500 МО цибору (беміпарину) підшкірно (рис. 9) зміна ГП характеризується розвитком структурної (зниження МА) та хронометричної (збільшення t_3) гіпокоагуляції. Максимальний антикоагулянтний ефект спостерігається в проміжку між 3-ю і 6-ю годиною після введення препарату (зниження КТА з 66,6 до 25,31 і до 12,98 відн. од. відповідно). Також за цей період реєструється максимальне зниження активності протеолітичного етапу фібриногенезу (зниження вихідного рівня ІКД від 55,17 до 16,14 відн. од. на 3-тю годину та 17,41 відн. од. на 6-ту годину відповідно), наслідком якого є збільшення ЧЗК (збільшення t_3 з 6 до 17 хв на 6-ту годину дослідження). Антикоагулянтна дія препарату прогресивно знижується, до 24-ї години спостереження ГП практично не відрізняється від початкового. Необхідно відзначити, що виражені прояви гіпокоагуляційної дії цибору в діапазоні 3–6 год присутні у 100 % випадків, а ось з 6-ї до 24-ї години цей ефект препарату реєструється не завжди.

Вкрай важливою є оцінка ГП на протеолітичному етапі фібриногенезу (ініціація, ампліфікація/пропагація), тому що в переважній більшості спостережень t_3 , що реєструється з 12-ї години після введення препарату, практично повертається до початкового рівня при збереженні загального гіпокоагуляційного тренду ГП («зсув вправо і вниз»). Подібні зміни реєструють і для таких показників, як КТА та ІКД.

Виражені варіації індивідуальної чутливості після одноразового підшкірного введення 2500 МО беміпарину в «однорідній» групі з 10 волонтерів виключили можливість відображення об'єднаних графіків моніторингу ГП. Проте оцінені гіпокоагуляційні ефекти цього ЛЗ у 100 % випадків фіксуються на 3-й і 6-й годині дослідження, що підтверджується зниженням КТА на 3-й годині в діапазоні 35–60 %, на 6-й годині в діапазоні 20–60 %, на 12-й годині — в діапазоні 10–15 %.

Висновки

1. Наведено дані про глобальну технологію — НПТЕГ, що дозволяє проводити інтегративну оцінку стану ГП цільної крові пацієнта.

2. На прикладі демонстрації ефектів антиагрегантів (інгібітора ЦОГ-1 — АСК + гідроксиду магнію, блокатора АДФ рецепторів тромбоцитів — клопидогрелю) та антикоагулянтів (нефракціонований гепарин — гепаринат натрію, низькомолеку-

Амплітуда сигналу, відн. од.

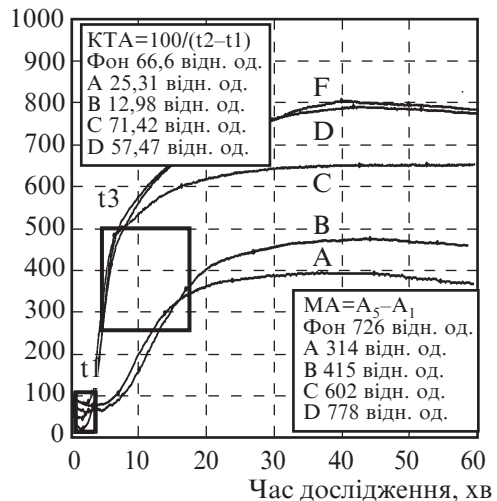


Рис. 9. Динаміка гемостатичного потенціалу крові умовно-здорового добровольця після однократного підшкірного введення 2500 МО цибору (беміпарину): F — фонові НПТЕГ до введення препарату; A — НПТЕГ через 3 год; B — через 6 год; C — через 12 год; D — через 24 год після введення препарату

лярний гепарин — беміпарин) продемонстровані можливості оперативної та персоніфікованої оцінки впливу лікарських препаратів на ГП при використанні технології НПТЕГ.

Ключові слова: низькочастотна п'єзотромбоеластографія, гемостатичний потенціал, протитромботична терапія, персоніфікація.

ЛІТЕРАТУРА

1. Tarabrin O. A. Low frequency hemoviscoelastography — new method diagnostics coagulation disorders after surgery. *Intensive care medicine*. 2006. Vol. 32, № 1. P. 64.

2. Tyutrin I. I., Udut V. V., Solov'ev M. A., Tarabrin O. O. New technology of oral anticoagulants pharmacodynamics (acting) assessment. *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*. 2015. Vol. 5, № 1. P. 44–51.

3. Solov'ev M. A., Udut V. V., Tutrin I. I. Innovation technology evaluation of effectiveness of antiagregates, anticoagulants, and fibrinolytics. *Journal of Clinical and Experimental Cardiology*. 2014. Vol. 5, № 3. P. 196.

4. Роль и место низкочастотной пьезотромбоэластографии в экспресс-оценке функционального состояния системы гемостаза у беременных / В. Н. Запорожан и др. *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*. 2013. № 2. P. 13–22.

5. Состояние системы РАСК у беременных с преэклампсией по данным «глобального теста» низкочастотной пьезотромбоэластографии в экспресс-оценке функционального состояния системы гемостаза / В. Н. Запорожан и др. *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*. 2014. № 1/3. P. 5–14.

6. Тарабрін О. О., Тютрін І. І., Удут В. В., Тарабрін П. О. Низькочастотна п'єзотромбоеластографія цільної крові (алгоритми діагностики та корекції гемостатичних розладів): практичний poradnik. Одеса: ПФ «Університетська книга», 2018. 200 с.

7. Тютрин И. И., Удут В. В., Клименкова В. Ф. Состояние системы гемостаза у беременных с преэклампсией по данным «глобального» теста низкочастотной пьезотромбоэластографии. *Патогенез*. 2013. Т. 11, № 4. С. 54–58.

8. Реалии и перспективы глобальных тестов в оценке функционального состояния про- и антикоагулянтной системы / В. В. Удут и др. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015. Т. 159, № 2. С. 162–165.

REFERENCES

1. Tarabrin O.A. Low frequency hemoviscoelastography - new method diagnostics coagulation disorders after surgery. *Intensive care medicine*, 2006, no. 1, vol. 32, p.64.

2. Tyutrin I.I., Udut V.V., Solovyev M.A., Tarabrin O.O. New technology of oral anticoagulants pharmacodynamics (acting) assessment. *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*, 2015, no. 1, vol. 5, pp. 44-51.

3. Solovyev M.A., Udut V.V., Tutrin I.I. Innovation technology evaluation of effectiveness of antiagregates, anticoagulants, and fibrinolytics. *Journal of Clinical and Experimental Cardiology*, 2014, no. 3, vol. 5, p. 196.

4. Zaporozhan V.M., Tyutrin I.I., Udut V.V., Tarabrin O.O., Klimentkova V.F. *Rol' i mesto nizkochastotnoy p'yezotromboelastografii v ekspress-otsenke funktsional'nogo sostoyaniya sistemy gemostaza u beremennykh* [The role and place of low-frequency piezothromboelastography in the rapid assessment of the functional state of the hemostasis system in pregnant women]. *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*, 2013, no. 2, pp. 13-22.

5. Zaporozhan V.N., Tyutrin I.I., Udut V.V., Tarabrin O.A., Kamenkova V.F. *Sostoyaniye sistemy RASK u beremennykh s preeklampsiyey po dannym "global'nogo testa" nizkochastotnoy p'yezotromboelastografii v ekspress-otsenke funktsional'nogo sostoyaniya sistemy gemostaza* [The

state of the RASB system in pregnant women with pre-eclampsia according to the “global test” of low-frequency piezotromboelastography in the rapid assessment of the functional state of the hemostasis system]. *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*, 2014, no. 1, vol. 3, pp. 5-14.

6. Tarabrin O.O., Tyutrin I.I., Udut V.V., Tarabrin P.O. *Nizkочастотна p'yezotromboelastografіya tsilnoi krovі (algoritmy diahnostyky ta korektsiyi hemostatychnykh rozladiv)* (Low-frequency hemoviscoelastography of the whole blood (algorithms of diagnostics and correction of coagulation disorders)), Odessa, Universitetska kniga Publ., 2018, 200 p.

7. Tyutrin I.I., Udut V.V., Klimentkova V.F. *Sostoyaniye sistemy gemostaza u beremennykh s preeklampsiyey, po dannym “global'nogo” testa nizkочастотnoy p'yezotromboelastografii* [The state of the hemostasis system in pregnant women with preeclampsia, according to the “global” test of low-frequency piezotromboelastography]. *Pathogenesis*, 2013, no. 4, vol. 11, pp. 54-58.

8. Udut V.V., Tyutrin I.I., Soloviev M.A., Klimentkova V.F., Malyugin E.F., Karchagina O.S., Borodulina E.V., Turenko A.V. *Realii i perspektivy global'nykh testov v otsenke funktsional'nogo sostoyaniya pro- i antikoagulyantnoy sistemy* [The realities and perspectives of global tests in assessing the functional state of the pro- and anticoagulant system]. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 2015, no. 2, vol. 159, pp. 162-165.

Надійшла до редакції 13.09.2018

Рецензент канд. мед. наук, доц. С. І. Вороницьцев, дата рецензії 17.09.2018

УДК 617.586:616.379-008.64:616-089.5-031.83

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.4

Р. В. Філімонов, Ю. Ю. Кобеляцький

РЕГІОНАРНА АНЕСТЕЗІЯ У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ

*ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»,
Запоріжжя, Україна,*

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

УДК 617.586:616.379-008.64:616-089.5-031.83

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.4

Р. В. Филимонов, Ю. Ю. Кобеляцкий

РЕГИОНАРНАЯ АНЕСТЕЗИЯ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ, ТРЕБУЮЩИХ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Проводится сравнение таких видов регионарной анестезии (РА), как односторонняя спинальная анестезия (ОСА), традиционная спинальная анестезия (СА) и блокада седалищного нерва (БСН) при оперативных вмешательствах у больных с синдромом диабетической стопы (СДС). Проанализированы эффективность, надежность и безопасность данных видов РА. Определяется оптимальный вариант РА для пациентов с СДС. Регионарная анестезия является основным методом выбора при операциях на стопе по сравнению с методиками общей анестезии. Вследствие влияния РА на симпатическую систему у больных улучшаются репаративные процессы оперируемой конечности и происходит положительное влияние на углеводный обмен.

© Р. В. Філімонов, Ю. Ю. Кобеляцький, 2018

Было выявлено, что ОСА, по сравнению с традиционной СА, значительно уменьшает зону десимпатизации, что приводит к стабильности гемодинамики и нивелирует проблемы с мочеиспусканием в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: регионарная анестезия, односторонняя спинальная анестезия, сахарный диабет, синдром диабетической стопы.

UDC 617.586:616.379-008.64:616-089.5-031.83

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.4

R. V. Filimonov, Yu. Yu. Kobelyatsky

REGIONAL ANESTHESIA IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME WHO NEED SURGICAL INTERVENTION

In our work, we compare such types of regional anesthesia as unilateral spinal anesthesia, traditional spinal anesthesia, and sciatic nerve blockade during surgical interventions in patients with diabetic foot syndrome. The effectiveness, reliability and safety of these types of regional anesthesia are analyzed. The best option of regional anesthesia for patients with diabetic foot syndrome are determined. All patients were monitored for cardiovascular parameters, Doppler scan of peripheral blood flow. The effectiveness of the regional unit, its time of attack, duration and depth are evaluated. Regional anesthesia is the main method of choice for operations on the foot compared to methods of general anesthesia. Due to the influence of regional anesthesia on the sympathetic system in patients, the reparative processes of the operated limb are improved and there is a positive effect on carbohydrate metabolism.

Unilateral spinal anesthesia was found to significantly decrease the area of desympathization compared with traditional spinal anesthesia, which leads to stability of hemodynamics and eliminates urinary problems in the postoperative period.

Key words: regional anesthesia, unilateral spinal anesthesia, diabetes mellitus, diabetic foot syndrome.

Робота виконувалася в рамках теми Дніпропетровської медичної академії МОЗ України «Визначення оптимальних методів анестезії і забезпечення періопераційного періоду в різноманітних галузях хірургії та розробка нових підходів до інтенсивної терапії хворих у критичних станах на підставі вивчення патофізіологічних змін гомеостазу», державний реєстраційний номер 0117U004203.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) визнаний ВООЗ епідемією неінфекційного генезу. Одним з ускладнень даної патології є синдром діабетичної стопи (СДС) — захворювання стоп, що виникає на тлі ураження периферичних нервів і судин [6].

Лікування гнійно-некротичних форм діабетичної стопи передбачає багаторазові хірургічні втручання і, як наслідок, багаторазове анестезіологічне забезпечення. Наявність поліорганної патології, характерної для даних захворювань, висуває підвищені вимоги, перш за все, до безпеки анестезії з мінімальним впливом на вуглеводний обмін і функції ЦНС [4]. З огляду на високий ризик розвитку кардіоваскулярних і цереброваскулярних ускладнень при проведенні загальної анестезії у пацієнтів високого класу ризику за ASA, у даній ситуації потрібний адекватний вибір методів регіонарної анестезії (РА). Доведено, що використання РА у пацієнтів високого ризику (клас за ASA 3 і вище) знижує періопераційну летальність приблизно на 30 % [3]. Позитивний вплив регіонарних блокад на прояви операційного стресу і перебіг післяопераційного періоду відображено у багатьох дослідженнях [7].

Показано, що проведені під РА операції супроводжуються меншою крововтратою, що знижує необхідність у переливанні компонентів крові і, відповідно, змен-

шує ймовірність трансфузійних ускладнень [8]. Величезну роль у розширенні застосування методів РА відіграла поява сучасних місцевих анестетиків, а також одно-разових засобів доставки їх до органів і тканин.

Відновлення локальної мікроциркуляції при РА зменшує ендотоксикоз і викликає більш ранній початок епітелізації рани за рахунок поліпшення репараційних процесів [2]. Гормональні реакції, зумовлені підвищенням симпатичного тону, проявляються зростанням секреції глюкагону та зниженням секреції інсуліну [1].

Малий об'єм введеного анестетика дозволяє знизити вираженість і частоту розвитку гіпотензії, брадикардії, післяопераційної затримки сечі [5]. Після односторонньої спінальної анестезії (ОСА) швидше відновлюється моторика, цей вид анестезії краще суб'єктивно переноситься пацієнтами, використання малих доз анестетика практично виключає можливість їхньої токсичної дії.

Мета роботи — порівняти ефективність, надійність і безпеку таких методів регіонарної анестезії, як ОСА, традиційна спінальна анестезія (СА) та блокада сідничного нерва (БСН).

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 96 пацієнтів з діагнозами ЦД, СДС, які проходили лікування у 3-й міській лікарні Запоріжжя у відділенні гнійної хірургії в період з 2017 по 2018 рр. Пацієнти були розділені на три групи (по 32 пацієнти у кожній) залежно від методу знеболювання:

1-ша група — хворі, прооперовані в умовах ОСА;

2-га група — хворі, прооперовані в умовах традиційної СА;

3-тя група — хворі, прооперовані в умовах БСН.

Критерії включення:

1. Необхідність оперативного лікування.

2. Різні форми ускладненого СДС у хворих на ЦД 2 типу.

3. Стабільний стан хворого, який дозволяє проводити диференційний підхід до лікування.

Критерії не включення:

1. СД 1 типу.

2. Хворі на СДС стадії 1 і 4 за класифікацією CZE (Ужгород, 2012).

3. Хворі, які знаходяться на гемодіалізі.

Усім пацієнтам проведено оперативне втручання різного ступеня складності, залежно від характеру і ступеня ураження нижньої кінцівки, в умовах досліджуваних нами видів РА.

Клінічна характеристика досліджуваних хворих

Вік хворих, включених у дослідження, становив 39–86 років, середній вік пацієнтів ($62,72 \pm 9,19$) року. У кожній групі 50 % пацієнтів чоловічої та жіночої статі відповідно. Більшість пацієнтів мали супровідну патологію різного ступеня і стадії:

— 90 % хворих — ішемічну хворобу серця;

— 77 % хворих — гіпертонічну хворобу 2–3 ст.;

— 6 % хворих — післяінфарктний кардіосклероз.

Методи дослідження пацієнтів

У всіх пацієнтів здійснювали моніторинг показників серцево-судинної системи (артеріальний систолічний та діастолічний тиск, середній артеріальний тиск, частота пульсу).

Проводили доплерівське сканування периферичного кровотоку портативним звуковим індикатором швидкості кровотоку «МІНІДОП-8» (виробництво НПФ «БЮСС») з пальчиковою манжетою. З урахуванням показників, які визначали за допомогою апарата «МІНІДОП-8», враховували пальце-плечовий індекс (ППІ). Температуру шкірних покривів вимірювали термометром ААР-PRO TD-1116 на рівні гомілковостопного суглоба на різних етапах анестезії. Оцінювали ефективність регіонарного блока, час його настання, тривалість і глибину. Інтенсивність болю визначали за допомогою стандартної візуальної аналогової шкали (ВАШ).

Для статистичної обробки даних застосовували описову статистику (Excel), дисперсійний аналіз (ANOVA) з використанням F критерію Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення

Коливання середнього артеріального тиску (АТ) в групі ОСА (1-ша група) не перевищувало 4,5 %, у групі СА (2-га група) — 9,8 %, а в групі БНС (3-тя група) — 4,3 %. Детально показники середнього АТ відображені в табл. 1. Грунтуючись на критерії Фішера, видно, що в групі пацієнтів, яким була виконана традиційна СА ($p=0,00$), проблеми з гемодинамікою виникали достовірно в 2,2 рази частіше, ніж у групах 1 та 3 ($p=0,02$ і $p=0,01$ відповідно), де зміни середнього АТ також реєструвалися, але менш критичні для пацієнта. Тому рівень гемодинаміки у 1-й і 3-й групах був стабільним і не потребував медикаментозної корекції.

У всіх обстежених пацієнтів після проведення РА відзначалося покращання периферичної мікроциркуляції оперованої кінцівки. Допплерівське сканування периферичного кровотоку проводили за допомогою портативного звукового індикатора швидкості кровотоку «МІНІДОП-8» з накладанням пальчикової манжети на 1-й палець стопи і фіксацією показників кровотоку (систоличний АТ) на артерії цього пальця.

На підставі отриманих нами даних був розрахований ППІ. У хворих, яким була виконана ОСА, ППІ збільшувався під час анестезії на 18,3 %, у хворих після традиційної СА — на 23,5 %, у пацієнтів після БНС — на 17,1 %. Рівень мікроциркуляції оперованої кінцівки достовірно збільшився ($p<0,05$) у всіх групах, що веде до поліпшення репаративних процесів оперованої кінцівки. На відміну від хворих, яким була виконана традиційна СА і рівень ППІ у яких реагував на 20 % і на здоровій нозі ($p<0,05$), що сприяє зниженню гемодинаміки в деяких випадках, показники ППІ достовірно не змінилися у 1-й ($p=0,18$) і 3-й групах ($p=0,07$) більш ніж на 7–8 % ($p>0,05$). Детальніше дані ППІ відображені у табл. 2 і 3.

Про покращання периферичної мікроциркуляції свідчили й параметри зміни температури нижніх кінцівок оперованих хворих в умовах РА. У хворих 1-ї групи тем-

Таблиця 1

Показники середнього артеріального тиску у групах дослідження, мм рт. ст., $M \pm m$

Група хворих	Показник			p	F ст. Fкр.
	До анестезії	20 хв анестезії	60 хв анестезії		
1-ша	100,61±7,64	97,55±5,35*	96,06±6,40*	0,0232	3,92>3,09
2-га	100,38±6,69	90,50±9,15*	92,22±6,95*	0,0000	15,11>3,09
3-тя	101,22±6,36	97,91±6,04*	96,84±4,78*	0,0086	5,01>3,09

Примітка. У табл. 1–3: * — $p<0,05$.

Пальце-плечовий індекс оперованої кінцівки, $M \pm m$

Група хворих	Показник			p	F ст. Fкр.
	До анестезії	20 хв анестезії	60 хв анестезії		
1-ша	0,67±0,10	0,82±0,11*	0,81±0,10*	0,0000	19,82>3,09
2-га	0,65±0,09	0,86±0,11*	0,83±0,12*	0,0000	37,92>3,09
3-тя	0,63±0,10	0,75±0,11*	0,76±0,10*	0,0000	13,93>3,09

Таблиця 3

Пальце-плечовий індекс здорової кінцівки, $M \pm m$

Група хворих	Показник			p	F ст. Fкр.
	До анестезії	20 хв анестезії	60 хв анестезії		
1-ша	0,76±0,12	0,81±0,11	0,81±0,12	0,1758	1,77>3,09
2-га	0,73±0,10	0,92±0,10*	0,88±0,11*	0,0000	27,99>3,09
3-тя	0,69±0,10	0,73±0,10	0,75±0,10	0,0697	2,74>3,09

пература оперованої кінцівки після виконання анестезії зросла на 3,8 %, у хворих 2-ї групи — на 3,4 %, а у пацієнтів 3-ї групи — на 2,8 %. Температуру вимірювали на латеральній поверхні оперованої стопи термометром AAR-PRO TD-1116. На неоперованій кінцівці у пацієнтів 3-ї групи температура стопи змін не мала, на відміну від пацієнтів 1-ї і 2-ї груп, у яких температура неоперованої кінцівки достовірно підвищувалася на 3,7 % під час анестезії.

Слід зазначити, що ОСА, як варіант знеболювання при операціях на стопі, має найадекватніший рівень хірургічного знеболювання порівняно з іншими видами РА при вимірюванні больової чутливості за ВАШ. На підставі отриманих даних можна стверджувати, що у 1-й і 2-й групах рівень больової чутливості за ВАШ забезпечує адекватне хірургічне знеболювання протягом майже 4 год, а при виконанні БСН більше половини пацієнтів не отримують 100 % хірургічної аналгезії, що може призводити до додаткової медикаментозної аналгоседації. Через 10 год після виконання односторонньої анестезії рівень больової чутливості у пацієнтів практично на 50 % нижчий, ніж навіть у хворих, які перенесли традиційну СА. Це робить ОСА методом вибору при знеболюванні у пацієнтів, які потребують оперативного втручання при СДС.

Висновки

1. Регіонарна анестезія є основним методом вибору при операціях на стопі порівняно з методиками загальної анестезії, зважаючи на наявність у пацієнтів з СДС високого ризику за шкалою ASA і безлічі супровідної патології, зумовленої основним захворюванням (цукровий діабет).

2. Післяопераційний період у пацієнтів, які перенесли операцію на стопі в умовах регіонарної анестезії, не ускладнюється порушенням звичайного режиму харчування, що не потребує додаткової корекції стандартного режиму інсулінотерапії.

3. Унаслідок впливу регіонарної анестезії на симпатичну систему у хворих покращуються репаративні процеси оперованої кінцівки, а також відмічається позитивний вплив на вуглеводний обмін.

4. Одностороння спінальна анестезія і блокада сідничного нерва на стороні операції хворими суб'єктивно сприймаються сприятливіше, ніж блокада обох кінцівок при традиційній спінальній анестезії.

5. Виконання блокади сідничного нерва іноді супроводжується певними труднощами (надмірна маса тіла, відсутність можливості УЗ-навігації), внаслідок чого причин одностороння спінальна анестезія є методом вибору у хворих з СДС.

Ключові слова: регіонарна анестезія, одностороння спінальна анестезія, цукровий діабет, синдром діабетичної стопи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кобеляцький Ю. Ю., Шайда О. О. Сучасні методи об'єктивізації болю та ноцицепції. *Медицина неотложных состояний*. 2015. № 2 (65). С. 19–23.
2. Недзвецкий С. В., Руднов В. А., Тарасов А. Н. Периферические нейроаксиальные блокады при операциях на нижних конечностях. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2015. Т. 9, № 3. С. 55–60.
3. Овечкин А. М. Влияние регионарной анестезии и анальгезии на результаты хирургического лечения. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2015. Т. 9, № 1. С. 45–54.
4. Осипова Н. А., Петрова В. В. Боль в хирургии. Средства и способы защиты. *Медицинское информационное агентство*. 2013. С. 235–253.
5. Сравнительная оценка методов и параметров анестезии при хирургическом лечении варикозной болезни с хронической венозной недостаточностью / И. С. Савинов и др. *Таврический медико-биологический вестник*. 2016. Т. 19, № 3. С. 89–93.
6. Шаповал С. Д., Савон И. Л., Смирнова Д. А., Софилканыч М. М. Характеристика микроциркуляции нижних конечностей у пациентов с осложненным синдромом диабетической стопы. *Новости хирургии*. 2013. Т. 21, № 3. С. 54–60.
7. Johnson R. L., Kopp S. L., Burkle C. M. Neuraxial vs general anaesthesia for total hip and total knee arthroplasty: a systematic review of comparative-effectiveness research. *Br J Anaesth*. 2016. Vol. 116 (2). P. 163–176.
8. Neal J. M., Barrington M. J., Brull R., Hadzic A. The second ASRA practice advisory on neurologic complications associated with regional anesthesia and pain medicine: executive summary 2015. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2015. Vol. 40. P. 401–430.

REFERENCES

1. Kobelyatsky Yu.Yu., Shayda O.O. Suchasni metody obyektivizatsiyi bolyu ta nocycepciyi. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*, 2015, vol. 2 (65), pp. 19-23.
2. Nedzvetskiy S.V., Rudnov V.A., Tarasov A.N. Perifericheskie neuroaksialnyie blokady pri operatsiyakh na nizhnikh konechnostyakh. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*, 2015, vol. 3 (9), pp. 55-60.
3. Ovechkin A. M. Vliyanie regionarnoy anesteziyi i analgezii na rezultaty khirurgicheskogo lecheniya. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*, 2015, vol. 9 (1), pp. 45-54.
4. Osipova N.A., Petrova V.V. Bol v khirurgii. Sredstva i sposoby zaschity. *Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo*, 2013, pp. 235-253.
5. Savinov I.S., Ilchenko F.N., Butyrskiy A.G. et al. Sravnitel'naya otsenka metodov i parametrov anesteziyi pri khirurgicheskome lechenii varikoznoy bolezni s khronicheskoy venoznoy nedostatochnostyu. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskii vestnik*, 2016; 19 (3), pp. 89-93.
6. Shapoval S.D., Savon I.L., Smirnova D.A., Sofilkanyich M.M. Kharakteristika mikrotsirkulyatsii nizhnikh konechnostey u patsientov s oslozhnennym sindromom diabeticheskoy stopy. *Novosti khirurgii*, 2013, vol. 21 (3), pp. 54-60.

7. Johnson R.L., Kopp S.L., Burkle C.M. Neuraxial vs general anaesthesia for total hip and total knee arthroplasty: a systematic review of comparative-effectiveness research. *Br J Anaesth*, 2016, vol. 116 (2), pp. 163-176.

8. Neal J.M., Barrington M.J., Brull R., Hadzic A. The second ASRA practice advisory on neurologic complications associated with regional anesthesia and pain medicine: executive summary 2015. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 2015, vol. 40, pp. 401-430.

Надійшла до редакції 12.09.2018

Рецензент канд. мед. наук, доц. І. Л. Басенко, дата рецензії 14.09.2018

УДК 616.12-008.16

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.5

І. М. Кузьмич, М. Г. Мельник, А. С. Маслоков, В. С. Шевченко

ВПЛИВ ВНУТРІШНЬОАОРТАЛЬНОЇ БАЛОННОЇ КОНТРПУЛЬСАЦІЇ НА ТРИВАЛІСТЬ МЕХАНІЧНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ, ФУНКЦІЮ НИРОК І КІЛЬКІСТЬ НЕВРОЛОГІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИНДРОМОМ НИЗЬКОГО СЕРЦЕВОГО ВИКИДУ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ

*Державна установа «Інститут серця
Міністерства охорони здоров'я України», Київ, Україна*

УДК 616.12-008.16

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.5

И. М. Кузьмич, М. Г. Мельник, А. С. Маслоков, В. С. Шевченко

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИАОРТАЛЬНОЙ БАЛОННОЙ КОНТРПУЛЬСАЦИИ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ МЕХАНИЧЕСКОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ, ФУНКЦИЮ ПОЧЕК И НА КОЛИЧЕСТВО НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ НИЗКОГО СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК) — самый распространенный вид временной механической поддержки кровообращения, что позволяет улучшить сердечный выброс и коронарную перфузию, одновременно снижая напряжение на стенку левого желудочка (ЛЖ) и давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК). Целью работы было оценить влияние механической поддержки кровообращения с помощью ВАБК на продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), функцию почек и частоту возникновения энцефалопатий в раннем послеоперационном периоде. Для этого авторами было проведено ретроспективное наблюдательное исследование, в котором принимали участие 58 пациентов с фракцией выброса < 40 %, которым было выполнено кардиохирургические вмешательства в условиях искусственного кровообращения в ГУ «Институт сердца МЗ Украины» за 7-месяч-

© І. М. Кузьмич, М. Г. Мельник, А. С. Маслоков, В. С. Шевченко, 2018

ний період. Отримані результати свідчать, що при доповненні традиційної терапії при постопераційному синдромі низького серцевого викиду проведенням ВАБК відбувається зменшення кількості неврологічних ускладнень, частоти виникнення та ступеня тяжкості гострого пошкодження нирок. Також відзначалося позитивне вплив на функцію дихання, що проявлялося в зменшенні потреби в ІВЛ та повторних інтубаціях. Таким чином, раннє використання ВАБК є ефективним способом профілактики поліорганної недостатності в умовах низького серцевого викиду у пацієнтів кардіохірургічного профілю.

Ключові слова: синдром низького серцевого викиду, внутрішньоаортальна балонна контрпульсація, енцефалопатія, гостре пошкодження нирок, реінтубація.

UDC 616.12-008.16

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.5

I. M. Kuzmich, M. G. Melnyk, A. S. Maslyukov, V. S. Shevchenko

EFFECT OF INTRAAORTIC BALLOON COUNTERPULSATION ON THE DURATION OF MECHANICAL VENTILATION, RENAL FUNCTION, AND THE NEUROLOGICAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH LOW CARDIAC OUTPUT SYNDROME AFTER CARDIAC SURGERY

Intra-aortic balloon counterpulsation (IABP) is the most common form of temporary mechanical circulatory support, which improves cardiac output and coronary perfusion, while reducing the left ventricular wall stress and the pulmonary capillary wedge pressure (PCWP). The purpose of the work was to evaluate the effect of mechanical circulatory support using IABP on the duration of mechanical ventilation, renal function, and the incidence of encephalopathy in the early postoperative period. For this purpose, the authors carried out a retrospective observational study which included 58 patients with EF <40 % who underwent cardiosurgical interventions under CPB in the State Institution "Heart Institute Ministry of Health of Ukraine" for a 7-month period. The obtained results indicate that the use of IABP in conjunction with traditional therapy in the postoperative period in patients with low cardiac output leads to a decrease in the number of neurological complications, the incidence and severity of acute kidney injury, and has positive effect on the respiratory function, which is manifested by reduction in the need for mechanical ventilation and repeated intubations. Thus, the early use of IABP is an effective way of preventing multiple organ failure in patients with low cardiac output after cardiac surgery.

Key words: low cardiac output syndrome, intraaortic balloon counterpulsation, encephalopathy, acute kidney damage, reintubation.

Вступ

Внутрішньоаортальна балонна контрпульсація (ВАБК) є найпоширенішим видом тимчасової механічної підтримки кровообігу [1]. За допомогою ВАБК досягається більш сприятливий баланс між доставкою кисню міокарду і його потребами при використанні концепції систолічного розвантаження та діастолічного приросту. Як наслідок, серцевий викид (СВ), фракція викиду (ФВ) та коронарна перфузія покращуються з одночасним зниженням напруження на стінку лівого шлуночка (ЛШ), системного опору щодо ЛШ та тиску заклинювання легеневої капілярів. Внутрішньоаортальний балон, роздуваючись під час діастолі, витісняє об'єм крові з грудної аорти. У систолу, коли балон швидко спадається, утворюється мертвий простір, що ефективно знижує постнавантаження на ЛШ і покращує антеградний кровотік з ЛШ. Сумарним ефектом є зниження систолічного тиску в аорті до

20 % та підвищення діастолічного тиску. Контрпульсація — термін, що описує надування балона в діастолу та його спадання в ранню систолу. Надування балона в систолу викликає зміщення об'єму крові всередині аорти як проксимально, так і дистально. Це призводить до підвищення коронарного кровотоку і потенційного покращання системної перфузії, коли потенційна енергія, збережена під час систоли в корені аорти, перетворюється в кінетичну енергію з еластичною віддачею кореня аорти [3].

Під час проведення контрпульсації балон встановлюють у низхідній аорті нижче лівої підключичної та вище ниркових артерій. Метод встановлення — за Сельдінгером або хірургічний. Синхронізація балона виконується згідно з ЕКГ-кривою або за тиском в аорті. Проводиться рентген-контроль встановлення в палаті інтенсивної терапії або в ангиографічній операційній.

Балон заповнюється гелієм і роздувається на початку діастоли, коли аортальний клапан закритий. Витісняє кров як проксимально (сонні та коронарні судини), так і дистально (мезентеріальні та ниркові артерії). Відомо, що найбільше кисню міокард ЛШ потребує у фазу ізовольомічного скорочення, коли ЛШ необхідно подолати артеріальний опір (постнавантаження). Внутрішньоаортальний балон спадається наприкінці діастоли у пресистолу, тим самим знижує пресистолічний тиск в аорті, тобто опосередковано знижує післянавантаження.

Показання до проведення ВАБК значно розширилися з того моменту, коли його вперше використали при кардіогенному шоку. Сьогодні контрпульсація широко використовується при різних станах, які супроводжуються лівошлуночковою (незалежно від її етіології) або бівентрикулярною недостатністю.

При використанні ВАБК досягаються два основні стратегічні завдання:

1. Тимчасова підтримка функції ЛШ при гострій серцевій недостатності внаслідок інфаркту міокарда або інтраопераційного ушкодження.
2. Покращання балансу «доставка-потреба» кисню з метою зменшення ішемізованої зони та збереження більшої кількості життєздатного міокарда.

При прогресуванні гострої серцевої недостатності або синдрому низького серцевого викиду (СНСВ) проводиться інтенсивна терапія за допомогою засобів інотропної підтримки, інфузійної терапії, за необхідності застосовуються штучна вентиляція легень (ШВЛ), вазодилататори, діуретики, проводиться компенсація анемії (цільовий гемоглобін > 100 г/л) та ін. За неефективності вищезгаданих заходів хворому показано проведення ВАБК.

Згідно з даними літератури, ВАБК покращує церебральний кровотік. Pfluecke et al. у своїй статті показали, що застосування ВАБК підвищив мозковий кровотік на 20 %, при цьому найбільший ефект спостерігався у пацієнтів зі значно зниженою функцією ЛШ [7]. Це може пояснюватись як прямим впливом ВАБК, а саме зміщенням об'єму крові ретроградно під час діастоли в сонні артерії, так і опосередкованим — внаслідок підвищення серцевого викиду через покращання коронарного кровотоку. В іншому дослідженні вивчався вплив ВАБК на мозкову авторегуляцію. Було показано, що у пацієнтів під час проведення ВАБК вона не порушується. Schachtrupp et al. у своїй праці відмічають, що ВАБК значно підвищує середню швидкість антеградного потоку по середньомозковій артерії навіть у пацієнтів з нормальною гемодинамікою [9]. Особливо ВАБК показана тим пацієнтам з лімітованим серцевим резервом, у яких є необхідність підтримання підвищеного мозкового кровотоку [6].

Вплив ВАБК на тривалість ШВЛ, кількість реінтубацій та ризик появи поєднаних із ШВЛ ускладнень має обмежене висвітлення у світовій літературі. Стосовно

теоретичної взаємодії ВАБК і системи дихання, виходячи з гемодинамічних ефектів ВАБК (покращання систолічної функції ЛШ та зменшення постнавантаження на ЛШ), можна припустити менший вплив негативних гемодинамічних ефектів інвазивної ШВЛ та позитивний тиск у кінці видиху (ПТКВ) при одночасному застосуванні з ВАБК, а також теоретичну можливість швидшого відключення пацієнтів від ШВЛ при одночасному застосуванні ВАБК [2].

Згідно з даними світової літератури, були виконані дослідження щодо впливу ВАБК на нирковий кровотік. Ренальний кровотік може збільшуватися до 25 % як вторинний наслідок збільшення СВ [5; 8]. Зменшення швидкості діурезу може викликати підозру щодо зміщення балона на рівень ниркових артерій та їхнього механічного перекриття. Вплив ВАБК на функцію нирок у післяопераційному періоді вивчав Hilberman, який показав покращання ниркової перфузії під час проведення процедури ВАБК [4].

Мета роботи — оцінити вплив механічної підтримки кровообігу за допомогою ВАБК на тривалість ШВЛ, функцію нирок та частоту виникнення енцефалопатій у ранньому післяопераційному періоді.

Матеріали та методи дослідження

У Державній установі «Інститут серця МОЗ України» за період з лютого 2018 р. по серпень 2018 р. у відділенні інтенсивної терапії для дорослих було досліджено 58 пацієнтів з тяжкою гострою серцевою недостатністю, яка виникла після кардіохірургічних операцій в умовах штучного кровообігу (ШК) у ранньому післяопераційному періоді. У групі з 58 пацієнтів жінки становили 39 % (23 пацієнти), а чоловіки 61 % (35 пацієнтів). Середній вік у групі — (61 ± 9) років.

Серед досліджуваних 22 пацієнти знаходились у IV ф. к. і 36 пацієнтів — у III ф. к. за NYHA безпосередньо перед операцією. Усі пацієнти мали знижену ФВ — (31 ± 10) %. У 33 пацієнтів виявлено легенеvu гіпертензію II–III ст. В обраній когорті цукровий діабет діагностовано у 26 пацієнтів, із них у 9 були ознаки діабетичної нефропатії.

У 32 пацієнтів виявлена артеріальна гіпертензія, у 5 — порушення серцевого ритму, у 3 пацієнтів спостерігались ознаки хронічного обструктивного захворювання легень. В анамнезі 2 пацієнтів було гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом. Інфаркт міокарда в анамнезі визначався у 17 пацієнтів.

У 7 хворих при госпіталізації загальний стан потребував лікування в умовах відділення інтенсивної терапії внаслідок декомпенсації основного захворювання, виражених набряків, плеврального випоту та супровідної патології. У 5 з них було потрібне проведення механічної вентиляції легень (МВЛ), інотропної підтримки добутаміном і норадреналіном, у 4 застосовано левосимендан.

Усім 58 пацієнтам були виконані кардіохірургічні операції в умовах ШК. Розподіл за видом операційних втручань представлений у табл. 1. Операції проводилися в умовах помірної гіпотермії під комбінованою анестезією (севофлюран, пропофол, фентаніл, міорелаксанти). Середній час ШК становив (110 ± 41) хв.

Після операції хворих доправляли до відділення інтенсивної терапії в стані медикаментозної седації та ШВЛ. Моніторинг хворих включав: постійний запис ЕКГ, SaO_2 , SvO_2 крові з верхньої порожнистої вени, інвазивне вимірювання АТ, центрального венозного тиску (ЦВТ), погодинну оцінку діурезу. Визначення газового складу артеріальної або змішаної венозної крові — при надходженні, а в подальшому кожні 6 год або за необхідності частіше.

У всіх пацієнтів з обраної когорти протягом першої доби після операції спостерігалася клініка СНСВ, а саме стійка гіпотензія, тахікардія, підвищення ЦВТ, периферичний спазм, олігоанурія, метаболічний ацидоз, зростання рівня лактату крові.

Усі пацієнти були розподілені на дві групи: у I групі пацієнти отримували комбіновану інотропну підтримку добутаміном, норадреналіном і дофаміном, у II — додатково механічну підтримку циркуляції за допомогою ВАБК (табл. 2).

Усім пацієнтам, з огляду на явища серцевої слабкості, проводили ШВЛ апаратами “Maquet Servo-I” та “Maquet Servo-S” у стандартному режимі CMV, з наступним переходом у режим SIMV (синхронізована переміжна штучна вентиляція). Параметри вентиляції коригували залежно від даних аналізу газів артеріальної крові та пульсоксиметрії. При гіпоксемії застосовувалися помірно збільшені параметри ПТКВ (до 7–8 см вод. ст.), збільшувалася тривалість фази плато дихального циклу, а також змінювалося співвідношення вдих-видих (з 1 : 2 до 1 : 1,5). Седацію проводили пропофолом з фентанілом та/або дексметомідіном з фентанілом. Критеріями переведення на режим PS (підтримка тиском) та наступної екстубації були: нормалізація артеріального тиску (АТ) та ЦВТ, адекватність діурезу, достатнє зігрівання, підтримання SpO₂ на рівні 97–99 % при поступовому зниженні FiO₂ до 35 %, повна реверсія м'язового блока, встановлення контакту з пацієнтом і наявність задовільного неврологічного тону.

Розподіл пацієнтів за групами та критеріями відновлення адекватної функції дихальної системи у післяопераційному періоді наведено у табл. 3.

З наведених даних можна зробити висновок, що у пацієнтів II групи, у яких застосовували ВАБК, швидше нормалі-

Таблиця 1

Розподіл операцій за видом операційних втручань, n=58

Вид втручання	Кількість пацієнтів, n=58
АКШ	25
ПАК	11
ПМК	7
Операція Бентала*	3
ПМК + АКШ	4
ПАК + АКШ	5
ПМАК	3

Примітка. АКШ — аорто-коронарне шунтування; ПАК — протезування аортального клапана; ПМК — протезування мітрального клапана; ПМАК — протезування аортального та мітрального клапанів; * — операція Бентала — протезування аортального клапана висхідної аорти з реімплантацією коронарних артерій.

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів за групами, n=58

Група	Призначення
I, n=30	Добутамін + норадреналін + дофамін
II, n=28	Добутамін + норадреналін + дофамін + ВАБК

Таблиця 3

Розподіл пацієнтів за показниками відновлення функції зовнішнього дихання, n=58

Показник	Група	
	I, n=30	II, n=28
Середній час проведення МВЛ, год	16,3±2,9	8,5±1,8
Середнє SpO ₂ після екстубації	91±3	96±3
Кількість пацієнтів, що потребували реінтубації	12	4

Гемодинамічні показники у досліджуваних пацієнтів у динаміці, n=58

Показник	I група, n=30		II група, n=28	
	0 год	12 год	0 год	12 год
Середній систолічний АТ, мм рт. ст.	86±9	78±8	84±11	83±8
Середній ЦВТ, мм рт. ст.	130±20	170±20	120±20	130±20
Діурез, середня швидкість, мл/год	250±200	150±100	300±100	280±100
Середня ЧСС/хв	98±11	107±8	92±9	95±13
Середній P _v O ₂ , мм рт. ст.	70±4	62±5	73±5	69±4
Середня SaO ₂ , %	99±2	93±3	99±2	96±3

зувалася функція зовнішнього дихання, що зумовлено покращанням перфузії як головного мозку (що приводить до швидшого відновлення неврологічного тону-су), так і дихальної мускулатури. Також свою роль у покращанні функції дихальної системи відіграло зменшення опору судин легеневої артерії, що приводило до зменшення інтерстиційного набряку легень і дозволяло підтримувати легені за принципом “as dry as possible”.

Зважаючи на підвищене навантаження на серцево-судинну систему після введення пацієнта на самостійне дихання, авторами було зафіксовано параметри гемодинаміки на момент екстубації та через 12 год з метою оцінки її змін у зазначених групах дослідження (табл. 4).

З огляду на зазначене вище, застосування ВАБК у пацієнтів дає можливість підтримати гемодинаміку в ранньому періоді після екстубації на достатньому рівні. Із 20 пацієнтів I групи 13 хворим з часом знадобилося підвищення доз симпатоміметиків, на противагу II групі, у якій за цей період у 16 пацієнтів вдалося знизити інотропну підтримку.

Одним з інтегральних показників стану гемодинаміки у пацієнтів є функція нирок. Це пояснюється винятковою чутливістю нирок до гіпотензії, у тому числі до відносної (пацієнти з гіпертонічною та діабетичною нефропатією). Для оцінки гострого ушкодження нирок (ГУН) ми використовували шкалу RIFLE. В обраній когорті пацієнтів ознаки ГУН спостерігались у 33 (56 %) пацієнтів з 58. Їхній розподіл наведено у табл. 5.

Таблиця 5
Розподіл пацієнтів згідно зі ступенем ушкодження нирок, n=58

Показник	Група	
	I, n=30	II, n=28
R (за RIFLE)	16	6
I (за RIFLE)	4	3
F (за RIFLE) + гемодіаліз/ультрафільтрація	3	1

При СНСВ, а відповідно, при гіпоксії пацієнти мають ризик розвитку неврологічних ускладнень, а саме явищ енцефалопатії (загальноомозкова симптоматика) або локальних порушень. Автори розглядали такі розлади як прояви енцефалопатії: сплутаність свідомості, дезорієнтація в місці та часі, галюцинації. Умовно такі випадки було розділено на легкі (без потреби у лікувальних заходах), середньої тяжкості (потреба у психотропних, седативних засобах) та тяжкі (рухове збудження, агресія, потреба у

проведенні МВЛ). Загальна кількість таких ускладнень у досліджуваних пацієнтів становила 16 (27 %) випадків. Розподіл вищезгаданих ускладнень наведено у табл. 6.

Таким чином, збережений у достатніх межах мозковий кровотік у пацієнтів з ВАБК дозволив у хворих II групи зменшити кількість неврологічних розладів.

Таблиця 6

Розподіл неврологічних ускладнень за групами, n=58

Прояви енцефалопатії	Група	
	I, n=30	II, n=28
Легкі	6	2
Середньої тяжкості	3	2
Тяжкі	3	0

Висновок

У пацієнтів з тяжким СНСВ, у яких комбінована інотропна підтримка була доповнена механічною підтримкою кровообігу, нами виявлено зменшення кількості неврологічних ускладнень, зменшення кількості й тяжкості гострого ушкодження нирок. Також спостерігалися позитивні ефекти впливу на функцію дихання, що проявлялось у зниженні потреби в ШВЛ і повторних інтубацій. Отже, незважаючи на деякі специфічні ускладнення, притаманні власне процедурі ВАБК, ми дійшли висновку, що раннє використання механічної підтримки кровообігу за допомогою ВАБК є дієвим способом профілактики поліорганної недостатності в умовах низького серцевого викиду.

Ключові слова: синдром низького серцевого викиду, внутрішньоаортальна балонна контрпульсація, енцефалопатія, гостре ушкодження нирок, реінтубація.

ЛІТЕРАТУРА

1. Impact of intra-aortic balloon pump on short-term clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: A “real life” single center experience / R. de la Espriella-Juan et al. *Med Intensiva*. 2017. Vol. 41, № 2. P. 86–93. doi: 10.1016/j.medin.2016.06.009.
2. Intra-aortic balloon pump combined with mechanical ventilation for treating patients aged > 60 years in cardiogenic shock: Retrospective analysis / H. Liu et al. *J Int Med Res*. 2016. Vol. 44, № 3. P. 433–434. doi: 10.1177/0300060515621443.
3. The need for intra aortic balloon pump support following open heart surgery: risk analysis and outcome / H. Parissis et al. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2010. Vol. 20, № 5. P. 223–231. doi: 10.1186/17498090520.
4. Intra-aortic balloon pumping increases renal blood flow in patients with low left ventricular ejection fraction / E. Sloth et al. *Perfusion*. 2008. Vol. 23, № 4. P. 223–226. doi: 10.1177/0267659108100457.
5. Intra-aortic balloon pump use does not affect the renal function in patients undergoing off pump coronary artery bypass surgery / G. Muniraju et al. *Ann Card Anaesth*. 2011. Vol. 14, № 3. P. 188–191. doi: 10.4103/0971-9784.83996.
6. Increased cerebral blood flow during intra-aortic counterpulsation in cardiac patients: A-370 / M. Schmidt et al. *European Journal of Anaesthesiology*. 2006. Vol. 23. P. 98.
7. Intra-aortic balloon pump (IABP) counterpulsation improves cerebral perfusion in patients with decreased left ventricular function / C. Pfluecke et al. *Perfusion*. 2014. Vol. 29, № 3. P. 511–516. doi: 10.1177/0267659114525218.

8. Intraaortic Balloon Pump Counterpulsation and Cerebral Autoregulation: an observational study / J. Bellapart et al. *BMC Anesthesiol.* 2010. Vol. 12, № 10. P. 3. doi: 10.1186/1471-2253-10-3.

9. Influence of intra-aortic balloon pumping on cerebral blood flow pattern in patients after cardiac surgery / A. Schachtrupp et al. *European Journal of Anaesthesiology.* 2005. Vol. 22, № 3. P. 165–170.

REFERENCES

1. R. de la Espriella-Juan A., Valls-Serral A., Trejo-Velasco B., Berenguer-Jofresa A., Fabregat-Andres O., Perdomo-Londono D., Albiach-Montanana C., Vilar-Herrero J. V., Sanmiguel-Cervera D., Rumiz-Gonzalez E., Morell-Cabedo S. Impact of intra-aortic balloon pump on short-term clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: A “real life” single center experience. *Med Intensiva*, 2017, vol. 41, no. 2, pp. 86-93. doi: 10.1016/j.medin.2016.06.009.

2. Hongwei Liu, Xueping Wu, Xiaoning Zhao, Ping Zhu, and Lina. Intra-aortic balloon pump combined with mechanical ventilation for treating patients aged > 60 years in cardiogenic shock: Retrospective analysis. *J Int Med Res.*, 2016, vol. 44, no. 3, pp. 433-34. doi: 10.1177/0300060515621443.

3. Parissis H., Leotsinidis M., Akbar M.T., Apostolakis E., Dougenis D. The need for intra aortic balloon pump support following open heart surgery: risk analysis and outcome. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2010, vol. 20, no. 5, pp. 223-231. doi: 10.1186/17498090520.

4. Sloth E., Sprogøe P., Lindskov C., Horlyck A., Solvig J., Jakobsen C. Intra-aortic balloon pumping increases renal blood flow in patients with low left ventricular ejection fraction. *Perfusion*, 2008, vol. 23, no. 4, pp. 223-6. doi: 10.1177/0267659108100457.

5. Muniraju G., Pandey S., Chakravarthy M., Krishnamoorthy J., Narayan S., Jawali V. Intra-aortic balloon pump use does not affect the renal function in patients undergoing off pump coronary artery bypass surgery. *Ann Card Anaesth.*, 2011, vol. 14, no. 3, pp. 188-91. doi: 10.4103/0971-9784.83996.

6. Schmidt M., Balci M., Gulbins H., Hannekum A., Pritisanac A. Increased cerebral blood flow during intra-aortic counterpulsation in cardiac patients: A-370. *European Journal of Anaesthesiology*, 2006, vol. 23, p. 98.

7. Pfluecke C., Christoph M., Kolschmann S., Tarnowski D., Forkmann M., Jellinghaus S., Poitz D.M., Wunderlich C., Strasser R.H., Schoen S., Ibrahim K. Intra-aortic balloon pump (IABP) counterpulsation improves cerebral perfusion in patients with decreased left ventricular function. *Perfusion*, 2014, vol. 29, no. 3, pp. 511-6. doi: 10.1177/0267659114525218.

8. Bellapart J., Geng Sh., Dunster K., Timms D., Barnett A. G., Boots R., Fraser J. F. Intraaortic Balloon Pump Counterpulsation and Cerebral Autoregulation: an observational study. *BMC Anesthesiol.*, 2010, vol. 12, no. 10, p. 3. doi: 10.1186/1471-2253-10-3.

9. Schachtrupp A., Wrigge H., Busch T., Buhre W., Weyland A. Influence of intra-aortic balloon pumping on cerebral blood flow pattern in patients after cardiac surgery. *European Journal of Anaesthesiology*, 2005, vol. 22, no. 3, pp. 165-70.

Надійшла до редакції 16.09.2018

Рецензент д-р мед. наук, проф. Ю. І. Карпенко, дата рецензії 18.09.2018

Д. М. Сурков

ВПЛИВ СИСТЕМОЇ ГЕМОДИНАМІКИ НА СТАН ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ПЕРФУЗІЇ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ГІПОКСИЧНО-ШЕМИЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР», Дніпро, Україна

УДК 616-053.36:616.831:612.15]-071-073.432.19
DOI 10.31379/2411.2616.12.2.6

Д. Н. Сурков

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМОЙ ГЕМОДИНАМИКИ НА СОСТОЯНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Среди всех стандартных паттернов церебрального кровотока у доношенных новорожденных в остром периоде гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) наиболее информативными являются индекс резистентности мозговых сосудов Пурселя (RI) и пульсационный индекс Гослинга (PI), измеренные в передней мозговой артерии. Определение этих показателей в 1-й день после перенесенной перинатальной гипоксии-ишемии и в 3-й день после завершения периода терапевтической гипотермии и развития реперфузии мозга достоверно коррелирует с риском возникновения у доношенных новорожденных тяжелых нежелательных неврологических осложнений течения ГИЭ.

Отсутствие корреляционных связей между показателями мозгового кровотока и величиной среднего артериального давления позволяет утверждать о сохранении ауторегуляции тонуса церебральных артерий у новорожденных в остром периоде ГИЭ.

Ключевые слова: мозг, перфузия, гипоксия, энцефалопатия, новорожденные.

UDC 616-053.36:616.831:612.15]-071-073.432.19
DOI 10.31379/2411.2616.12.2.6

D. M. Surkov

INFLUENCE OF SYSTEM HEMODYNAMICS ON CEREBRAL PERFUSION IN TERM NEONATES DURING THE ACUTE PERIOD OF HYPOXIC ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

Introduction. Hypoxic ischemic encephalopathy is a severe condition of the neonatal period leading to a significant neurological disability. Until now the influence of systemic hemodynamics viz. mean arterial pressure on the indices of cerebral perfusion in term infants remains unclear.

Objective. To determine the effect of mean blood pressure on cerebral perfusion and the course of acute period of hypoxic-ischemic encephalopathy in term newborns.

Materials and methods. Data of 205 term infants with Apgar score at birth of 7 or less and Sarnat stage II–III was collected during 72 hours of life. The correlation between mean blood pressure, RI and PI indices and Glasgow coma scale, seizures, confirmed by the aEEG, was analyzed as well as development of neurological complications such as cerebral leukomalacia.

Results and discussion. In the acute period of HIE Resistive Index (RI) and Pulsatile Index (PI), measured in the anterior cerebral artery on day 3 after the end of the therapeutic hypothermia and brain reperfusion, reliably correlate with frequency of seizures occurred as well as risk of cerebral leukomalacia ($p=-0.13$; $p=0.016$). No correlations between mean blood pressure and cerebral perfusion were found in neonates during the acute period of hypoxic ischemic encephalopathy.

Conclusion. The evaluation of Doppler indices of cerebral blood flow RI and PI in the acute period of hypoxic ischemic encephalopathy in the term newborns has a significant diagnostic and predictable value and correlates with the severity and short-term clinical follow-up of HIE. Independency of brain perfusion from mean blood pressure evidences about the preservation of autoregulation of cerebral blood flow in term babies with hypoxic ischemic encephalopathy.

Key words: brain, perfusion, hypoxia, encephalopathy, neonates.

Вступ

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) у розвинених країнах трапляється у 1–3 випадках на 1000 доношених немовлят, народжених живими, і є основною причиною неонатальної смертності та неврологічної інвалідності з дитинства [7]. При цьому її пов'язують у цілому з 1/4 всіх випадків смерті немовлят при пологах, а у країнах із середнім або низьким рівнем економічного та соціального розвитку ця частка сягає 96 % з усіх 1,15 млн зафіксованих випадків ГІЕ у світі [10].

Зниження швидкості церебрального кровотоку внаслідок системної артеріальної гіпотензії та синдрому низького серцевого викиду, а також втрата мозковими артеріями здатності до авторегуляції судинного тонуусу є потенційними чинниками вторинного ішемічного ушкодження мозку [6; 8]. Тому моніторинг церебральної гемодинаміки протягом гострого періоду ГІЕ був запропонований деякими авторами як фізіологічний маркер для ідентифікації новонароджених з найбільшим ризиком тяжкої інвалідності та смерті [5]. Нещодавні дослідження показали, що індекси церебральної гемодинаміки отримані окремо: одразу після народження та тільки протягом періоду лікувальної гіпотермії — не мають такої ж прогностичної цінності, як ті, що досліджені в період зігрівання і розвитку реперфузії [4; 9]. Крім того, уявляється доцільною оцінка зміни показників мозкового кровотоку протягом гострого періоду ГІЕ та їхнього зв'язку із системною гемодинамікою, а саме величиною середнього артеріального тиску, оскільки дотепер залишається відкритим питання справедливості рівняння розрахунку церебрального перфузійного тиску Монро — Келлі для неонатального періоду.

Мета роботи — з'ясувати вплив величини середнього артеріального тиску на церебральну перфузію та перебіг гострого періоду гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених.

Матеріали та методи дослідження

Було проведене одноцентрове когортне дослідження доплерівських показників мозкового кровотоку та їхній взаємозв'язок з величиною середнього артеріального тиску у доношених немовлят, які у 2012–2016 рр. перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених (ВАІТН) КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР» з діагнозом «Тяжка гіпоксично-ішемічна енцефалопатія» (P91.6 за МКХ-10).

Критерії включення: доношені новонароджені гестаційного віку 37–42 тиж. та масою тіла ≥ 2500 г із оцінкою за Апгар при народженні менше 7 балів й оцінкою за Sarnat II–III ст., післянатальний вік до 72 год після пологів.

Критерії виключення: уроджені вади розвитку серця та центральної нервової системи, гестаційний вік < 37 тиж., маса тіла при народженні < 2500 г, післянатальний вік більше 72 год після пологів.

Діагноз «Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія» встановлювався відповідно до Наказу МОЗ України від 08.06.2007 р. № 312 «Про затвердження клінічного Протоколу з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим» і Наказу МОЗ України від 28.03.2014 р. № 225 «Уніфікований клінічний протокол “Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомоги новонародженим в Україні”» за шкалою Sarnat (у модифікації А. Hill, I. I. Volpe, 1994).

Етапи дослідження: середній артеріальний тиск і доплерівські показники мозкового кровотоку вимірювались у перший день при надходженні до ВАІТН, на 2-гу, 3-тю та 5-ту добу лікування.

На всіх етапах дослідження немовлятам проводилася стандартна нейросонографія з визначенням лінійних швидкостей мозкового кровотоку (максимальна систолічна швидкість (V_s), см/с; максимальна діастолічна швидкість (V_d), см/с; середня швидкість (V_m); см/с) у передній мозковій артерії (Arteria Cerebri Anterior, АСА) [2] з подальшим розрахунком таких індексів:

1) RI — індекс резистентності мозкових судин Пурсело (Pourcelot Resistive Index) [2]:

$$RI = (V_s - V_d) / V_s;$$

2) PI — пульсаційний індекс Гослінга мозкового кровотоку (Gosling Pulsatility Index) [2]:

$$PI = (V_s - V_d) / V_m,$$

де $V_m = (V_s + 2 \cdot V_d) : 3$;

3) ЦПТ Aaslid — церебральний перфузійний тиск (ЦПТ) за формулою R. Aaslid (1986) [2]:

$$\text{ЦПТ} = 1,1 \cdot (V_s - V_d) / PI - 5 \text{ мм рт. ст.};$$

4) ЦПТ Czosnyka — церебральний перфузійний тиск за формулою M. Czosnyka (1998) [3]:

$$\text{ЦПТ} = \text{САТ} \cdot (V_d / V_m) + 14,$$

де САТ — середній артеріальний тиск, мм рт. ст.

Усім дітям проводили рутинну інтенсивну терапію відповідно до Наказу МОЗ України від 28.03.2014 р. № 225 «Уніфікований клінічний протокол “Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні”», що включала раннє застосування терапевтичної гіпотермії 33–35 °С протягом 72 год.

Був досліджений кореляційний зв'язок доплерівських показників церебральної перфузії з величиною середнього артеріального тиску, оцінкою за шкалою коми Глазго, модифікованою для немовлят (шкала «Глазго — Санкт-Петербург», А. С. Йова та ін., 2005) [1], та небажаним виникненням неврологічних ускладнень у вигляді неонатальних судом і/або церебральної лейкомаляції.

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням пакета програмного забезпечення JASP 0.9.0.1 (Amsterdam, The Netherlands, 2018) у відповідності із загальноприйнятими стандартами математичної статистики. Перед статистичною обробкою всі дані були перевірені на нормальність розподілу із застосуванням W-тесту Шапіро — Вілкса. Для непараметричних даних первинна статистична обробка даних включала розрахунок медіани M, 25 та 75 перцентилів.

Для статистичного порівняння значень досліджуваних груп використовували U-критерій Манна — Уїтні (Mann–Whitney U-test). Для визначення кореляційного зв'язку використовувався r-критерій Спірмана й аналіз Кендала — Тау.

Результати дослідження та їх обговорення

Усього проаналізовані результати лікування 205 доношених новонароджених, середній гестаційний вік становив $(39,6 \pm 1,4)$ тиж. (37–42), маса при народженні (3573 ± 549) г (2440–5300). За статеву ознакою 128 (62,4 %) немовлят — хлопчики і 77 (37,6 %) — дівчатка. У перші 0–6 год від народження до відділення надійшли 47 (22,9 %) дітей, у період 6–24 год — 136 (66,3 %), 24–72 год — 19 (9,3 %) та 3 (1,5 %) немовляти — у термін понад 72 год. Двадцятивосьмиденна летальність сягала 3 випадки із 205 (1,46 %) дітей.

Першим завданням дослідження було з'ясувати, чи існує достовірний зв'язок між показниками мозкової гемодинаміки у новонароджених і перебігом та наслідками ГІЕ, тобто наскільки значущим діагностично та прогностично є вимірювання доплерівських патернів мозкового кровотоку під час проведення стандартної нейросонографії. Для цього був проведений кореляційний аналіз між показниками RI та PI й розвитком такого небажаного ускладнення ГІЕ, як лейкомаляція, що виявлялася на підставі нейросонографії та/або МРТ (КТ), та частотою виникнення судом за даними амплітудно-інтегрованої електроенцефалограми. Результати порівнювального аналізу представлені у табл. 1 і 2.

Таблиця 1

Порівняння показників центральної та церебральної гемодинаміки у 1-й та 3-й дні дослідження у новонароджених, у яких у подальшому виявлена або не виявлена церебральна лейкомаляція, медіана (25–75 %)

Показники центральної та церебральної гемодинаміки	Без лейкомаляції, n=180	Лейкомаляція, n=25	p-value
День 1-й			
CAT, мм рт. ст.	55 (47–60)	53 (42–63)	0,842
ACA Vs, см/с	21 (16–28)	21 (17,4–28,2)	0,671
ACA Vm, см/с	11,6 (8,1–15,6)	13 (10–17,5)	0,244
RI	0,68 (0,59–0,75)	0,62 (0,55–0,69)	0,037*
PI	1,2 (0,99–1,5)	1,0 (0,84–1,22)	0,006*
ЦПТ Aaslid	7,8 (4,2–11,5)	8,9 (5,75–13,85)	0,232
ЦПТ Czosnyka	45,4 (40–51,4)	48,2 (42,35–59,7)	0,074
День 3-й			
CAT, мм рт. ст.	60 (52–69,3)	54 (50–58,8)	0,053
ACA Vs, см/с	26 (20,1–33)	26 (18,8–34,5)	0,854
ACA Vm, см/с	14 (11–18)	16,5 (10,8–19,8)	0,336
RI	0,67 (0,61–0,73)	0,6 (0,5–0,76)	0,033*
PI	1,2 (1,0–1,4)	1,0 (0,75–1,5)	0,042*
ЦПТ Aaslid	10,4 (6,7–15,2)	12,5 (6,6–16,8)	0,418
ЦПТ Czosnyka	49 (40,1–55,9)	46,0 (36,4–55,5)	0,418

Примітка. * — $p < 0,05$.

Порівняння показників центральної та церебральної гемодинаміки у 1-й та 3-й дні лікування у новонароджених, у яких протягом усього періоду дослідження до 7-го дня були зареєстровані судоми*, медіана (25–75 %)

Показники центральної та церебральної гемодинаміки	Без судом, n=196	Судоми, n=9	p-value
День 1-й			
CAT, мм рт. ст.	55 (47–61)	52 (47,5–60,5)	0,386
ACA Vs, см/с	21 (16–28)	21 (17,8–25,5)	0,681
ACA Vm, см/с	11 (8,7–15)	11 (9,8–14,5)	0,592
RI	0,67 (0,59–0,74)	0,62 (0,57–0,73)	0,209
PI	1,2 (0,95–1,47)	1 (0,9–1,4)	0,210
ЦПТ Aaslid	8 (4,5–11,9)	7,5 (5,8–13,35)	0,611
ЦПТ Czosnyka	45,6 (40–52,4)	44,5 (42,2–52,5)	0,648
День 3-й			
CAT, мм рт. ст.	60 (52–69,3)	54 (50–58,8)	0,056
ACA Vs, см/с	26 (20,1–33)	25 (19,2–40)	0,662
ACA Vm, см/с	14 (11–18)	17,9 (14,7–23,9)	0,968
RI	0,67 (0,61–0,74)	0,6 (0,49–0,65)	0,005
PI	1,2 (1,0–1,4)	1,0 (0,71–1,35)	0,006
ЦПТ Aaslid	10,45 (6,7–15,5)	13,7 (8–21,25)	0,881
ЦПТ Czosnyka	49 (40,18–55,98)	45,3 (36,65–54,9)	0,243

Примітка. * — Mann–Whitney U-тест.

Дані, представлені в табл. 2, показують, що новонароджені, у яких у подальшому була діагностована церебральна лейкомаляція, мали статистично нижчі показники RI та PI у 1-й та 3-й дні проведення інтенсивної терапії. Зв'язок між цими перемінними також підтверджується кореляційним аналізом Кендала — Тау. Рівень RI у 1-й день негативно корелює з розвитком лейкомаляції ($r=-0,12$; $p=0,018$), а також RI на 3-й день ($p=-0,13$; $p=0,016$). Слабкість описаної кореляції пояснюється непередбачуваним станом авторегуляції мозкового кровотоку у новонароджених з ГІЕ під час лікувальної гіпотермії та наявності анте-, інтранатальних чинників, що впливають на розвиток лейкомаляції.

Дані в табл. 2 демонструють, що серед новонароджених, які мали судоми в терміні до 7-го дня лікування, показники RI та PI на 3-й день були значно нижчими порівняно з малюками, у яких судом не було.

Таким чином, визначення RI та PI у 1-й день при надходженні до ВАІТН та, особливо, на 3-й день лікування на стадії завершення лікувальної гіпотермії, зігрівання та реперфузії головного мозку є ефективним неінвазійним діагностичним методом оцінки ступеня ушкодження головного мозку та предиктором розвитку судом і тяжкого ускладнення ГІЕ у вигляді церебральної лейкомаляції.

Другим завданням було з'ясувати взаємозв'язок між системною та церебральною гемодинамікою у доношених новонароджених у гострому періоді ГІЕ. Для цього був виконаний кореляційний аналіз впливу середнього артеріального тиску на

Таблиця 3
**Кореляційний аналіз впливу
на показники церебральної
гемодинаміки величини середнього
артеріального тиску у новонароджених
у 1-й день дослідження***

Показник	r-Критерій Спірмана	p-value
День 1-й		
ACA Vs	0,022	0,758
ACA Vd	0,050	0,477
ACA Vm	0,039	0,581
ЦПТ Aaslid	0,030	0,669
RI	0,044	0,535
PI	0,108	0,124
День 3-й		
ACA Vs	-0,039	0,590
ACA Vd	0,039	0,584
ACA Vm	0,152	0,991
ЦПТ Aaslid	-0,039	0,591
RI	-0,064	0,372
PI	-0,070	0,325

Примітка. * — формула розрахунку ЦПТ М. Czosnyka (1998) не була врахована в кореляційному аналізі, оскільки містить значення середнього артеріального тиску власне як змінну у рівнянні.

тичної та прогностичної значущості, застосування їх у новонароджених як розрахункових індексів стану церебральної гемодинаміки уявляється суперечливим.

Висновки

1. Серед усіх стандартних патернів церебрального кровотоку у доношених новонароджених у гострому періоді ГІЕ найбільш інформативними є індекс резистентності мозкових судин Пурсело (RI) та пульсаційний індекс Гослінга (PI), виміряні в передній мозковій артерії. Визначення цих показників у 1-й день після перенесеної перинатальної гіпоксії-ішемії та у 3-й день після завершення періоду терапевтичної гіпотермії та розвитку реперфузії мозку достовірно корелює з ризиком виникнення у доношених новонароджених тяжких небажаних неврологічних ускладнень перебігу ГІЕ.

2. Відсутність кореляційних зв'язків між показниками мозкового кровотоку та величиною середнього артеріального тиску дозволяє стверджувати про збереження авторегуляції тонуусу церебральних артерій у новонароджених, навіть у гострому періоді ГІЕ.

Ключові слова: мозок, перфузія, гіпоксія, енцефалопатія, новонароджені.

доплерівські патерни мозкового кровотоку. Результати кореляційного аналізу подано у табл. 3.

Не було знайдено достовірного зв'язку між величиною середнього артеріального тиску та індексами церебральної гемодинаміки у 1-й і 3-й день дослідження.

З цього аналізу можна зробити кілька узагальнень. На відміну від дорослих, ЦПТ у новонароджених не залежить від артеріального тиску. Це пов'язано як з більшим впливом інших фізіологічних факторів (PaCO₂, серцевий викид), так і з особливостями регуляції центральної гемодинаміки у немовлят і дітей раннього віку, у яких зовнішня робота серця є переважно ізотонічною, а не ізоволемічною. Ці дані збігаються з результатами досліджень останніх років щодо регуляції мозкового кровообігу у неонатальному періоді [8]. Очевидно, що у новонароджених присутній феномен авторегуляції церебрального кровотоку, який спростовує нещодавні уявлення щодо пасивної залежності мозкового кровотоку від величини артеріального тиску [5; 6]. Насамкінець, розрахункові формули ЦПТ R. Aaslid (1986) і М. Czosnyka (1998) не виявили достовірної діагностичної та прогностичної значущості, застосування їх у новонароджених як розрахункових індексів стану церебральної гемодинаміки уявляється суперечливим.

ЛІТЕРАТУРА

1. Оценка тяжести внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных : матеріали Щорічної міждисциплінарної науково-практичної конференції країн СНД «Перспективы и пути развития неотложной педиатрии», що присвячена 120-річчю першої у Росії спілки дитячих лікарів (Санкт-Петербург, 3–4 лютого 2006 р.) Електронний ресурс / ред. А. С. Иова. Санкт-Петербург, 2005. Режим доступу: http://www.airspb.ru/persp_31.shtml. Дата звернення: 18.10.2018.
2. Aaslid R. Transcranial Doppler sonography. Wien: Springer-Verlag, 1986. 39 p.
3. Cerebral perfusion pressure in head-injured patients: a noninvasive assessment using transcranial Doppler ultrasonography / M. Czosnyka et al. *Journal of Neurosurgery*. 1998. Vol. 88, suppl. 5. P. 802–808.
4. Elstad M., Whitelaw A., Thoresen M. Cerebral resistance index is less predictive in hypothermic encephalopathic newborns. *Acta Paediatrica*. 2011. Vol. 100. P. 1344–1349.
5. Transfontanellar duplex brain ultrasonography resistive indices as a prognostic tool in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy before and after treatment with therapeutic hypothermia / G. J. Gerner et al. *Journal of Perinatology*. 2016. Vol. 36, suppl. 3. P. 202–206. doi: 10.1038/jp.2015.169.
6. Cerebrovascular autoregulation and neurologic injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / J. A. Howlett et al. *Pediatric Research*. 2013. Vol. 74, suppl. 5. P. 525–535. doi: 10.1038/pr.2013.132.
7. Cooling for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy Electronic resource / S. E. Jacobs et al. *Cochrane Database System Review*. 2013. Vol. 31, suppl. 1. Mode of access: https://www.cochrane.org/CD003311/NEONATAL_cooling-for-newborns-with-hypoxic-ischaemic-encephalopathy. Date of access: 18.10.2018.
8. Pardo A. C. Autoregulation in infants with neonatal encephalopathy. *Pediatric Neurology Briefs*. 2015. Vol. 29, suppl. 10. P. 75. doi: 10.15844/pedneurbriefs-29-10-2
9. Hypothermia makes cerebral resistance index a poor prognostic tool in encephalopathic newborns / J. H. Skranes et al. *Neonatology*. 2014. Vol. 106, suppl. 1. P. 17–23.
10. Neuroprotection for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy in low- and middle-income countries / M. Tagin et al. *Journal of Pediatrics*. 2015. Vol. 167, suppl. 1. P. 25–28.

REFERENCES

1. Yova A. S. Otsenka tyazhesti vnutrizheludotchkovykh krovoizliyaniy u novorozhdennykh [Evaluation of the intraventricle hemorrhages severity in neonates]. Available at: http://www.airspb.ru/persp_31.shtml (accessed: 18.10.2018)
2. Aaslid R. Transcranial Doppler sonography. Wien, Springer-Verlag Publ., 1986. 39 p.
3. Czosnyka M., Matta B.F., Smielewski P., Kirkpatrick P.J., Pickard J.D. Cerebral perfusion pressure in head-injured patients: a noninvasive assessment using transcranial Doppler ultrasonography. *Journal of Neurosurgery*, 1998, vol. 88, no. 5, pp. 802-808.
4. Elstad M., Whitelaw A., Thoresen M. Cerebral resistance index is less predictive in hypothermic encephalopathic newborns. *Acta Paediatrica*, 2011, vol. 100, pp. 1344-1349.
5. Gerner G.J., Burton V.J., Poretti A., Bosemani T., Cristofalo E., Tekes A., Seyfert D., Parkinson C., Leppert M., Allen M., Huisman T.A., Northington F.J., Johnston M.V. Transfontanellar duplex brain ultrasonography resistive indices as a prognostic tool in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy before and after treatment with therapeutic hypothermia. *Journal of Perinatology*, 2016, vol. 36, suppl. 3, pp. 202-206. doi: 10.1038/jp.2015.169.
6. Howlett J.A., Northington F.J., Gilmore M.M., Tekes A., Huisman T.A., Parkinson C. Cerebrovascular autoregulation and neurologic injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatric Research*, 2013, vol. 74, suppl. 5, pp. 525-535. doi: 10.1038/pr.2013.132.

7. Jacobs S.E., Berg M., Hunt R., Tarnow-Mordi W.O., Inder T.E., Davis P.G. Cooling for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Cochrane Database System Review*, 2013, vol. 31, suppl. 1. Available at: https://www.cochrane.org/CD003311/NEONATAL_cooling-for-newborns-with-hypoxic-ischaeic-encephalopathy (accessed: 18.10.2018)

8. Pardo A.C. Autoregulation in infants with neonatal encephalopathy. *Pediatric Neurology Briefs*, 2015, vol. 29, suppl. 10, p. 75. doi: 10.15844/pedneurbriefs-29-10-2

9. Skranes J.H., Elstad M., Thoresen M., Cowan F.M., Stiris T., Fugelseth D. Hypothermia makes cerebral resistance index a poor prognostic tool in encephalopathic newborns. *Neonatology*, 2014, vol. 106, suppl. 1, pp. 17-23.

10. Tagin M., Abdel-Hady H., Rahman S., Azzopardi D.V., Gunn A.J. Neuroprotection for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy in low- and middle-income countries. *Journal of Pediatrics*, 2015, vol. 167, suppl. 1, pp. 25-28.

Надійшла до редакції 17.09.2018

Рецензент д. мед. н., проф. В. І. Снісарь, дата рецензії 19.09.2018

УДК 616.13-004.6-002.18-06:616.151.5]-089-07-084

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.7

**І. В. Твердовський, Є. П. Бугаєнко, А. Л. Бобирь,
К. П. Кірпічнікова, О. М. Салех**

ДИНАМІКА ЗМІН СТАНУ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ОБЛІТЕРУЮЧИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ СУДИН НИЖНІХ КІНЦІВОК НА ФОНІ ВИКОРИСТАННЯ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГЕПАРИНУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.13-004.6-002.18-06:616.151.5]-089-07-084

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.7

**І. В. Твердовський, Е. П. Бугаєнко, А. Л. Бобирь, Е. П. Кирпичникова,
Е. Н. Салех**

**ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА
У БОЛЬНЫХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОСУДОВ
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ НА ФОНЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НИЗКОМО-
ЛЕКУЛЯРНОГО ГЕПАРИНА**

Было оценено исходное состояние системы гемостаза у 45 больных, проходивших лечение по поводу облитерирующего атеросклероза нижних конечностей в Одесской областной клинической больнице. Во время оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде больные получали обезболивание на основе эпидурального введения бупивакаина, также в схему лечения входил эноксапарин 0,4 мл (40 000 анти-Ха МЕ) 2 раза в сутки подкожно в переднебоковую поверхность брюшной стенки с первых послеоперационных суток в течение 7 сут. и пентоксифиллин в/в капельно 200 мг два раза в сутки в течение 7 сут. Динамика состояния системы гемостаза у этой группы больных была оценена с помощью низкочастотной вибрационной пьезоэлектрической тромбоэластографии (НПТЭГ) в первые сутки до оперативного вмешательства и на 3-и, 5-е и 7-е послеоперационные сутки.

© І. В. Твердовський, Є. П. Бугаєнко, А. Л. Бобирь та ін., 2018

Результаты. До оперативного вмешательства и начала лечения у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей на фоне активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза отмечаются существенная структурная и хронометрическая гиперкоагуляция с повышенной генерацией тромбина и угнетение фибринолитической активности крови. На фоне лечения в составе эпидурального введения бупивакаина, эноксапарина 0,4 мл (40 000 анти-Xa ME) 2 раза в сутки с первых послеоперационных суток и пентоксифиллина в/в капельно 200 мг два раза в сутки наблюдались достоверные изменения в сторону нормализации во всех составляющих системы гемостаза по методике НПТЭГ ($p < 0,001$). Интенсивная терапия на фоне системного патологического процесса привела к нормализации показателей коагуляционного звена системы гемостаза у больных облитерирующим атеросклерозом. Сосудисто-тромбоцитарная и фибринолитическая системы не достигли в течение 7 сут. нормальных величин, но продемонстрировали значительную тенденцию к снижению степени проявлений их нарушений ($p < 0,001$).

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз, тромбообразование, гемостаз.

UDC 616.13-004.6-002.18-06:616.151.5]-089-07-084

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.7

I. V. Tverdovsky, Ye. P. Bugaenko, A. L. Bobyr, K. P. Kirpichnikova, O. M. Salekh

DYNAMICS OF CHANGES IN THE HEMOSTATIC SYSTEM IN PATIENTS WITH OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS OF THE LOWER EXTREMITIES AGAINST THE USE OF LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN

Relevance. Patients with peripheral arterial disease have 3- to 5-fold higher mortality risk compared with those without peripheral arterial disease. Increased mortality is mainly driven by a higher cardiovascular disease risk and reflects the underlying systemic atherosclerosis process in peripheral arterial disease patients.

Objective of the study. The purpose of this study is to evaluate the functional state of the vascular-platelet, coagulation and fibrinolysis of the hemostasis system and their disorders with the help of low-frequency vibration piezoelectric thromboelastography (NPTEG) in patients with obliterating atherosclerosis of the lower extremities on the background of treatment.

Materials and methods. The initial state of the hemostasis system was evaluated in 45 patients undergoing treatment for obliterating atherosclerosis of the lower limbs in the Odessa Regional Clinical Hospital. During surgery and in the postoperative period, patients received anesthesia on the basis of epidural bupivacaine administration, also included enoxaparin 0.4 ml (40,000 anti-Xa IU) 2 times a day subcutaneously in the antero-lateral surface of the abdominal wall from the first postoperative day, for 7 days and pentoxifylline IV in the drip 200 mg twice a day for 7 days. The dynamics of the hemostatic system in this group of patients was assessed with the help of NPTEG on the first day before surgery, and at 3, 5 and 7 postoperative days.

Results. Prior to surgery and initiation of treatment in patients with obliterating atherosclerosis of the lower extremities against the background of the activation of the vascular — platelet unit of hemostasis, significant structural and chronometric hypercoagulation with increased thrombin generation and inhibition of fibrinolytic activity of blood was noted. On the background of treatment in the epidural administration of bupivacaine, enoxaparin 0.4 ml (40,000 anti-Xa IU) 2 times a day from the first postoperative day and pentoxifylline IV drip 200 mg twice a day, there were significant changes in the direction of normalization in all components system of hemostasis by the method of NPTEG ($p < 0.001$). Intensive therapy against the background of the systemic pathological process led to the normaliza-

tion of coagulation units of the hemostasis system in patients with obliterating atherosclerosis. Vascular-platelet and fibrinolytic systems did not achieve normal values within 7 days, but showed a significant tendency to decrease the degree of manifestation of their disorders ($p < 0.001$).

Key words: obliterating atherosclerosis, thrombus formation, hemostasis.

У західних країнах щороку від захворювань серцево-судинної системи (ССС) вмирають приблизно 3 млн осіб, у США — 1 млн, що становить половину всіх смертей [2]. Смертність від захворювань ССС переважає над смертністю від усіх зляканих новоутворень разом узятих, причому чверть померлих від цієї недуги — люди працездатного віку [1].

Захворювання ССС досить численні. Частина з них є хворобами переважно серця, інші — головним чином артерій (атеросклероз) або вен, деякі уражають серцево-судинну систему в цілому (гіпертонічна хвороба). Хронічні захворювання аорти й артерій призводять до порушення кровотоку в судинах за рахунок облітеруючих (стенотичних) або дилатуючих (аневризматичних) уражень [5].

За деякими оцінками, понад 200 млн людей у всьому світі страждають від захворювань артерій нижніх кінцівок (ЗАНК). Поширеність ЗАНК зросла на 25 % у 2000–2010 рр., особливо у країнах з низьким і середнім рівнем доходу [3]. Своєчасна діагностика і лікування сприяють збільшенню тривалості та якості життя і поліпшенню показників громадського здоров'я (зниження інвалідності, показників смертності, тяжких ускладнень хвороби) [4].

Метою даного дослідження є оцінка функціонального стану судинно-тромбоцитарної, коагуляційної ланок і фібринолізу системи гемостазу та їхніх розладів за допомогою низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ) у хворих на облітеруючий атеросклероз (ОА) нижніх кінцівок на фоні лікування.

Матеріали та методи дослідження

Було оцінено вихідний стан системи гемостазу у 45 хворих, які проходили лікування з приводу ОА нижніх кінцівок в Одеській обласній клінічній лікарні. Критеріями включення до дослідження були: наявність у пацієнта ОА Іа та ІІІ стадій, верифікованого за допомогою комп'ютерної ангіографії або доплерографії, стенозу стегнового, підколінного або гомілкового сегментів, вік 18 років і більше, відсутність факторів, позначених у складі критеріїв виключення, інформована письмова згода пацієнта на участь у дослідженні. Критеріями виключення з дослідження стали: відмова пацієнта від участі у дослідженні, відмова пацієнта від складових терапій: переливання компонентів крові (з релігійних причин), епідуральної анестезії та аналгезії (побоювання ускладнень пункції епідурального простору), наявність відносних або абсолютних протипоказань до катетеризації епідурального простору, алергічні реакції на лідокаїн або бупівакаїн, некомпенсовані хронічні захворювання або захворювання, які впливають на систему гемостазу.

Оцінка системи гемостазу проводилася за допомогою НПТЕГ. Кров для дослідження брали в однакових умовах за стандартною методикою з кубітальної вени випробуваних. Для вивчення системи гемостазу та реологічних властивостей крові використовувався апаратно-програмний комплекс АРП-01М «Меднорд», призначений для безперервної реєстрації основних параметрів процесу утворення згустка крові та його лізису.

Усім хворим було проведено оперативне втручання в обсязі стегново-підколінного шунтування автовеною. Протягом оперативного втручання та в післяопераційному періоді хворі отримували знеболювання на основі епідурального введення бупівакаїну, також до схеми лікування входив еноксапарин 0,4 мл (40 000 анти-Ха МО) двічі на добу підшкірно в передньобічну поверхню черевної стінки з 1-ї післяопераційної доби протягом 7 діб та пентоксифілін в/в краплинно 200 мг двічі на добу протягом 7 діб. Динаміку стану системи гемостазу у цій групі хворих на ОА було оцінено за допомогою НПТЕГ у 1-шу добу до оперативного втручання та на 3-тю, 5-ту та 7-му післяопераційну добу. Лікування ОА включало в себе гастропротекторну, спазмолітичну, реологічно активну, антиоксидантну, метаболічну та інфузійну терапію.

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих на ОА на фоні активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу відзначається суттєва структурна (збільшення амплітуди показника максимальної щільності згустка (МА) НПТЕГ) і хронометрична (скорочення інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК), індексу коагуляційного драйву (ІКД), константи тромбінової активності (КТА) та часу згортання крові (ЧЗК) НПТЕГ) гіперкоагуляція з підвищеною генерацією тромбіну (збільшення показника тромбінової активності початкового показника агрегатного стану крові (А0), часу контактної фази коагуляції (R(t1)), ІКК НПТЕГ) та пригнічення фібринолітичної активності крові — інтенсивності ретракції та лізису згустка (ІРЛЗ).

На 3-тю добу на фоні лікування стан системи гемостазу, за даними НПТЕГ, мав помірну позитивну динаміку. Динаміка стану системи гемостазу у хворих на ОА наведена у табл. 1. Згідно з цими даними, стан системи гемостазу у хворих на ОА на 3-тю добу лікування характеризується помірними змінами в усіх його ланках порівняно з показниками до початку лікування (1-ша доба, до оперативного втручання). У первинній ланці гемостазу зберігаються порушення агрегації тромбоцитів.

Таблиця 1

Динаміка стану системи гемостазу у хворих на облітеруючий атеросклероз на 3-тю добу лікування, $M \pm \sigma$

Показник	Норма	Хворі на ОА	
		До оперативного втручання (1-ша доба)	У процесі лікування (3-тя доба)
A0	222,25±15,33	435,49±26,88*	419,65±23,12*
R(t1)	2,36±0,14	1,36±0,34*	1,48±0,11*
ІКК	84,30±1,01	145,41±3,23*	139,74±3,03*
КТА	15,22±0,32	31,13±0,54*	30,12±0,51*#
ЧЗК(t3)	8,42±0,18	4,44±0,39*	5,02±0,29*
ІКД	21,15±0,60	41,73±1,29*	37,59±0,93*#
ІПЗ	14,45±0,42	31,47±0,87*	28,43±0,25*#
МА	525,45±30,50	914,49±61,13*	825,81±51,87*
ІРЛЗ	16,45±0,40	8,67±0,66*	9,98±0,59*

Примітка. Розбіжності достовірні: * — порівняно з групою здорових добровольців ($p < 0,001$); # — у пацієнтів на 3-тю добу порівняно з тією ж групою на 1-шу добу ($p < 0,05$).

За даними НПТЕГ, виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів (A0, R(t1) та ІКК). Так, показник ІКК у хворих на ОА на 3-тю добу лікування становив $139,74 \pm 3,03$, що достовірно ($p < 0,001$) перевищує показник норми на 65,76 %; A0 — $(419,65 \pm 23,12)$ відн. од., що достовірно ($p < 0,001$) дорівнювало 88,81 % підвищення порівняно з нормою; R(t1) знизився до $(1,48 \pm 0,11)$ хв, що є укороченням показника на 37,28 % ($p < 0,001$). Усі перелічені достовірні зміни у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу: збільшення амплітуди, інтенсивності агрегації та скорочення її часу — вказують на посилення та пришвидшення агрегації тромбоцитів у хворих на ОА на 3-тю добу порівняно з показниками здорових добровольців.

Порівнювали зміни у системі гемостазу між показниками НПТЕГ у динаміці: на 3-тю добу після початку лікування та на 1-шу добу до оперативного втручання. Так, показник ІКК у хворих на ОА на 3-тю добу лікування становив — $139,74 \pm 3,03$, що нижче показника на 1-шу добу на 3,89 %; A0 на 3-тю добу знизився на 3,63 % порівняно з 1-ю добою лікування; R(t1) був подовжений порівняно з 1-ю добою на 8,82 % (див. табл. 1).

Зміни у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу на 3-тю та на 1-шу добу лікування хворих на ОА, оцінені за методикою НПТЕГ, є недостовірними, тобто можна констатувати відсутність суттєвих змін на тлі спрямованості процесів у бік нормалізації. Це вказує на збереження порушень до 3-ї доби лікування у клітинній ланці гемостазу хворих на ОА без динаміки до покращання. Щодо характеристики I та II ланок коагуляції, було відзначено статистично достовірне ($p < 0,001$) зменшення амплітудних і хронометричних показників НПТЕГ порівняно з показниками норми. Отримані такі дані: збільшення показників ІПЗ на 96,74 % — до $28,43 \pm 0,25$; КТА на 97,89 % — до $30,12 \pm 0,51$; ІКД на 77,73 % — до $37,59 \pm 0,93$; МА на 57,16 % — до $825,81 \pm 51,87$; скорочення ЧЗК(t3) на 40,38 % — до 5,02 хв. Наведені дані свідчать про гіперкоагуляцію та пригнічення антикоагулянтної системи, які на 3-тю добу лікування хворих на ОА зберігаються у системі гемокоагуляції.

Порівняно зміни у системі гемостазу у хворих на ОА між показниками НПТЕГ у динаміці на 3-тю і 1-шу добу лікування: КТА на 3-тю добу лікування становила $30,12 \pm 0,45$, що нижче показника на 1-шу добу на 3,24 % ($p < 0,05$); ІКД на 3-тю добу зменшився на 9,92 % порівняно з 1-ю добою; ЧЗК збільшився на 13,06 %; ІПЗ зменшився на 9,65 % — з $31,47 \pm 0,87$ до $28,43 \pm 0,25$ ($p < 0,05$); МА зменшилася на 9,69 % ($p < 0,05$). Зміни в коагуляційній ланці гемостазу на 3-тю добу лікування у хворих на ОА є достовірними та свідчать про спрямованість показників у бік нормокоагуляції, що вказує на зменшення порушень на 3-тю добу лікування, помірну динаміку до покращання на фоні збереження істотних відхилень у бік гіперкоагуляції порівняно з показниками здорових добровольців.

Фібринолітична активність ІРЛЗ на 3-тю добу лікування хворих на ОА пригнічена порівняно з показниками здорових добровольців і виявляє помірну активізацію порівняно з 1-ю добою. Виявлено зменшення ІРЛЗ порівняно з нормою на 39,33 % і підвищенням на 15,1 % порівняно з 1-ю добою ($9,98 \pm 0,59$ — 3-тя доба проти $8,67 \pm 0,66$ у 1-шу добу). Зміни порівняно з нормою є достовірними ($p < 0,001$).

Вищезазначені зміни дозволяють зробити висновок, що коагуляційна ланка системи гемостазу у хворих на ОА на 3-тю добу після оперативного втручання на тлі лікування зберігає виражену активацію, що достовірно відрізняє її від показників норми ($p < 0,001$), проте ми бачимо достовірну спрямованість змін до нормалізації, порівнюючи показники з 1-ю добою лікування. Фібринолітична система достовір-

но пригнічена на 3-тю добу лікування ($p < 0,001$) порівняно з нормою, але має невелику позитивну динаміку порівняно з 1-ю добою. Агрегація тромбоцитів достовірно збільшена порівняно з нормою ($p < 0,001$) і не має достовірних відмінностей порівняно з показниками 1-ї доби. Усі зміни показників системи гемостазу свідчать про тяжкість процесів, які відбуваються на тлі лікування хворих на ОА.

Незважаючи на оперативне втручання, проведення реологічної, дезагрегантної, антикоагулянтної терапії, зберігаються суттєві розлади в системі гемостазу у вигляді збільшення агрегації тромбоцитів і пригнічення процесів фібринолізу. Виявлено достовірний ($p < 0,05$) позитивний ефект лікування в коагуляційній ланці системи гемостазу на фоні збереження патологічно високих показників згортання НПТЕГ і відсутність достовірної позитивної динаміки показників агрегації тромбоцитів та фібринолізу. Порушення в системі гемостазу у бік прискорення утворення згустка, розлад мікроциркуляції в ураженій кінцівці, високий ризик тромбоемболічних ускладнень, на нашу думку, можуть призводити до обтяження перебігу захворювання у цілому, подовження періоду відновлення в післяопераційному періоді та збереження розладів у системі гемостазу.

На 5-ту добу лікування хворих на ОА посилюється позитивна динаміка стану системи гемостазу за даними НПТЕГ. Стан системи гемостазу у хворих на ОА на 5-ту добу лікування характеризується помірними змінами гемокоагуляційної системи в усіх її складових компонентах порівняно з показниками на 3-тю добу лікування.

Зберігаються порушення агрегації тромбоцитів, виявлено статистично достовірні зміни А0, R(t1) та ІКК порівняно з показниками здорових добровольців. Динаміку стану системи гемостазу у хворих на ОА наведено у табл. 2.

Показник ІКК у хворих на ОА на 5-ту добу лікування становив $127,84 \pm 1,96$, що достовірно ($p < 0,001$) вище показника норми на $51,64\%$. На 5-ту добу А0 становив

Таблиця 2

**Динаміка стану системи гемостазу
у хворих на облітеруючий атеросклероз на 5-ту добу лікування, $M \pm \sigma$**

Показник	Норма	Хворі на ОА		
		До оперативного втручання (1-ша доба)	У процесі лікування (3-тя доба)	У процесі лікування (5-та доба)
А0	$222,25 \pm 15,33$	$435,49 \pm 26,88^*$	$419,65 \pm 23,12^*$	$402,51 \pm 19,51^*$
R(t1)	$2,36 \pm 0,14$	$1,36 \pm 0,34^*$	$1,48 \pm 0,11^*$	$2,02 \pm 0,17^*$
ІКК	$84,30 \pm 1,01$	$145,41 \pm 3,23^*$	$139,74 \pm 3,03^*$	$127,84 \pm 1,96^{*}\#$
КТА	$15,22 \pm 0,32$	$31,13 \pm 0,54^*$	$30,12 \pm 0,51^{\#}$	$26,49 \pm 1,36^{\#}$
ЧЗК(t3)	$8,42 \pm 0,18$	$4,44 \pm 0,39^*$	$5,02 \pm 0,29^*$	$6,04 \pm 0,43^{\#}$
ІКД	$21,15 \pm 0,60$	$41,73 \pm 1,29^*$	$37,59 \pm 0,93^{\#}$	$32,44 \pm 0,84^{\#}$
ІПЗ	$14,45 \pm 0,42$	$31,47 \pm 0,87^*$	$28,43 \pm 0,25^{\#}$	$21,54 \pm 0,48^{\#}$
МА	$525,45 \pm 30,50$	$914,49 \pm 61,13^*$	$825,81 \pm 51,87^*$	$759,47 \pm 39,34^*$
ІРЛЗ	$16,45 \pm 0,40$	$8,67 \pm 0,66^*$	$9,98 \pm 0,59^*$	$12,22 \pm 0,56^{\#}$

Примітка. Розбіжності достовірні: * — порівняно з групою здорових добровольців ($p < 0,001$); # — на 5-ту добу щодо 3-ї доби лікування ($p < 0,05$); @ — на 5-ту добу порівняно з початком лікування ($p < 0,05$).

(402,51±19,51) відн. од., що достовірно ($p<0,001$) сягало 81,1 % підвищення порівняно з нормою. Показник $R(t1)$ зменшився до (2,02±0,17) хв, що є укороченням на 14,4 % ($p<0,001$). Усі перелічені зміни в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу достовірні: збільшення амплітуди, інтенсивності агрегації та скорочення її часу вказують на збереження активізації агрегації тромбоцитів у хворих на ОА на 5-ту добу лікування порівняно з показниками здорових добровольців.

При порівнянні змін між показниками НПТЕГ у динаміці на 5-ту та 3-тю добу лікування показник ІКК становив 127,84±1,96, що нижче показника на 3-тю добу на 8,51 %; А0 на 5-ту добу знизився на 4,1 % порівняно з 3-ю добою лікування; $R(t1)$ збільшився порівняно з 3-ю добою на 20,31 %. На 5-ту добу А0, порівняно з 3-ю добою лікування хворих на ОА, є недостовірним; ІКК, $R(t1)$ враховують і амплітудну, і хронометричну складову та мають достовірну позитивну динаміку ($p<0,05$) щодо показника на 3-тю добу. Усі перелічені зміни свідчать про зменшення інтенсивності агрегації тромбоцитів (у бік нормалізації) на 5-ту добу лікування хворих на ОА на фоні збереження істотних відмінностей ($p<0,001$) відносно норми.

Було відзначене статистично достовірне ($p<0,001$) зменшення амплітудних і подовження часових показників НПТЕГ порівняно з нормою: збільшення ІПЗ на 49,06 % до 21,54±0,48; зростання МА на 44,53 % до 759,47±39,34; підвищення КТА на 73,85 % — до 26,49±1,36; збільшення ІКД на 53,38 % — до 32,44±0,84; вкорочення ЧЗК($t3$) на 28,26 % — до 6,04 хв. Отримані дані свідчать про збереження на 5-ту добу лікування хворих на ОА гіперкоагуляції та пригнічення антикоагулянтної системи.

При порівнянні змін між показниками НПТЕГ на 5-ту та 3-тю добу лікування хворих на ОА виявлено таке: КТА на 5-ту добу лікування становив 26,49±1,36, що достовірно нижче показника на 3-тю добу на 12,05 % ($p<0,05$); ІКД на 5-ту добу знизився на 13,7 %; ЧЗК подовжився на 20,31 %; ІПЗ зменшився на 24,23 % — з 28,43±0,25 до 21,54±0,48 ($p<0,05$); МА недостовірно зменшилася на 8,03 %. Зміни у коагуляційній ланці на 5-ту та 3-тю добу лікування хворих на ОА є достовірними (окрім МА), зберігається тенденція до нормокоагуляції. Усі вищепераховані зміни вказують на зменшення порушень у коагуляційній ланці системи гемостазу до 5-ї доби лікування, помірну динаміку до покращання на фоні збереження достовірних відхилень у бік гіперкоагуляції порівняно з показниками здорових добровольців.

Оцінюючи фібринолітичну активність у динаміці на 5-ту добу лікування, робимо висновок про збереження її пригнічення порівняно з показником здорових добровольців (на 25,71 %) і активізацію порівняно з 3-ю добою (на 22,44 %). Порівняння з нормою та з показником 3-ї доби є достовірним ($p<0,001$; $p<0,05$) для хворих на ОА.

При аналізі змін між показниками НПТЕГ у динаміці виявлено, що протягом усього періоду з 1-ї до 5-ї доби лікування відбуваються більш значні та достовірні зміни у системі гемостазу, які не спростовують тенденції з 1-ї до 3-ї доби і з 3-ї доби до 5-ї, а узагальнюють їх. На 5-ту добу лікування ІКК становив 127,84±1,96, що нижче показника на 1-шу добу на 12,08 %; А0 на 5-ту добу знизився на 7,57 % порівняно з 1-ю добою; $R(t1)$ збільшився порівняно з 1-ю добою на 36,03 %. Зміни у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу у бік нормалізації є достовірними ($p<0,05$ для ІКК) щодо показника у 1-шу добу на фоні істотних відмінностей ($p<0,001$) показників агрегації тромбоцитів порівняно з нормою. На 5-ту добу лікування КТА становила 26,49±1,36, що нижче показника у 1-шу добу на 14,9 % ($p<0,05$). Показник ІКД на 5-ту добу зменшився на 22,26 %, ЧЗК був подовжений на 36,04 %, ІПЗ скоротився на 31,55 % ($p<0,05$). Достовірно зменшилася МА — на 16,95 %. Зміни у коагуляційній ланці системи гемостазу вказують на зменшення порушень до 5-ї доби

лікування цієї групи хворих, помірну динаміку до покращання на тлі збереження достовірних змін у бік гіперкоагуляції. На 5-ту добу лікування, порівняно з 1-ю добою, у хворих на ОА зберігаються пригнічення фібринолітичної активності порівняно з показником у здорових добровольців ($p < 0,001$) та тенденція до її нормалізації порівняно з 1-ю добою. Так, ІРЛЗ вищий на 5-й добі, ніж на 1-й, на 40,94 % ($p < 0,05$).

Таким чином, коагуляційна ланка системи гемостазу у хворих на ОА на 5-ту добу терапії зберігає виражену активацію, що відрізняє її стан від показників норми ($p < 0,001$), проте є достовірною тенденцією до нормалізації, порівняно з 3-ю добою, а особливо з 1-ю добою лікування. Фібринолітична система пригнічена на 5-ту добу лікування ($p < 0,001$), порівняно з нормою, але має позитивну динаміку порівняно з 3-ю та 1-ю добою ($p < 0,05$). Агрегація тромбоцитів теж посилена порівняно з нормою ($p < 0,001$) і має ($p < 0,05$) відмінності порівняно з показниками 3-ї та 1-ї доби. Патогенетична інтенсивна терапія (що також включає гемодилуцію, проведення реологічної, антикоагулянтної та антиагрегантної терапії) приводить до достовірного ($p < 0,05$) позитивного ефекту лікування у коагуляційній ланці системи гемостазу на фоні збереження патологічно високих показників згортання, достовірної позитивної динаміки в агрегації тромбоцитів та у фібринолітичній системі ($p < 0,05$).

На 7-му добу лікування хворих на ОА 1-ї групи було зареєстровано продовження тенденції до позитивної динаміки стану системи гемостазу. Стан системи гемостазу у хворих на ОА на 7-му добу лікування характеризується помірними змінами агрегації тромбоцитів і фібринолітичної системи порівняно з показниками норми. За даними НПТЕГ, виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників А0, R(t1) та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. На 7-му добу лікування ІКК становив $114,74 \pm 1,78$, що достовірно ($p < 0,001$) перевищує показник норми на 36,1 %; А0 на 7-му добу, дорівнював ($365,46 \pm 19,65$) відн. од., що достовірно ($p < 0,001$) становило 64,43 % підвищення порівняно з нормою (табл. 3).

Показник R(t1) знизився до ($2,19 \pm 0,08$) хв, або на 7,2 % ($p < 0,001$) порівняно з нормою. Усі перелічені зміни у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу: збільшення амплітуди, інтенсивності агрегації та скорочення її часу — вказують на посилення та пришвидшення агрегації тромбоцитів, у хворих на ОА на 7-му добу, порівняно з показниками здорових добровольців та є достовірними.

Оцінюючи динаміку змін між показниками НПТЕГ на 7-му та 5-ту добу лікування хворих на ОА виявили, що показник ІКК становив $114,74 \pm 1,78$ і був достовірно нижчим, ніж показник на 5-ту добу — на 10,24 % ($p < 0,05$); А0 на 7-му добу недостовірно знизився на 9,2 %; R(t1) подовжився на 8,41 % порівняно з 5-ю добою. Перелічені зміни вказують на позитивну динаміку у бік зменшення ступеня порушень у клітинній ланці гемостазу до 7-ї доби лікування без повернення до нормальних величин.

На 7-му добу лікування не було визначено статистично достовірних відмінностей між показниками НПТЕГ порівняно з показниками норми у коагуляційній ланці системи гемостазу (за винятком МА). Отримані такі дані: КТА на 9,58 % більше норми — $16,68 \pm 0,41$; ІКД збільшився на 3,26 % — $21,84 \pm 0,58$; ІПЗ на 7-му добу більше норми на 2,0 % — $14,74 \pm 0,67$; МА більше норми на 15,2 % — $605,36 \pm 29,47$ ($p < 0,001$); ЧЗК(t3) скоротився на 4,51 % — до ($8,04 \pm 0,31$) хв. Вищезазначені дані свідчать про нормалізацію показників коагуляційної ланки й активності антикоагулянтної системи на 7-му добу лікування хворих на ОА.

При порівнянні змін між показниками у динаміці на 7-му та 5-ту добу лікування хворих на ОА виявлено таке: КТА на 7-му добу лікування становила $16,68 \pm 0,41$, що досто-

**Динаміка стану системи гемостазу у хворих на облітеруючий атеросклероз
на 7-му добу лікування, М±σ**

Показник	Норма	Хворі на ОА		
		До оперативного втручання (1-ша доба)	У процесі лікування (5-та доба)	У процесі лікування (7-ма доба)
А0	222,25±15,33	435,49±26,88*	402,51±19,51*	365,46±19,65* [@]
R(t1)	2,36±0,14	1,36±0,34*	2,02±0,17*	2,19±0,08*
ІКК	84,30±1,01	145,41±3,23*	127,84±1,96* ^{#@}	114,74±1,78* ^{#@}
КТА	15,22±0,32	31,13±0,54*	26,49±1,36* ^{#@}	16,68±0,41* ^{#@}
ЧЗК(t3)	8,42±0,18	4,44±0,39*	6,04±0,43* ^{#@}	8,04±0,31* ^{#@}
ІКД	21,15±0,60	41,73±1,29*	32,44±0,84* ^{#@}	21,84±0,58* ^{#@}
ІПЗ	14,45±0,42	31,47±0,87*	21,54±0,48* ^{#@}	14,74±0,67* ^{#@}
МА	525,45±30,50	914,49±61,13*	759,47±39,34*	605,36±29,47* ^{#@}
ІРЛЗ	16,45±0,40	8,67±0,66*	12,22±0,56* ^{#@}	13,13±0,63* [@]

Примітка. Розбіжності достовірні: * — порівняно з групою здорових добровольців (p<0,001); # — на 7-му добу порівняно з 5-ю добою (p<0,05); @ — на 7-му добу щодо початку лікування (p<0,05).

вірно (p<0,05) нижче показника на 5-ту добу — на 37,03 % (p<0,05); ІКД знизився на 32,67 % порівняно з 5-ю добою лікування (p<0,05); ЧЗК збільшився на 33,11 % (p<0,05); ІПЗ зменшився на 31,56 % — з 21,54±0,48 до 14,74±0,51 (p<0,05); МА зменшилася на 20,29 % (p<0,05). Зміни в коагуляційній ланці системи гемостазу на 7-му та 5-ту добу лікування хворих на ОА, виявлені за методикою НПТЕГ, є достовірними. Можна також констатувати позитивні зміни протягом періоду з 5-ї по 7-му добу лікування хворих на ОА, що ведуть до достовірної нормалізації показників у коагуляційній ланці системи гемостазу.

Вивчаючи фібринолітичну активність у динаміці на 7-му добу лікування хворих на ОА, відмітили, що показники ІРЛЗ пригнічені, порівняно з показниками здорових добровольців, на 20,18 % (p<0,001). Порівняно з 5-ю добою індекс підвищився на 7,44 % (13,13±0,63 — 7-ма доба проти 12,22±0,56 — на 5-ту добу). Фібринолітична активність пригнічена порівняно з нормальними показниками та має статистично недостовірну тенденцію до зростання.

Отже, коагуляційна ланка системи гемостазу у хворих на ОА на 7-му добу терапії достовірно не відрізняється від показників здорових добровольців. Також можна відмітити достовірну тенденцію до нормалізації, порівняно з 5-ю добою лікування, що продовжує загальну динаміку для цієї групи хворих. Показники фібринолітичної системи достовірно пригнічені на 7-му добу лікування (p<0,001), порівняно з нормою, але мають статистично недостовірну позитивну динаміку порівняно з 5-ю добою. Агрегація тромбоцитів достовірно посилена порівняно з нормою (p<0,001) та показниками 5-ї доби (p<0,05).

При вивченні змін у системі гемостазу між показниками НПТЕГ виявлено, що динаміка показників з 5-ї по 7-му добу аналогічна динаміці за період з 1-ї до 7-ї доби лікування — відбуваються значні та достовірні зміни у системі гемостазу в бік нормалізації: ІКК на 7-му добу лікування — 114,74±1,78, що нижче показника

на 1-шу добу на 21,09 % ($p < 0,001$); А0 на 7-му добу знизився на 16,08 % порівняно з 1-ю добою ($p < 0,001$); R(t1) подовжений порівняно з 1-ю добою на 61,02 % ($p < 0,001$). Тенденція до нормалізації у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу є достовірною ($p < 0,001$) щодо показника 1-ї доби на фоні збереження істотних відмінностей ($p < 0,001$) відносно показників норми. На 7-му добу лікування КТА становила $16,68 \pm 0,41$, що нижче показника у 1-шу добу на 46,41 ($p < 0,001$). Показник ІКД знизився на 47,66 % порівняно з 1-ю добою лікування ($p < 0,001$); ЧЗК був подовжений на 81,08 % ($p < 0,001$); ІПЗ скоротився на 53,16 % — з $31,47 \pm 0,87$ до $14,74 \pm 0,67$ ($p < 0,001$). Достовірно зменшилася МА — на 33,8 % ($p < 0,001$). Зміни у коагуляційній ланці системи гемостазу за методикою НПТЕГ між 7-ю та 1-ю добою лікування хворих на ОА є достовірними, що вказує на зникнення порушень до 7-ї доби лікування у коагуляційній ланці системи гемостазу, а також на позитивну динаміку, яка сприяла нормокоагуляції. На 7-му добу лікування зберігаються пригнічення фібринолітичної активності порівняно з показником здорових добровольців ($p < 0,001$) та тенденція до її нормалізації, порівняно з 1-ю добою, на 51,44 % ($p < 0,001$).

Динаміка показників системи гемостазу за методикою НПТЕГ відображена на рис. 1.

Аналізуючи всі вищезазначені дані, робимо висновок, що коагуляційна ланка системи гемостазу у хворих на ОА на 7-му добу терапії статистично не відрізняється від показників норми, що є результатом розвитку тенденції до нормалізації, яка з різною інтенсивністю відмічалася від початку лікування. Фібринолітична система пригнічена на 7-му добу лікування ($p < 0,001$) порівняно з нормою, проте має позитивну динаміку порівняно з 1-ю добою ($p < 0,001$). Агрегація тромбоцитів достовірно посилена порівняно з нормою ($p < 0,001$) і має відмінності з показниками 5-ї та 1-ї доби ($p < 0,001$). Інтенсивна терапія на фоні системного патологічного процесу привела до нормалізації показників коагуляційної ланки системи гемостазу у хворих на ОА. Судинно-тромбоцитарна і фібринолітична системи не досягли за 7 днів нормальних величин, проте продемонстрували міцну тенденцію до зниження проявів їхніх порушень ($p < 0,001$).

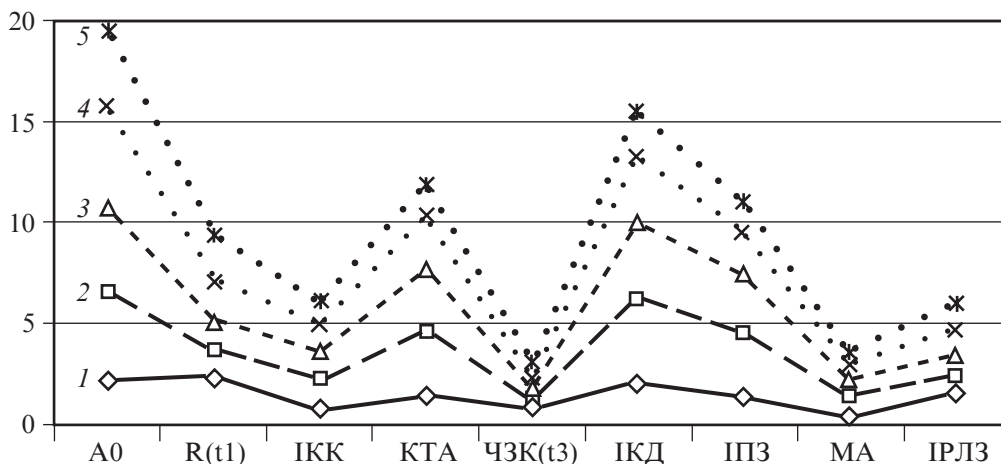


Рис. 1. Динаміка показників системи гемостазу, отриманих за допомогою методу НПТЕГ у хворих на облітеруючий атеросклероз протягом лікування: 1 — норма; 2 — 1-ша доба; 3 — 3-тя доба; 4 — 5-та доба; 5 — 7-ма доба

Висновки

1. До оперативного втручання та початку лікування у хворих на ОА на фоні активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу відзначається суттєва структурна і хронометрична гіперкоагуляція з підвищеною генерацією тромбіну та пригнічення фібринолітичної активності крові.

2. На фоні лікування у складі епідурального введення бупівакаїну, еноксапарину 0,4 мл (40 000 анти-Ха МО) двічі на добу з 1-ї післяопераційної доби та пентоксифіліну в/в краплинно 200 мг двічі на добу спостерігалися достовірні зміни у бік нормалізації усіх складових системи гемостазу за методикою НПТЕГ ($p < 0,001$).

3. Коагуляційна ланка системи гемостазу у хворих на ОА на 7-му добу терапії статистично не відрізняється від показників норми, що є результатом розвитку тенденції до нормалізації, яка відмічалася від початку лікування ($p < 0,001$).

4. Фібринолітична система пригнічена на 7-му добу лікування ($p < 0,001$) порівняно з нормою, проте має позитивну динаміку порівняно з 1-ю добою ($p < 0,001$).

5. Агрегація тромбоцитів посилена порівняно з нормою ($p < 0,001$) і має достовірні ($p < 0,001$) відмінності з показниками до початку лікування.

6. Інтенсивна терапія на фоні системного патологічного процесу привела до нормалізації показників коагуляційної ланки системи гемостазу у хворих на ОА. Показники судинно-тромбоцитарної та фібринолітичної систем не досягли за 7 діб нормальних величин, проте продемонстрували значну тенденцію до зниження ступеня проявів їхніх порушень ($p < 0,001$).

7. Враховуючи зміни в усіх ланках системи гемостазу, які нам демонструють показники НПТЕГ, можемо рекомендувати використання даної схеми лікування у хворих на облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок з метою покращання загальних результатів лікування.

Ключові слова: облітеруючий атеросклероз, тромбоутворення, гемостаз.

ЛІТЕРАТУРА

1. Diagnosis and management of lower limb peripheral arterial disease: summary of NICE guidance / J. Layden et al. *BMJ*. 2012. Vol. 345. P. 47–49. doi: 10.1136/bmj.e4947.

2. Reliability of the MacArthur scale of subjective social status-Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) / L. Giatti et al. *BMC Public Health*. 2012. Vol. 12. P. 1096.

3. Education and home based training for intermittent claudication: functional effects and quality of life / A. Prevost et al. *Eur J Prev Cardiol*. 2015. Vol. 22. P. 373–379.

4. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline) a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / T. W. Rooke et al. *J Am Coll Cardiol*. 2011. Vol. 58. P. 2020–2045.

5. Can we use the low-frequency piezoelectric tromboelastography for diagnosis coagulation disorders? / O. Tarabrin et al. *European Journal of Anaesthesiology*. 2013. Vol. 30, suppl. 51. P. 92.

REFERENCES

1. Layden J. Diagnosis and management of lower limb peripheral arterial disease: summary of NICE guidance. *BMJ*, 2012, vol. 345, p. 47-49.

2. Giatti L., Camelo L.D.V., Rodrigues J.F.D.C., Barreto S.M. Reliability of the MacArthur scale of subjective social status-Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *BMC Public Health*, 2012, vol. 12, p. 1096.

3. Prevost A., Lafitte M., Pucheu Y., Couffignal T. Education and home based training for intermittent claudication: functional effects and quality of life. *Eur J Prev Cardiol.*, 2015, vol. 22, pp. 373-379.

4. Rooke T.W., Hirsch A.T., Misra S., Sidawy A.N., Beckman J.A., Findeiss L.K., Golzarian J., Gornik H.L., Halperin J.L., Jaff M.R., Moneta G.L., Olin J.W., Stanley J.C., White C.J., White J.V., Zierler R.E. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline) a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.*, 2011, vol. 58, pp. 2020-2045.

5. Tarabrin O., Shcherbakov S., Gavrychenko D., Saleh O., Lyoshenko I., Kushnir O. Can we use the low-frequency piezoelectric tromboelastography for diagnosis coagulation disorders? *European Journal of Anaesthesiology*, 2013, vol. 30, suppl. 51, p. 92.

Надійшла до редакції 19.09.2018

Рецензент д-р мед. наук, проф. Ю. Ю. Кобеляцький, дата рецензії 21.09.2018

УДК 618.14-006.6-06:616.14-005.1/6

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.8

К. В. Босенко, Ю. О. Потапчук

ОЦІНКА ВИХІДНОГО СТАНУ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА РАК ЕНДОМЕТРІЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.14-006.6-06:616.14-005.1/6

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.8

К. В. Босенко, Ю. А. Потапчук

ОЦЕНКА ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

Для определения тромбоопасности онкогинекологических больных было осуществлено комплексное динамическое исследование состояния системы гемостаза у 87 гинекологических больных и для сравнения у 30 практически здоровых женщин, которые проходили профилактическое обследование. Все больные были госпитализированы в отделение хирургии Центра реконструктивной и восстановительной медицины УК «ОНМедУ» за период 2016–2018 гг. для проведения планового хирургического вмешательства.

Исследование системы гемостаза имеет первостепенное значение для диагностики различных видов кровоточивости, тромбофилических состояний, в том числе при критических состояниях. Динамический контроль гемостаза необходим и при проведении антитромботической терапии в процессе консервативного и хирургического лечения различной патологии. Для получения комплексной информации о функциональном состоянии компонентов системы гемостаза приходится использовать большое количество разнообразных методик. При этом нет единого мнения о минимуме тестов, позволяющих решить данную проблему. Проведение комплексного исследования системы гемостаза в условиях повседневной клинической практики вызывает серьезные затруднения.

Ключевые слова: рак эндометрия, тромбообразование, гемостаз.

© К. В. Босенко, Ю. О. Потапчук, 2018

UDC 618.14-006.6-06:616.14-005.1/6

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.8

K. V. Bosenko, Yu. O. Potapchuk

EVALUATION OF THE INITIAL STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER

Relevance. Haemostatic potential in cancer patients is characterized by pronounced functional changes in almost all links in the system of hemostasis and fibrinolysis. Violations of the functional state of the hemostasis system that develop in oncopathology, are implemented in thrombohemorrhagic and thromboembolic complications and play a significant role in the course and outcome of the disease. The above changes indicate the development of chronic dysmetrized intravascular coagulation in cancer patients.

Objective of the study. The purpose of this study is to evaluate the initial state of the hemostasis system in patients with endometrial cancer, the study of the functional state of vascular-platelet, coagulation units, and fibrinolysis of the hemostasis system and their disorders using low-frequency vibration piezoelectric thromboelastography (NPTEG).

Materials and methods. The initial state of the vascular-platelet, coagulation and fibrinolysis of the hemostasis system, the hemostasis system was studied in 87 patients undergoing treatment for endometrial cancer in the department of surgery of the Center for Reconstructive and Rehabilitation of the Medical Center "ONMedU" for the period 2016–2018 for scheduled surgical intervention.

Results. The results of the studies represent a group of endometrial cancer patients as a model in which are pronounced disorders of the aggregate state of the blood, where hypercoagulation dominates the anticoagulant potential. Inadequately enhanced activation of one or both coagulation units, even with the normal functioning of the anticoagulant system, can lead to generalized thrombus formation. Therefore, it is necessary to take into account the prevalence of thrombogenesis processes over fibrinolysis processes in this patient population and to consider the activation of platelet aggregation as an additional factor that participates in providing mechanisms for hypercoagulability.

Key words: endometrial cancer, thrombus formation, hemostasis.

Гемостатичний потенціал в онкохворих характеризується вираженими функціональними зрушеннями майже в усіх ланках системи гемостазу і фібринолізу [1]. Порушення функціонального стану системи гемостазу, що розвиваються при онкопатології, реалізуються в тромбогеморагічних і тромбоемболічних ускладненнях і відіграють значну роль у перебігу та результаті захворювання. Зазначені зміни свідчать про розвиток в онкологічних хворих хронічного дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.

Ознаки підвищення внутрішньосудинного згортання спостерігаються у хворих з I–IV стадією захворювання [2]. У зв'язку з цим вибір даної категорії хворих для оцінки інформативності, точності та достовірності пропонованої методики низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ) не випадковий.

Сьогодні дослідження системи регуляції агрегатного стану крові (РАСК) є досить складним процесом, тому що ця система характеризується високою біологічною варіабельністю і нестабільністю її чинників, складністю обчислення певного параметра з каскаду взаємопов'язаних реакцій, недостатністю методичної та інструментальної уніфікації [3]. Існує багато лабораторних і біохімічних тестів, завдяки яким можна оцінити стан компонентів системи РАСК, проте оптимальна методологія вивчення цієї системи відсутня. Разом із цим застосування спеціальних мето-

дів, які графічно реєструють процес згортання цільної крові, дозволяє комплексно оцінити стан системи РАСК, що дає можливість досить точно та методично діагностувати порушення у цій системі.

Оперативна й об'єктивна оцінка функціонального стану системи гемостазу відіграє вкрай важливу роль, оскільки несвоєчасна діагностика гемостазіологічних розладів становить потенційну загрозу розвитку тромбоемболічних ускладнень [4]. Усі сучасні дослідження рутинно використовуються для діагностики судинно-тромбоцитарної та плазмової ланок системи гемостазу, а також окремо — тести для дослідження фібринолітичної системи. Усе це не дозволяє судити про стан системи гемостазу як єдиної системи, що функціонує комплексно і нерозривно всередині своїх ланок [5].

Мета роботи — розробка та клінічна апробація інструментального методу дослідження функціонального стану системи гемостазу за допомогою НПТЕГ, обґрунтування можливості застосування цієї методики для досліджень цільної крові. Також метою даного дослідження є оцінка вихідного стану системи гемостазу у хворих на рак ендометрія, вивчення функціонального стану судинно-тромбоцитарної, коагуляційної ланок і фібринолізу системи гемостазу та їхніх розладів за допомогою НПТЕГ.

Матеріали та методи дослідження

Для визначення тромбонебезпечності онкогінекологічних хворих було здійснено комплексне динамічне дослідження стану системи гемостазу у 87 гінекологічних хворих і для порівняння — у 30 практично здорових жінок, які проходили профілактичне обстеження. Усі хворі були госпіталізовані до відділення хірургії Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка ОНМедУ) за період 2016–2018 рр. для проведення планового хірургічного втручання.

Серед пацієток, у яких було діагностовано рак ендометрія ($n=87$), переважали жінки похилого віку. Середній вік пацієток цієї групи становив ($48,2\pm 8,6$) року. До контрольної групи увійшли 30 практично здорових жінок віком ($22,7\pm 5,6$) року, яких планово готували за програмою допоміжних репродуктивних технологій з приводу чоловічого фактора безплідності.

У більшості жінок з раком ендометрія виявлена екстрагенітальна патологія. Серцево-судинна патологія траплялася найчастіше, серед якої переважали гіпертонічна хвороба (44 жінки, 50,57 %); серцева недостатність (32 жінки, 36,78 %) та ішемічна хвороба серця (28 жінок, 32,18 %). На другому місці — екстрагенітальна патологія: хронічний бронхіт (6 жінок, 6,9 %), бронхіальна астма (1 жінка, 1,15 %), гастрит (8 хворих, 9,2 %), виразкова хвороба (2 жінки, 2,3 %), хронічний панкреатит (1 жінка, 1,15 %). Також були пацієнти з ожирінням (9 жінок, 10,34 %), цукровим діабетом (7 жінок, 8,05 %).

Із наведених даних видно, що більшість пацієнтів мали два або більше супровідних захворювань. Ця обставина має дуже важливе значення, оскільки тяжкі супровідні захворювання вже самі по собі є небезпечними для життя хворого. Майбутня операційна травма потребує дуже ретельної передопераційної підготовки і корекції порушених функцій життєво важливих органів і систем у післяопераційному періоді.

Доопераційне стадіювання раку ендометрія продемонструвало таку частоту:

Cr corporis uteri St IA — 56,32 % ($n=49$).

Cr corporis uteri St IB — 28,74 % ($n=25$).

Cr corporis uteri St ІА — 9,2 % (n=8).

Cr corporis uteri St ІІА — 5,75 % (n=5).

У 100 % випадків (n=87) усім хворим здійснено оперативне втручання під подовженою епідуральною анестезією. Усім 87 (100 %) хворим виконана екстирпація матки з придатками.

Завдяки показникам, що відображаються у цифровому вигляді тромбоеластограми, ми маємо змогу дослідити основні ланки системи гемостазу: судинно-тромбоцитарну, коагуляційну і процес ретракції та лізису згустка. Графічне відображення результату оцінки стану системи гемостазу дозволяє візуально оцінити динаміку тромбоутворення у пробі крові — від початкової в'язкості до ретракції та лізису згустка.

Математичну обробку результатів дослідження здійснювали після створення бази даних у системі Microsoft за допомогою пакета програм, інтегрованих у систему Microsoft Office з використанням t-критерію Стьюдента.

Таблиця 1

Показники функціонального стану гемостазу, отримані у здорових добровольців. АРП-01М «Меднорд»

Показник	M±σ
A0	222,25±15,33
T1	2,36±0,14
ІКК	84,30±1,01
КТА	15,22±0,32
ЧЗК(t3)	8,42±0,18
ІКД	21,15±0,60
ІПЗ	14,45±0,42
МА	525,45±30,50
ІРЛЗ	16,45±1,40

Результати дослідження та їх обговорення

Після визначення нормальних показників тромбоеластограми здорових добровольців (табл. 1), був зроблений висновок про об'єктивність, інформативність і достовірність показників НПТЕГ, можливості використання методу для інтегральної оцінки стану системи гемокоагуляції від початкової в'язкості до лізису згустка. Показники НПТЕГ, що характеризують стан системи гемостазу у хворих на рак ендометрія до початку лікування, мали значні відхилення від нормальних значень тромбоеластограми (рис. 1). Інтегральне графічне зображення результатів НПТЕГ здорових добровольців і хворих на рак ендометрія наводиться на рис. 2.

Показники НПТЕГ, які характеризують стан системи РАСК у хворих на рак ендометрія, визначені при госпіталізації пацієнтки до стаціонару, мали істотні відмінності від нормальних показників гемостазиограми. За даними НПТЕГ, було виявлене статистично достовірне відхилення від норми показників A0, T1, ІКК, що характеризують підвищену агрегаційну здатність тромбоцитів. Показник інтенсивності контактної фази коагуляції становив $131,1 \pm 2,5$ при нормі $84,30 \pm 10,91$, що значно перевищує показники здорової людини.

Амплітуда, відн. од.

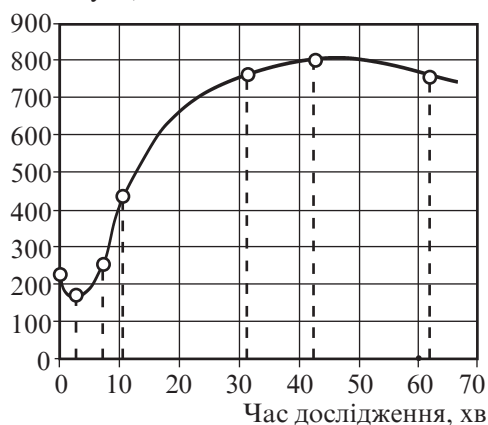


Рис. 1. Інтегральна гемовіскозиграма здорових осіб

**Стан системи гемостазу
у хворих на рак ендометрія
до початку лікування, М±σ**

Показник	Норма	До початку лікування
A0	222,25±15,33	368,5 ± 21,3
R(t1)	2,36±0,14	1,51±0,35
ІКК	84,30±1,01	131,1±2,5
КТА	15,22±0,32	32,2 ± 3,4
ЧЗК(t3)	8,42±0,18	3,20±0,22
ІКД	21,15±0,60	39,8±2,5
ІПЗ	14,45±0,42	21,36±0,35
МА	525,45±30,50	802,50±5,47
ІРЛЗ	16,45±0,40	7,52±0,24

Примітка. Розбіжності достовірні порівняно з групою здорових добровольців ($p < 0,001$).

Початковий показник агрегатного стану крові (A0) при нормі (222,25±15,33) відн. од. підвищився до (368,5±21,3) відн. од., що становило 64 % підвищення, час контактної фази коагуляції R(t1) був на рівні (1,51±0,35) с при нормі (2,36±0,34) с, що є зниженням показника на 25,4 %. Усі зміни в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу, а саме збільшення амплітуди та інтенсивності агрегації й скорочення її часу вказують на достовірне посилення та пришвидшення агрегації тромбоцитів у хворих на рак ендометрія ще до початку лікування. У першій та другій ланках коагуляції також було відзначено збільшення амплітуди й укорочення хронометричних показників НПГВ (табл. 2).

При порівнянні результатів з нормами показників були отримані такі дані: збільшення константи тромбінової активності (КТА) на 105 % до 32,2±3,4 при нормі 15,22±0,32, індексу коагуляційного драйву (ІКД) на 96 % до 39,8±2,5 при нормі 21,15±0,60, індексу полімеризації згустка (ІПЗ) на 77 %, зростання максимальної щільності згустка МА на 55,5 % — 802,50±5,47 при нормі 525,45±70,50, зменшення часу згортання крові ЧЗК(t3) на 138,45 % — до (3,20±0,22) с при нормі (8,42±1,68) с.

Фібринолітична активність, що характеризується у тромбоеластограмі показником ІРЛЗ, тобто індексом ретракції та лізису згустка, у хворих на рак ендометрія є суттєво меншою порівняно з показником норми — від 16,45±0,40 до 7,52±0,24, що є зменшенням більш ніж на 50 %.

Із представлених даних зрозуміло, що у хворих на рак ендометрія на тлі активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу відзначається суттєва структурна (збільшення амплітуди показника МА НПТЕГ) і хронометрична (скорочення КТА та ЧЗК НПТЕГ) гіперкоагуляція з підвищеною генерацією тромбіну (збільшення показника тромбінової активності A0, R(t1), ІКК НПТЕГ) і пригнічення фібринолітичної активності крові (ІРЛЗ).

Висновки

1. Гемовіскозіграма свідчить про те, що у хворих на рак ендометрія до початку лікування внаслідок підвищення активності судинно-тромбоцитарної та прокоагулянтної ланок гемостазу, а також пригнічення фібринолітичної активності спостерігається підвищення хронометричної та структурної гіперкоагуляції.

2. Посилена активація однієї або обох ланок згортання, навіть при нормальному функціонуванні протизгортальної системи, може призвести до генералізованого тромбоутворення. Тому потрібно враховувати перевагу процесів тромбоутворення над процесами фібринолізу і розцінювати активацію агрегації тромбоцитів як додатковий фактор, що бере участь у забезпеченні гіперкоагуляції. Виявлені порушення характерні для I стадії (гіперкоагуляції) гострого ДВЗ-синдрому, що вже

Амплітуда, відн. од.

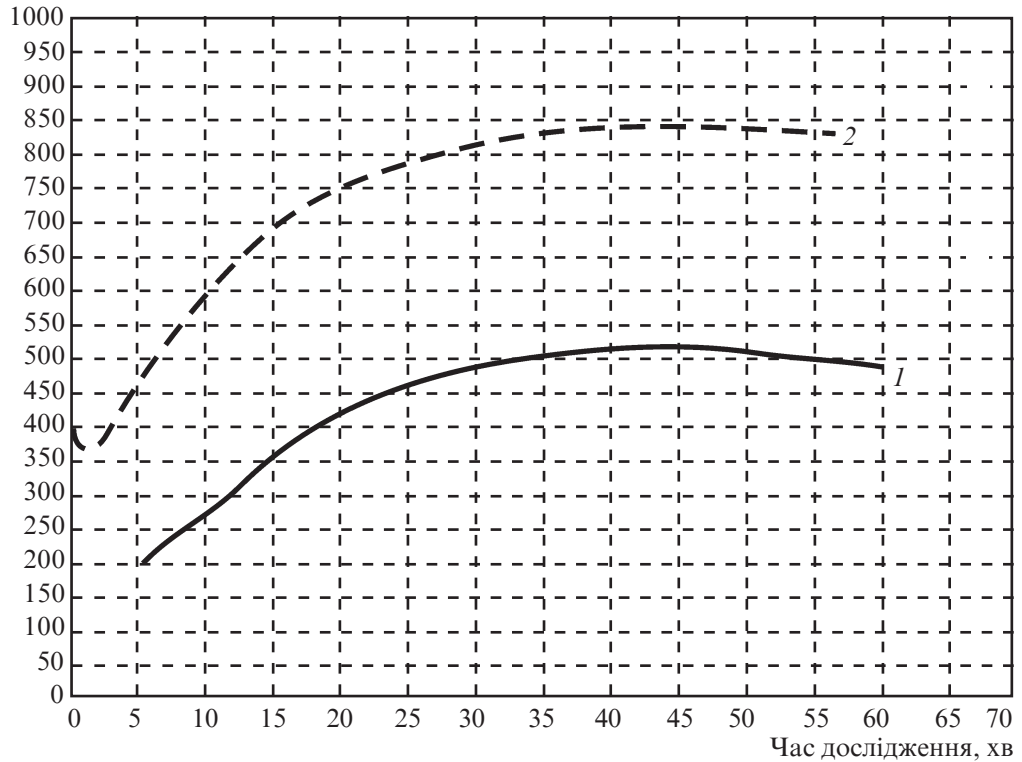


Рис. 2. Інтегральний графік низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії у хворих на рак ендометрія на початку лікування та тромбоеластограма здорової людини: за віссю абсцис — час дослідження, хв; за віссю ординат — щільність згустка, відн. од.; 1 — усереднена тромбоеластограма здорового добровольця; 2 — усереднена тромбоеластограма хворого на рак ендометрія

становить небезпеку розвитку тромбоемболічних ускладнень, а також локальних і генералізованих розладів мікроциркуляції.

3. Отже, необхідно враховувати перевагу процесів тромбоутворення над процесами фібринолізу у даного контингенту хворих і розцінювати активацію агрегації тромбоцитів як додатковий фактор, який бере участь у забезпеченні механізмів гіперкоагуляції.

4. Враховуючи зміни в усіх ланках системи гемостазу, які нам демонструють показники НПТЕГ, можемо рекомендувати використання антикоагулянтної терапії у даної категорії хворих як один із компонентів передопераційної підготовки.

Ключові слова: рак ендометрія, тромбоутворення, гемостаз.

ЛІТЕРАТУРА

1. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations / Y. R. Hussein et al. *Mod Pathol.* 2015. Vol. 28, № 4. P. 505–514.
2. Clinical analysis of endometrial cancer patients with obesity, diabetes, and hypertension / X. H. Yin et al. *Int J Clin Exp Med.* 2014. Vol. 7, № 3. P. 736–743.

3. The prothrombotic activity of cancer cells in the circulation / A. Mitrugno et al. *Blood Rev.* 2016. Vol. 30, № 1. P. 11–19. doi: 0.1016/j.blre.2015.07.001.
4. Cancer-related coagulopathy (Trousseau's syndrome): review of the literature and experience of a singlecenter of internal medicine / F. Dammacco et al. *Clin. Exp. Med.* 2013. № 13. P. 85–97.
5. Can we use the low-frequency piezoelectric tromboelastography for diagnosis coagulation disorders? / O. Tarabrin et al. *European Journal of Anaesthesiology.* 2013. № 30. P. 92.

REFERENCES

1. Hussein Y.R., Weigelt B., Levine D.A., Schoolmeester J.K., Dao L.N., Balzer B.L., Liles G., Karlan B., Köbel M., Lee C.H., Soslow R.A. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations. *Mod Pathol.*, 2015, vol. 28, no. 4, pp. 505-514.
2. Yin X.H., Jia H.Y., Xue X.R., Yang S.Z., Wang Z.Q. Clinical analysis of endometrial cancer patients with obesity, diabetes, and hypertension. *Int J Clin Exp Med.*, 2014, vol. 7, no. 3, pp. 736-743.
3. Mitrugno A., Tormoen G.W., Kuhn P., McCarty O.J. The prothrombotic activity of cancer cells in the circulation. *Blood Rev.*, 2016, vol. 30, no. 1, pp. 11-19. doi: 0.1016/j.blre.2015.07.001.
4. Dammacco F., Vacca A., Procaccio P. et al. Cancer-related coagulopathy (Trousseau's syndrome): review of the literature and experience of a singlecenter of internal medicine. *Clin. Exp. Med.*, 2013, no. 13, pp. 85-97.
5. Tarabrin O., Shcherbakov S., Gavrychenko D., Saleh O., Lyoshenko I., Kushnir O. Can we use the low-frequency piezoelectric tromboelastography for diagnosis coagulation disorders? *European Journal of Anaesthesiology*, 2013, no. 30, p. 92.

Надійшла до редакції 24.09.2018

Рецензент д-р мед. наук, проф. О. О. Тарабрін, дата рецензії 26.09.2018

UDC 618.3-008.6:616.8-009.24+618.2/.7-005.1
DOI 10.31379/2411.2616.12.2.9

D. Konkov, O. Taran, T. Lobastova

**THE IMPLEMENTATION OF
NEW ALGORITHM OF THE MANAGEMENT OF
SEVERE PRE-ECLAMPSIA
(CLINICAL CASE REPORT)**

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

УДК 618.3-008.6:616.8-009.24+618.2/.7-005.1
DOI 10.31379/2411.2616.12.2.9

Д. Коньков, О. Таран, Т. Лобастова

**ИМПЛЕМЕНТАЦИЯ НОВОГО АЛГОРИТМА ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ
ПРЕЭКЛАМПСИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**

Преэклампсия является потенциально серьезным осложнением беременности с прогрессирующей тенденцией и причиной 9–26 % материнской смертности, значительной части преждевременных родов, а также материнской и неонатальной заболеваемости.

Мы приводим случай с серьезными осложнениями во время беременности из-за тяжелой преэклампсии, который закончился смертью пациентки. Несмотря на своевременную диагностику и лечение, пациентка умерла через 62 ч после родов путем кесарева сечения. Раннее выявление, оптимальная профилактика и алгоритм “CALM DOWN” действий медицинского персонала в случае тяжелой преэклампсии на всех уровнях здравоохранения необходимы для лучших материнских и перинатальных результатов.

Мы надеемся, что наш клинический случай сделает более понятными конкретные аспекты неотложной помощи в акушерстве. Как и во всех клинических случаях, существует ряд подходов, которые могут быть использованы, и ни один подход в конкретном случае не является обобщающим.

Ключевые слова: тяжелая преэклампсия, алгоритм “CALM DOWN”, командная работа, отек легких.

UDC 618.3-008.6:616.8-009.24+618.2/.7-005.1
DOI 10.31379/2411.2616.12.2.9

D. Konkov, O. Taran, T. Lobastova

THE IMPLEMENTATION OF NEW ALGORITHM OF THE MANAGEMENT OF SEVERE PRE-ECLAMPSIA (CLINICAL CASE REPORT)

Pre-eclampsia is a potentially serious complication of pregnancy with increasing significance worldwide. Pre-eclampsia is the cause of 9–26% of global maternal mortality and a significant proportion of preterm delivery, and maternal and neonatal morbidity.

© D. Konkov, O. Taran, T. Lobastova, 2018

We present the case, which has had serious complications during pregnancy due to severe pre-eclampsia, and that ended with the death of the patient. Despite the management with the timely diagnosis and therapy, patient died 62 hours after caesarean delivery. Early detection, optimal prevention, and algorithm “CALM DOWN” of medical personnel actions of severe PE at all levels of health care are required for better maternal as well as perinatal outcome.

We hope our clinical case will complement the understanding of specific areas of obstetric emergency care. As in all clinical cases there are often a number of approaches that can be taken and the way each case is ultimately managed, does not necessarily represent the only management strategy.

Key words: severe pre-eclampsia, algorithm “CALM DOWN”, teamwork, pulmonary edema.

The pre-eclampsia (PE) is defined as the presence of a systolic blood pressure (SBP) greater than or equal to 140 mm Hg or a diastolic blood pressure (DBP) greater than or equal to 90 mm Hg or higher, on two occasions at least 4 hours apart in a previously normotensive patient, or an SBP greater than or equal to 160 mm Hg or a DBP greater than or equal to 110 mm Hg or higher [7]. In addition to the blood pressure criteria, proteinuria of greater than or equal to 0.3 grams in a 24-hour urine specimen, a albumin (mg/dL)/creatinine (mg/dL) ratio of 0.3 or higher, or a urine dipstick protein of 1+ (if a quantitative measurement is unavailable) is required to diagnose preeclampsia [7].

The incidences of PE are 5 to 14% of all pregnancies in the world, contributes to 15% of preterm deliveries, and between 9% and 26% of maternal deaths worldwide, while severe PE can develop to about 25 percent of all cases of preeclampsia. Severe pre-eclampsia may lead to liver and renal failure, disseminated intravascular coagulopathy (DIC), and central nervous system (CNS) abnormalities. In world, preeclampsia and eclampsia is responsible for approximately 14 percent of maternal deaths per year (50,000–75,000) [10]. According to WHO the incidence is 7 times greater in developing countries compared to developed countries. PE is a risk to health not only in the immediate peripartum period — women who have suffered from preeclampsia are at increased risk of cardiovascular disease throughout life, and children born from pregnancies affected by PE are more likely to suffer from metabolic syndrome, cardiovascular disease, and hypertension at earlier ages [6; 8; 14].

The main problem is the systematization in the provision of emergency care by medical personnel with severe preeclampsia. It is the coordinated teamwork of the personnel of the medical institution/department that should become the guarantee of the optimality of medical care for severe preeclampsia. Optimizing management of PE is a major step toward improving population health worldwide.

We would like to present the clinical case of inadequate clinical management of a severe PE, which has had serious complications and that ended with the death of the patient.

Material and methods

Mrs. S. is a previously well 35-year-old woman, gravida 1 para 0, with 28 weeks' gestation. She reported a severe headaches, abdominal pain, and facial, hand and bilateral lower limb edema, she was admitted to the district hospital secondary to elevated blood pressure of 220/110 mm Hg. The facial, hand and bilateral lower limb edema started 2 weeks before. The headaches had occurred in the past six hours and were worse when lying down.

Mrs. S. is a primigravida. Patient had her menarche at 17 years of age, her menses were irregular ranging from 28 to 40 days. She was never on the oral contraceptive pill or on any other formulation of contraception. She hadn't a history of infertility. Her last menstrual period was 28 weeks ago. Mrs. KG did not have any problems during the first trimester. The first visit in antenatal clinic was at term 24 weeks of gestational age. Data from the history show that the patient was low risk factors for preeclampsia (family history of early-onset cardiovascular disease, first ongoing pregnancy). The assessments using abdominal imaging (ultrasound/CT scan) and hematology profiles during the second trimester showed no abnormality. All routine investigations (complete blood count; Syphilis, Hepatitis B and C, HIV screen, blood glucose) were reported within the normal ranges, also. Her blood group was B Rhesus positive.

At the admission department, she had a blood pressure of 280/120 mm Hg; pulse of 105 beats per minute, oxygen saturation was 95, respiratory rates — 20 per minute. Fetal heart beats — 118 per minute. Skin and mucous membranes were pale and dry. On auscultation, the chest was clear. There was adequate air entry on both sides of the chest without any crackles. On abdominal examination, the abdomen was distended compatible with pregnancy. The fetus was palpable in a longitudinal lie and the presentation was cephalic. No pain was elicited in the right upper quadrant and epigastric region. A facial, hand and bilateral lower limb edema were noted. From the neurological examination, the patient was noted to have hyperreflexia with sustained clonus which was most marked in the knee jerk on both sides. The diagnosis of severe preeclampsia was supported.

Initial antihypertensive therapy was started from nifedipine — 10 mg, 25% magnesium sulphate given as a 4 g loading dose (diluted in normal saline — 20 minutes), and oxygen by the mask.

Laboratory assessment on admission showed normal levels of liver enzymes and platelets, and urinalysis with +2 proteinuria, hemoglobin was normal. Coagulation profile was normal too. Abdominal ultrasound showed oligohydramnios and a healthy fetus with an estimated fetal weight at the 25th percentile.

In 20 minutes blood pressure of 260/110 mm Hg; pulse of 110 beats per minute, oxygen saturation was 97, respiratory rates — 22 per minute. Fetal heart beats — 112 per minute.

Antihypertensive medication as bolus dose of urapidil was given 25 mg (5 ml) i/v during 5 minutes. Magnesium sulphate (25%) given as a 7.5 g in (supporting dose 2 g/h). Donation of oxygen was prolong.

In 10 minutes blood pressure of 200/100 mm Hg; pulse of 110 beats per minute, oxygen saturation was 97, respiratory rates — 22 per minute. Fetal heart beats — 132 per minute. Urapidil was 25 mg (5 ml) i/v repeat during 5 minutes. Magnesium sulphate (25%) given as a 7.5 g in (supporting dose 2 g/h) was prolong. Donation of oxygen was prolong.

In 10 minutes blood pressure of 140/100 mm Hg; pulse of 90 beats per minute, oxygen saturation was 96, respiratory rates — 20 per minute. Fetal heart beats — 132 per minute. It followed by a continuous infusion of urapidil and her BP started to stabilise and her diastolic fallen to 100 mm Hg.

Patient was transferred to intensive care unit, where she was intubated and connected to the respiratory apparatus. Laboratory assessment was showed normal levels of liver enzymes and platelets, coagulation profile was normal, total protein — 52 g/L, urinalysis with +2 proteinuria. The cardiocotogram done was normal. Ophthalmologic assess-

ment showed macular edema and hypertensive retinopathy. She was given dexamethasone to accelerate fetal lung maturation. The ultimate diagnosis: The first pregnancy 28 weeks' gestation, severe preeclampsia.

After stabilization of vital parameters for one hour, it was decided about cesarean delivery after a written consent of the patient. A Pfannenstiel incision was made and a female fetus was delivered weighing 775 grams with APGAR score of 3 in the first minute and 7 in the fifth minute. The patient was treated with supplementary oxygen, crystalloid, antibiotics, H₂-blockers, LMWH, frozen plasma, diuretic, analgesic, anti-hypertensive and magnesium sulphate under monitoring of cardiologist, and anaesthesiologist.

In 2 days of treatment in intensive care unit, the patient's condition was nonstable. Blood pressure was 140–160/100–110 mm Hg; pulse of 80–110 beats per minute, oxygen saturation was 94, respiratory rates — 24 per minute. After consultations with a cardiologist, anesthesiologist and pulmonologist were suspected hemorrhagic stroke. DIC, and pulmonary edema, and therefore patient was shifted to the intensive care unit in the Vinitsa Regional Clinical Hospital.

In 8 hours after transfer, patient's condition rapidly deteriorated. Despite the resuscitation measures taken, it unfortunately ended up in her death after 62 hours of cesarean delivery postpartum.

Discussion

PE is a major cause of maternal mortality throughout the world with 60,000 maternal deaths attributed to hypertensive disorders of pregnancy. PE also results in fetal morbidity due to prematurity and fetal growth restriction. The precise etiology of PE remains an enigma with multiple theories including a combination of environmental, immunological and genetic factors. The conventional and leading hypotheses for the initial insult in PE is inadequate trophoblast invasion which is thought to result in incomplete remodelling of uterine spiral arteries leading to placental ischaemia, hypoxia and thus oxidative stress. The significant heterogeneity observed in pre-eclampsia cannot be solely explained by the placental model alone. Herein we critically evaluate the clinical (risk factors, placental blood flow and biomarkers) and pathological (genetic, molecular, histological) correlates for PE. Furthermore, we discuss the role played by the (dysfunctional) maternal cardiovascular system in the etiology of PE [15].

The early detection/diagnosis and appropriate management is extremely important in patients with preeclampsia, for better maternal as well as perinatal outcome. Early onset and late onset preeclampsia have different implications for fetuses and neonates, with perinatal mortality rising about 10-fold higher on early onset, and doubling in late-onset. Early onset preeclampsia is a severe pregnancy complication characterized by elevated blood pressure, metabolic and inflammatory changes leading to generalized endothelial dysfunction and end-organ damage due to vascular disorders. Early onset preeclampsia is a potentially life-threatening disease for both mother and baby [13; 14]. Early onset preeclampsia is the most severe clinical variant of disease occurring 5–20% of all cases of preeclampsia and is associated with impaired fetal growth, fetal pathology and uterine blood circulation, small size of the placenta, preterm delivery, neonatal morbidity and mortality. Early onset preeclampsia developments are associated with impaired trophoblast invasion, complete transformation of the uterine spiral artery, immune maladaptation and increased markers of endothelial dysfunction. Preeclampsia late onset is about 75–80% of all cases of preeclampsia, which are associated with maternal morbidity (meta-

bolic syndrome, impaired glucose tolerance, obesity, dyslipidemia, chronic hypertension), normal birth weight and normal placental volume [13].

Women at increased risk of pre-eclampsia are recommended to take calcium supplementation (1–2.5 g/d) if they have low calcium intake by three guidelines. Five guidelines recommended low-dose aspirin (75–150 mg/d) with initiation in early pregnancy, and three guidelines recommend that it continue until delivery. In women identified as at increased risk of pre-eclampsia based on clinical characteristics, low-dose aspirin results in a small decrease in pre-eclampsia (RR 0.75, 95% CI 0.66–0.85; 18 trials; 4121 women for this outcome), preterm delivery < 37 weeks' gestation (RR 0.89, 95% CI 0.81–0.97; I² 32%; 10 trials, 3252 women for this outcome), perinatal death (RR 0.69, 95% CI 0.53–0.9; 17 trials, 4443 women for this outcome) (40 trials, 33,098 women overall), and intrauterine growth restriction (RR 0.80, 95% CI 0.65–0.99; I² 36.9%, 13 trials, 12,504 women for this outcome). There is low level evidence that low-dose aspirin may help to prevent pre-eclampsia (RR 0.67, 95% CI 0.48–0.94; 5 trials, 898 women) in multiple gestations. The ASPRE trial is doing so for aspirin (150 mg/d at bedtime) started in the first-trimester in women identified as being at increased risk. Aspirin does not increase or decrease miscarriage risk. There is no evidence of short- or long-term adverse effects on the mother or newborn. Who should receive aspirin, in what dose, and when are unclear. Subgroup analyses in meta-analyses suggest a number of important considerations. First, aspirin is more effective in decreasing pre-eclampsia among women at high risk (NNT 19, 95% CI 13–34) compared with those at moderate risk (NNT 119, 95% CI 73–333), though a recent meta-analysis did not show any effect of preconceptionally started aspirin in reducing hypertensive pregnancy complications in IVF women. Second, aspirin may be more effective at decreasing the following outcomes when it is initiated before 16 weeks' gestation (optimal after 12 weeks' gestation): severe pre-eclampsia, preterm pre-eclampsia, preterm delivery, perinatal death and SGA infants. Preconception-initiated low-dose aspirin was associated with the outcome of higher live birth rates in women with a single documented loss at less than 20 weeks' gestation during the previous year [1; 11; 14].

All clinical guidelines recommends antihypertensive treatment for pregnant women with blood pressure more than or equal to 160 mm Hg systolic or 110 mm Hg diastolic. Severe hypertension requiring urgent treatment is defined as a systolic blood pressure greater than or equal to 170 mm Hg with or without diastolic blood pressure greater than or equal to 110 mm Hg. This represents a level of blood pressure above which the risk of maternal morbidity and mortality is increased. This degree of hypertension requires urgent assessment and management. Increasing evidence exists that cerebral perfusion pressure is altered in pregnant women making them more susceptible to cerebral haemorrhage, posterior reversible encephalopathy syndrome and hypertensive encephalopathy [8].

Preeclampsia with severe features is defined as the presence of one of the following symptoms or signs in the presence of preeclampsia [7]:

SBP of 160 mm Hg or higher or DBP of 110 mm Hg or higher, on two occasions at least 4 hours apart while the patient is on bed rest (unless antihypertensive therapy has previously been initiated).

Impaired hepatic function as indicated by abnormally elevated blood concentrations of liver enzymes (to double the normal concentration), severe persistent upper quadrant or epigastric pain that does not respond to pharmacotherapy and is not accounted for by alternative diagnoses, or both.

Progressive renal insufficiency (serum creatinine concentration > 1.1 mg/dL or a doubling of the serum creatinine concentration in the absence of other renal disease);

New onset cerebral or visual disturbances;

Pulmonary edema;

Thrombocytopenia (platelet count < 100,000/mL).

In a patient with new-onset hypertension without proteinuria, the new onset of any of the following is diagnostic of preeclampsia:

Platelet count below 100,000/mL;

Serum creatinine level above 1.1 mg/dL or doubling of serum creatinine in the absence of other renal disease;

Liver transaminase levels at least twice the normal concentrations;

Pulmonary edema;

Cerebral or visual symptoms.

Edema is not included in the diagnostic features of preeclampsia. It is a common feature of normal pregnancy and severe preeclampsia may be present in the absence of any edema. Nevertheless rapid development of generalised edema should alert the clinician to screen for preeclampsia [14].

Accurate blood pressure measurement is important as the level of blood pressure may result in changes in clinical management [3]. The woman should be seated comfortably with her legs resting on a flat surface and her arm resting at the level of her heart. The woman should not talk, read, look at her phone/computer, or watch television. The woman's arm should be resting at the level of her heart. This may require use of a pillow. Supine posture should be avoided because of the supine hypotension syndrome. The variation in blood pressure between arms is usually less than 10 mm Hg, with 8% and 2% of pregnant women having an inter-arm difference of at least 10 mm Hg for systolic and diastolic blood pressure, respectively. The systolic blood pressure is accepted as the first sound heard (K1) and the diastolic blood pressure the disappearance of sounds completely (K5). Where K5 is absent, K4 (muffling) should be accepted [6; 14].

The measurement and interpretation of proteinuria in hypertensive disorders of pregnancy has been recently reviewed. Dipstick testing is not accurate to confirm or exclude significant proteinuria (≥ 300 mg/24 hours): sensitivities of 22–82% have been reported. This is improved slightly with automated dipstick testing but even this will miss more than half the patients with significant proteinuria. The presence of 2+ or 3+ proteinuria or repeated +1 dipstick testing increases both sensitivity and specificity and, therefore, should be assumed to represent significant proteinuria until proven otherwise by confirmatory tests. Twenty four hour urine protein has been the historic gold standard for quantifying proteinuria in pregnancy although its accuracy is affected by numerous factors such as adequacy and accuracy of collection and variations in protein excretion. A spot urine protein/creatinine cut-off level of 30 mg/mmol equates to a 24-h urine protein > 300 mg per day and at this level has adequate sensitivity and specificity to be used as a 'rule out' value below which true proteinuria is unlikely to be present. This is the recommended method and cut-off for diagnosing proteinuria in pregnancy. Proteinuria testing does not need to be repeated once significant proteinuria of preeclampsia has been confirmed. [6; 8].

In the WHO Prevention and Treatment of Pre-eclampsia and Eclampsia recommendations, antihypertensive treatment of severe hypertension during pregnancy was strongly recommended. This seems very reasonable despite the fact that the quality of evidence on which the recommendation was based was graded as 'very low'. First, there are no relevant placebo-controlled randomised controlled trials that prove that women randomised to antihypertensive therapy more frequently have their blood pressure lowered

compared with those randomised to placebo; however, such randomised controlled trials would be unethical and will never be done. Second, severe systolic hypertension is a independent risk marker for stroke in pregnancy. Third, an individual short-acting antihypertensive agent is successful at lowering maternal blood pressure in at least 80% of women, based on randomised controlled trials of one antihypertensive drug versus another (as discussed below). Finally, a recent report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the UK that covered the hypertensive disorders of pregnancy (2005–2008) identified the failure to treat the severe (particularly systolic) hypertension of pre-eclampsia as the single most serious failing in the clinical care of the women who died. It is of note that concerted efforts in the UK to address treatment of severe hypertension have been associated with a fall in the contribution of the hypertensive disorders of pregnancy to maternal mortality, based on 2009–2012 data. Similarly, in South Africa that has a legislated Confidential Enquiries into Maternal Deaths process, maternal deaths owing to complications of hypertension have featured prominently, and recommendations for antihypertensive therapy have been associated with a reduction of deaths in this category. In deciding on the need for treatment and the urgency with which blood pressure should be lowered, both the absolute level of blood pressure (i. e., severe or non-severe) and the rate with which it has risen should be considered. Experimental evidence from cats suggests that an abrupt (versus step-wise) increase in blood pressure is associated with more permeability of the cerebral vessels, taken as a measure of vascular injury. Presumably, abrupt increases in intraluminal pressure may result in mechanical distension of the cerebral vessel wall which may adapt better to gradual or step-wise increases. Women with a hypertensive ‘urgency’ (i. e., acute rise in blood pressure that is not associated with end-organ dysfunction) may be treated with oral antihypertensive agents that have peak drug effects in 1–2 hours (e. g., oral labetalol), recognising that gastric emptying may be delayed or unreliable among women in active labour. Choice of agents is discussed below [14].

There is a general appreciation that the goal of antihypertensive therapy for severe hypertension is not normalisation of blood pressure, but rather, lowering of blood pressure to a non-severe level of hypertension that decreases the risk of stroke. Also, there is recognition that lowering of blood pressure, even to levels that remain outside the hypertensive range has the potential to precipitate fetal distress and fetal heart rate monitoring (FHR) monitoring is advised. Based on extrapolation of the approach outside pregnancy, hypertensive emergencies should be treated with short-acting antihypertensive agents and an arterial line when possible aimed at lowering mean arterial blood pressure by no more than 25% over minutes to hours; this is equivalent to taking a blood pressure of 220/130 mm Hg to 165/98 over 1–2 hours, and then further lowering blood pressure below 160/100 mm Hg over the next 2 hours [4].

Sudden and severe increases in blood pressure may be the presenting feature of hypertensive disease in pregnancy, intrapartum or in the postnatal period. Blood pressure greater than or equal to 160 mm Hg systolic or 100 mm Hg diastolic constitute severe hypertension requiring urgent treatment (Table 1).

Whilst there is no controlled trial to determine how long severe hypertension may be left untreated, it is recommended that treatment be administered promptly aiming for a gradual and sustained lowering of blood pressure. Most guidelines recommend a blood pressure goal of < 160/110 mm Hg (SOGC, ACOG, QLD), but a goal of < 150/80–100 mm Hg is recommended in the UK (NICE), < 160/100 mm Hg in Australasia (SO-MANZ), and ACOG makes a specific recommendation for women with chronic hypertension for whom blood pressure should be < 160/105 mm Hg [14].

Table 1

Agents used most commonly for treatment of a blood pressure $\geq 160/110$ mm Hg

Agent	Mechanism of action	Dosage	Onset	Peak	Duration	Comments
Nifedipine	Calcium channel blocker (vasodilator)	5–10 mg to swallow without biting Repeat after 30 min	5–10 min	30–45 min	6 h	Headache, flushing
Labetalol	Peripheral alpha-1 and (non-selective) beta-1 and 2 receptor antagonist	Start with 20 mg IV over 2 min. Repeat with 40 mg then 80 mg IV (each over 2 min) q 30 min. Continuous infusion 1–2 mg/min (max dosage 300 mg)	5 min	30 min	4 h	Best avoided in women with asthma or heart failure, may cause neonatal bradycardia
Hydralazine	Direct-acting vasodilator	Intermittent dosing 5 mg IV Repeat 5–10 mg IV every 30 min Continuous infusion 0.5–10 mg/h IV (max dosage 45 mg)	5 min	20–30 min	3–8 h	May increase the risk of maternal hypotension
Urapidil	α_1 -adrenoceptor antagonist and 5-HT _{1A} receptor agonist	Initially 5–10 mg slow IV (over 2 min) followed by 3–24 mg/h (via syringe driver). Continue with a maintenance infusion of 6–9 mg/hr once BP is reduced sufficiently	2–3 min	5–15 min	3 h	Dizziness, nausea, headache, fatigue, orthostatic hypotension, palpitations, pruritus nervosness, allergic skin reactions
Clonidine	Centrally acting alpha-2 receptor agonist	0.1–0.2 mg orally (max dosage 0.8 mg)	10–30 min	2–4 h	6–10 h	Not recommended during breastfeeding
Nitroglycerin infusion	Direct vasodilators that has its effects veins more than arterioles	5 μ g/min, increased every 5 min (max rate 100 μ g/min)	2–5 min	5 min	5–10 min	Main side-effects are headache (direct vasodilation) and tachycardia (sympathetic activation)
Captopril <i>only post-partum</i>	Angiotensin-converting enzyme inhibitor	6.25–12.5 mg orally. Repeat in 1 h (max dosage 75 mg)	30 min	60–90 min	≥ 8 h	Captopril must NOT be administered before delivery

There is concern that a precipitous fall in blood pressure after antihypertensive treatment, particularly intravenous hydralazine, may impair placental perfusion resulting in fetal distress. The medication available in Germany, nifedipine and urapidil, can both be used without preference for the initial treatment of severe hypertension. However, the off-label use of nifedipine and urapidil must be observed [12]. Alternative antihypertensive medications include a nitroglycerin infusion, oral clonidine, or postpartum, oral captopril. Sodium nitroprusside should be reserved for extreme emergencies and used for the shortest amount of time possible because of concerns about cyanide and thiocyanate toxicity in the woman and fetus or newborn, and increased intracranial pressure with potential worsening of cerebral edema in the woman. Once the hypertensive emergency is treated, a complete and detailed evaluation of maternal and fetal well-being is needed with consideration of, among many issues, the need for subsequent pharmacotherapy and the appropriate timing of delivery [5]. Atenolol and prazosin are not recommended prior to delivery. Magnesium sulphate is not recommended solely as an antihypertensive agent. Continuous CTG monitoring should be considered in these situations, particularly when there is evidence of existing fetal compromise. However, fetal distress as a result of such treatment is rare [6].

Magnesium sulphate ($MgSO_4$) is listed on the WHO Model List of Essential Medicines (2015) for treatment of severe pre-eclampsia. The treatment of choice for the prevention of eclampsia is the intravenous administration of magnesium sulphate which is indicated in severe preeclampsia, especially where there are central nervous system symptoms, as a significant reduction in the risk of eclampsia can be achieved with magnesium sulphate. Intravenous therapy is with a loading dose of 4 g of diluted magnesium sulphate (in 50 ml) administered over 10–15 min via syringe driver or short infusion and continued with a maintenance dose of 1 g/h [5; 6; 14].

Multiple guidelines recommend against plasma volume expansion (SOGC, NICE, SOMANZ). Fluid restriction in pre-eclampsia is recommended by two guidelines (SOGC, NICE), one of which recommends administration of no more than 60–80 mL/h of IV fluids (NICE). Although maternal plasma volume is often reduced in women with preeclampsia, there is no maternal or fetal benefit to maintenance fluid therapy. The choice between colloid and crystalloid remains controversial as previous trials generally excluded pregnant women. Fluid should not be routinely administered to treat oliguria (< 15 mL/hr for 6 consecutive hours). Administration of fluid at a rate greater than normal requirements should only be considered for:

1. Women with severe preeclampsia immediately prior to regional anaesthesia or immediate delivery: 250 mL bolus.

2. Initial management in women with oliguria where there is a suspected or confirmed deficit in intravascular volume: 300 mL challenge, repeat with careful assessment.

As vascular permeability is increased in women with preeclampsia, administration of large volumes of intravenous fluid before or after delivery may cause pulmonary edema and worsen peripheral edema. This tendency is further aggravated by hypoalbuminemia. Appropriate blood product replacement is necessary when there has been haemorrhage, as in cases of placental abruption. Post-partum oliguria is a regular accompaniment of preeclampsia and care must be taken to avoid its' overtreatment. Persistent oliguria beyond 24 hours post-partum with rising plasma creatinine suggests the possibility of post partum renal failure. There is no evidence that fluid manipulation is able to prevent this rare complication [8].

Monitoring in a high dependency care unit is ideal for these cases because of the risk of pulmonary edema as mentioned above. Invasive monitoring should only be consid-

ered when there is developing renal failure or pulmonary edema. In view of the reduced plasma volume in most women with preeclampsia, diuretics should not be used in the absence of pulmonary edema.

Delivery is the only intervention that initiates resolution of preeclampsia, and women with gestational hypertension or pre-existing hypertension may develop preeclampsia. Consultation with an obstetrician is mandatory in women with severe preeclampsia. There is general consensus that women with pre-eclampsia should be delivered if pre-eclampsia is 'severe' or gestational age is either prior to fetal viability (WHO, ACOG, SOGC, SOMANZ 2014) or term (NICE, WHO, ACOG, SOGC, SOMANZ 2014). Definitions of severe pre-eclampsia vary, but none of the guidelines that have gestational age < 34 weeks as a severity criterion indicate that women at < 34 weeks with pre-eclampsia must be delivered (WHO, ASH 2008, AOM 2012). It should be noted that of 14 guidelines, only four indicate that 'heavy proteinuria' is a pre-eclampsia severity criterion; if applied strictly, it would mean that women with pre-eclampsia and heavy proteinuria should be delivered (WHO, ASH 2008, NVOG 2011, AOM 2012). There is consensus that women with pre-eclampsia should be considered for expectant management if they are at a gestational age associated with fetal viability and < 34 weeks (WHO, NICE, ACOG, SOGC, SOMANZ 2014) [14].

All women with severe preeclampsia should be delivered immediately (either vaginally or by Caesarean), regardless of gestational age. For women with non-severe preeclampsia complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome at 24+0 to 34+6 weeks' gestation, consider delaying delivery long enough to administer antenatal corticosteroids for acceleration of fetal pulmonary maturity if there is temporary improvement in maternal laboratory testing. For women with any hypertensive disorder of pregnancy, vaginal delivery should be considered unless a Caesarean delivery is required for the usual obstetric indications [6].

The anaesthesiologist should be informed when a woman with preeclampsia is admitted to the delivery suite. Early insertion of an epidural catheter (in the absence of contraindications) is recommended for control of labour pain. In the absence of contraindications, all of the following are acceptable methods of anaesthesia for women undergoing Caesarean delivery: epidural, spinal, combined spinal-epidural, and general anaesthesia. A routine fixed intravenous fluid bolus should not be administered prior to neuraxial anaesthesia. Central venous pressure monitoring is not routinely recommended, and if a central venous catheter is inserted, it should be used to monitor trends and not absolute values. Pulmonary artery catheterization is not recommended unless there is a specific associated indication, and then only in an intensive care unit setting [6].

Blood pressure should be measured during the time of peak postpartum blood pressure, at days 3 to 6 after delivery. Women with postpartum hypertension should be evaluated for preeclampsia (either arising de novo or worsening from the antenatal period). Consideration should be given to continuing antihypertensive therapy postpartum, particularly in women with antenatal preeclampsia and those who delivered preterm. Severe postpartum hypertension must be treated with antihypertensive therapy to keep systolic blood pressure < 160 mm Hg and diastolic blood pressure < 110 mm Hg. In women without co-morbidities, antihypertensive therapy should be considered to treat non-severe postpartum hypertension to keep blood pressure < 140/90 mm Hg. Women with co-morbidities other than pre-gestational diabetes mellitus should be treated to keep blood pressure < 140/90 mm Hg. Antihypertensive agents generally acceptable for use in breastfeeding include the following: nifedipine XL, labetalol, methyldopa, captopril, and enalapril [6; 14].

The occurrence of acute pulmonary edema in a hypertensive pregnant or recently pregnant woman is a medical emergency and should trigger an emergency response. Treatment aimed at rapidly assembling an experienced team of staff. Further deterioration may occur, leading to cardiac arrest, and staff should be prepared to institute advanced life support and consider peri-mortem caesarean section. Transthoracic echocardiography can assist in differentiating a low cardiac output from a high cardiac output state, as well as exclude other important causes of acute pulmonary edema. Despite the risks of aspiration, non-invasive ventilation should be tried as the initial technique before tracheal intubation, as it provides increased inspired oxygen concentration, displaces fluid from the alveoli into the pulmonary and subsequently systemic circulation, decreases the work of breathing, and decreases the need for tracheal intubation. The use of non-invasive ventilation also avoids the complications associated with tracheal intubation in pregnant or recently pregnant women who are hypertensive, such as intracerebral haemorrhage. Mechanical ventilation strategies incorporating the known cardiorespiratory and metabolic changes of pregnancy need to be considered when ventilating the lungs of a pregnant or recently pregnant woman, as well as the lung protective strategies of low tidal volumes and low peak pressures. Avoidance of aortocaval compression is essential. Urgent reduction of critically high blood pressure with an intravenous antihypertensive agent is necessary. Nitroglycerin (glyceryl trinitrate) is recommended as the drug of choice in pre-eclampsia associated with pulmonary edema. Reduction in systolic and diastolic blood pressure should occur at a rate of approximately 30 mm Hg over 3–5 min followed by slower reductions to blood pressures of approximately 140/90 mm Hg. Intravenous furosemide (bolus 20–40 mg over 2 min) is used to promote venodilation and diuresis, with repeated doses of 40–60 mg after approximately 30 min if there is an inadequate diuretic response (maximum dose 120 mg. h⁻¹) [2].

New tools for early detection, prevention, and management of preeclampsia have the potential to revolutionize practice in the coming years. The purpose of clinical implementation of the new algorithm of the management of severe pre-eclampsia (CALM DOWN) for medical personnel will to reduce maternal and perinatal mortality as a result of complex teamwork (Table 2).

Our algorithm for the actions of medical personnel “CALM DOWN” in the cases of severe pre-eclampsia, offers to systematize and optimize the participation of each member of the team in the provision of emergency care [9]. The sequence of actions also depends on the number of medical staff in various health care facilities. That is why the indicated CALM DOWN algorithm should be implemented in clinical practice based on the peculiarities of the specifics of work, resources, functioning and localization of the maternity facilities when forming the route of the patient.

Conclusion

The clinical case report of patient who presented with 28 weeks of pregnancy, headache, and epigastric pain to our district hospital. She developed complications associated with severe pre-eclampsia and unfortunately ended up with fatal outcome after 62 hours of cesarean delivery post-partum, despite of timely diagnosis and clinical management.

Pre-eclampsia is associated with substantial maternal complications, both acute and long-term. Early detection, optimal prevention, and algorithm of medical personnel actions of severe PE at all levels of health care are required for better maternal as well as perinatal outcome.

**The algorithm of medical personnel actions
in the cases of severe preeclampsia “CALM DOWN” [9]**

Mnemonic	Definition	Action of personnel	Time, min
C	Calling for help	Calling on duty doctors, an anesthesiologist at the onset of symptoms of severe preeclampsia, with fixation of actual time	1–3
A	Assessment	Check the airway, auscultation of the lungs, re-measure blood pressure, heart rate, assess the oxygen saturation, fetal heart beats, assess the patient's consciousness	3–5
L	Low blood pressure	Antihypertensive therapy: nifedipine 10 mg p. o., urapidil 10 mg IV or labetalol 20 mg IV or hydralazine 5 mg IV	5–10
M	Magnesium sulfate	Intravenous therapy is with a loading dose of 4 g of diluted magnesium sulphate (in 50 ml)	10–15
	Pause	Evaluate the effectiveness of prescribed medications. A goal of < 150–160/90–100 mm Hg is recommended	5–10
D	Decision	Decide about further management. Transfer to the intensive care unit or operating theatre or delivery room, depending on gestational age and patient' condition	5–10
O	Oliguria	Women with severe preeclampsia immediately prior to regional anaesthesia or immediate delivery: 250 mL bolus. Fluid restriction in pre-eclampsia is recommended no more than 60–80 mL/h of IV fluids	5–10
W	Fetal Well being	Monitor fetal well-being with NST and ultrasonographic assessment	10–30
N	Parturition	All women with severe pre-eclampsia or eclampsia should be delivered within 24 hours, regardless of gestational age	

Consent. We had obtained the necessary consent from the patient' relative in case history for use of data pertaining to his case in this study.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: The study was approved by the Ethics Committee of the Vinnytsya Pirogov Memorial National Medical University.

Ключові слова: тяжка преєклампсія, алгоритм “CALM DOWN”, командна робота, набряк легень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коньков Д. Г., Булавенко О. В., Дудник В. М., Буран В. В. Сучасні аспекти патогенетично обумовленої профілактики прееклампсії. *Перинатологія і педиатрія*. 2016. Т. 65, № 1. С. 46–50.
2. A case of severe preeclampsia presenting as acute pulmonary oedema / D. S. Devi et al. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2016. Vol. 5, № 3. P. 899–902.
3. Chancellor J., Thorp J. M. Blood pressure measurement in pregnancy. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2008. Vol. 115, № 9. P. 1076–1077.
4. Yasser Y. El-Sayed, Ann E. Borders. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 623: Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol*. 2015. Vol. 125, suppl. 2. P. 521–525.
5. Yasser Y. El-Sayed, Ann E. Borders. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 692: Emergent Therapy for Acute-Onset, Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol*. 2017. Vol. 129, suppl. 4. P. 90–95.
6. Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy / L. A. Magee et al. *Pregnancy Hypertens*. 2014. Vol. 4, suppl. 2. P. 105–145.
7. Guideline American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy / J. M. Roberts et al. *Obstet Gynecol*. 2013. Vol. 122, suppl. 5. P. 1122–1131.
8. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy / S. A. Lowe et al. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015. Vol. 55, suppl. 5. P. 1–29.
9. Severe pre-eclampsia. CALM DOWN — algorithm of actions of medical personnel / V. I. Medved et al. *Health of woman*. 2017. Vol. 126, suppl. 10. P. 28–33.
10. Case Report of Severe Preeclampsia and Associated Postpartum Complications / M. Pacarada et al. *J Case Rep Stud*. 2016. Vol. 4, suppl. 4. P. 408.
11. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis / S. Roberg et al. *Am J Obstet Gynecol*. 2017. Vol. 216. P. 1–6.
12. Diagnosis and Treatment of Hypertensive Pregnancy Disorders. Guideline of DGGG / H. Stepan et al. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015. Vol. 75, suppl. 9. P. 900–914.
13. Sulistyowati S. Early and Late Onset Preeclampsia: What did really Matter? *J. Gynecol Women's Health*. 2017. Vol. 5, suppl. 4. P. 1–3.
14. Magee L.A., von Dadelszen P., Stones W., Mathai M. The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension. An evidence-based guide to monitoring, prevention and management. London: The Global Library of Women's Medicine, 2016. 456 p.
15. Preeclampsia — What is to blame? The placenta, maternal cardiovascular system or both? / D. Vinayagam et al. *World J Obstet Gynecol*. 2015. Vol. 4, suppl. 4. P. 77–85.

REFERENCES

1. Konkov D.G., Bulavenko O.V., Dudnik V.M., Buran V.V. Suchasni aspekty patohenetychno obumovlenoyi profilyaktyky preeklampsyi [Modern aspects of pathogenetically determined prevention of preeclampsia]. *Perynatolohyya i pedyatryya*, 2016, vol. 65, no. 1, pp. 46-50. (In Ukr.)
2. Devi D.S. et al. A case of severe preeclampsia presenting as acute pulmonary oedema. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.*, 2016, vol. 5, no. 3, pp. 899-902.
3. Chancellor J. Blood pressure measurement in pregnancy. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 2008, vol. 115, no. 9, pp. 1076-7.
4. Yasser Y. El-Sayed, Borders A.E. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 623: Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol.*, 2015, vol. 125, suppl. 2, pp. 521–525.

5. Yasser Y. El-Sayed, Borders A.E. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 692: Emergent Therapy for Acute-Onset, Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol.*, 2017, vol. 129, suppl. 4, pp. 90-95.
6. Magee L.A., Pels A. et al. Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.*, 2014, vol. 4, suppl. 2, pp. 105-45.
7. Roberts J.M. et al. Guideline American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.*, 2013, vol. 122, suppl. 5, pp. 1122-31.
8. Lowe S.A. et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.*, 2015, vol. 55, suppl. 5, pp. 1-29.
9. Medved V.I. et al. Severe pre-eclampsia. CALM DOWN - algorithm of actions of medical personnel. *Health of woman*, 2017, vol. 126, suppl. 10, pp. 28–33.
10. Pacarada M. et al. Case Report of Severe Preeclampsia and Associated Postpartum Complications. *J Case Rep Stud.*, 2016, vol. 4, suppl. 4, p. 408.
11. Roberge S. et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.*, 2017, vol. 216, pp. 1-6.
12. Stepan H. et al. Diagnosis and Treatment of Hypertensive Pregnancy Disorders. Guideline of DGGG. *Geburtshilfe Frauenheilkd.*, 2015, vol. 75, suppl. 9, pp. 900-914.
13. Sulistyowati S. Early and Late Onset Preeclampsia: What did really Matter? *J Gynecol Women's Health*, 2017, vol. 5, suppl. 4, pp. 1-3.
14. Magee L.A., von Dadelszen P., Stones W., Mathai M. The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension. An evidence-based guide to monitoring, prevention and management. London, The Global Library of Women's Medicine, 2016, 456 p.
15. Vinayagam D. et al. Preeclampsia — What is to blame? The placenta, maternal cardiovascular system or both? *World J Obstet Gynecol.*, 2015, vol. 4, suppl. 4, pp. 77-85.

Submitted 10.09.2018

Reviewer MD, prof. O. O. Tarabrin, date of review 10.09.2018

UDC 617-089:616.89-008.45/46:616-039.71
DOI 10.31379/2411.2616.12.2.10

Ghenadie Severin

**DIAGNOSTIC CRITERIA FOR
POST-OPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION:
LITERATURE REVIEW**

*Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy,
Chisinau, Republic of Moldova*

УДК 617-089:616.89-008.45/46:616-039.71
DOI 10.31379/2411.2616.12.2.10

Геннадий Северин

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГ-
НИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Введение. Послеоперационная когнитивная дисфункция (РОСД) характеризуется ухудшением когнитивных функций (обучение, память, концентрация на объекте), которые появляются после анестезии и хирургических вмешательств (J. Moller et al., 1998) [1]. Впервые РОСД была описана у пожилых людей в 1955 г. Р. Bedford [2]. Особенность когнитивной системы заключается в ее сложности, которая требует множества опросников для постановки диагноза РОСД. До настоящего времени идеальный тест или унифицированная методика использования опросников еще не созданы. Таким образом, предлагаемые опросники необходимо стандартизировать и оценить их валидность в отношении РОСД с дальнейшим доказательством их эффективности и применимости.

Материалы и методы. Соответствующие статьи были найдены в PubMed с использованием следующих ключевых слов: послеоперационная когнитивная дисфункция, диагностические критерии и оценка. Для анализа были представлены статьи за последние 15 лет.

Результаты. Было найдено 296 статей, которые соответствовали критериям включения, из них 10 статей стали предметом окончательного анализа. В опубликованных статьях было найдено 24 опросника по оценке РОСД. Таким образом, в 6 исследованиях [12–14; 16; 18–20] использовались Mini-Mental State Examination, Grooved pegboard test (preferred hand) и Grooved pegboard test (non dominant). В пяти исследованиях [11; 13–16; 18–20] были применены два вопросника (STROOP — Stroop colour word difference test и DSST-digit symbol substitution test). Опросник TNM использовался в четырех исследованиях [12–14; 19]. The Visual Verbal Learning test, concept shifting test, letter digit coding, Digit Span Test были обнаружены в трех статьях [11; 13; 15; 18–20].

В двух исследованиях представлены следующие опросные листы: Rey's auditorial verbal learning test (RAVLT), Rey's auditorial verbal learning test long-term memory (RAVLT-LT), verbal fluency test (VFT), visual verbal learning test (VVL), controlled oral word association test, consortium to establish a registry for Alzheimer's [13; 14; 16; 18]. В одном из исследований было использовано восемь опросников: Word Learning Task, Auditory Verbal Learning Test Digit, Disease verbal fluency-animals, Examen Cognitif par Ordinateur (ECO), Deterioration Cognitive Observee (DECO), Mental Control, Visual retention, Paired-Associate verbal learning [14; 16; 17; 19]. Согласно мнению различных авторов, частота ПОСД колеблется от 3,1 до 52 %.

Выводы. Большое разнообразие опросников, используемых для оценки ПОСД, приводит к двусмысленности в его диагностике.

Ключевые слова: дисфункция, когнитивные функции, послеоперационные дисфункции.

UDC 617-089:616.89-008.45/46:616-039.71

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.10

Ghenadie Severin

DIAGNOSTIC CRITERIA FOR POST-OPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION: LITERATURE REVIEW

Introduction. Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is characterized by deterioration of cognitive performances (learning, memory, focusing) that appears after anesthesia and surgery, Moller J. et al., 1998 [1]. For the first time, POCD was described in elderly persons in 1955 by Bedford P [2]. The peculiarity of the cognitive system is its complexity that requires a large variety of questionnaires in order to assess POCD. An ideal test or a unification of questionnaires has not been made yet. Thus, the proposed questionnaires need to be standardized and validated for POCD assessment with further proof of its utility and applicability.

Material and methods. Relevant articles have been searched in PubMed using the following key words: postoperative cognitive dysfunction, diagnostic criteria, assessment and evaluation. Articles from the last 15 years have been submitted for analysis.

Results. A number of 296 of articles have been identified, according to inclusion criteria, out of them, 10 articles were subject of final analysis. In the published articles, 24 questionnaires regarding POCD assessment were found. Thereby, Mini-Mental State Examination, Grooved pegboard test (preferred hand) and Grooved pegboard test (non dominant) were used in 6 studies [12–14; 16; 18–20]. Two questionnaires (STROOP — Stroop colour word difference test and DSST-digit symbol substitution test) were applied in 5 studies [11; 13–16; 18–20]. The TNM questionnaire was used in 4 researches [12–14; 19]. The Visual Verbal Learning test, concept shifting test, letter digit coding, Digit Span Test were all identified in 3 articles [11; 13; 15; 18–20]. Two researches contain the following questionnaires: Rey's auditorial verbal learning test (RAVLT), Rey's auditorial verbal learning test long-term memory (RAVLT-LT), verbal fluency test (VFT), visual verbal learning test (VVL), controlled oral word association test, consortium to establish a registry for Alzheimer's [13; 14; 16; 18]. Eight questionnaires were used by a single research: Word Learning Task, Auditory Verbal Learning Test Digit, Disease verbal fluency-animals, Examen Cognitif par Ordinateur (ECO), Deterioration Cognitive Observee (DECO), Mental Control, Visual retention, Paired-Associate verbal learning [14; 16; 17; 19]. According to different authors, POCD varies between 3.1% and 52%.

Conclusions. A big variety of questionnaires used in POCD appreciation leads to ambiguity in its diagnosis.

Key words: dysfunction, cognitive functions, postoperative dysfunction.

Introduction

In 1955, for the first time, Betford described POCD in elderly persons [2] and this way, he started a new direction for research.

POCD is defined as a decline of cognitive functions following surgery at several weeks or months distance [3]. Incidence of POCD in heart surgery varies between 30% and 80% during the first postoperative week, being 60% in the following several months [4; 5]. In major, non-cardiac surgery, POCD has an incidence of 26% at one week distance after the surgery, being 10% at 3 months after the surgery [6].

Patients that showed signs of POCD at discharge, had higher mortality risks in the first 3 months of the postoperative period. According to Steinmetz et al., patients that showed cognitive impairment during 3 postoperative months as well, had higher chances to die in the first postoperative year (2009) [7].

The mechanism of POCD is not yet known, but neuro-inflammation is blamed to be one of the causes [8]. There is a variety of other factors that may contribute to the development of POCD and can't be ignored: age, educational level, strokes [6], major surgery or history of multiple surgeries [9], genetic factors (apoprotein E) etc [10].

POCD was evaluated using batteries of neuro-psychological tests that cover several areas of cognitive functions such as reading, memorizing, orientation etc. So, the multitude of tests used by different researches raise a lot of questions: is it possible to create a single test that would reflect all areas of cognitive function? Which would be the ideal combination between these tests in order to establish POCD?

Unification of these questionnaires and an ideal template has not been created yet. Thus, the proposed questionnaires need to be validated as a screening method of POCD.

Material and methods

In order to reach the aim of this study, relevant articles were searched for in PubMed data base, published in the last 15 years. The following key-words were used: postoperative cognitive dysfunction diagnostic criteria, assessment, evaluation. Only articles written in English were selected. Exclusion criteria were: article not available in full-text, lots of patients less than 100, synthesis articles, methanalysis, restrospective research aticles, articles based on delirium, research that enrolled patient that underwent neurosurgery, Parkinson or Alzheimer, research among children, animal studies.

Results

A number of 296 articles were identified and sorted according to inclusion criteria (Fig. 1). Ten articles were subject of final analysis (Tab. 1).

Results observed during final analysis:

— Number of patients enrolled in the study was ranging from 100 to 997 patients.

— The following diagnostic tools were identified: MMSE (Mini Mental State Examination), TMT (Trail Making Test or Korean Trail Making Test), RAVLT (Rey's Auditorial Verbal Learning Test), RAVLT-LT (Rey's Auditorial Verbal Learning Test Long Term Memory), GP/PBT (Grooved pegboard, preferred hand, non dominant), STROOP (Stroop color word interference test), DST (Digit Span Test), DSST (Digit Symbol Substitution Test), VFT (Verbal Fluency Test), VVL (Visual Verbal Learning), ECO (Examen Cognitif par Ordinateur), DECO (Deterioration Cognitive Observee).

— As diagnostic tools for POCD a number of test from 2 to 10 tests were used per research. In a total number of 10 articles, 24 questionnaires were used. Thus, 1 questionnaire is present in 6 different articles, 3 questionnaires are present in 5 articles, 1 questionnaire is used in 4 articles, 6 questionnaires is stated in 3 articles, 4 questionnaires is present in 2 articles and 9 questionnaires were stated 1 time each.

— Most of the studies were focused on cardiac surgery, being used in 6 out of 10 articles. Also orthopedic and urological surgery and invasive procedures such as coronarography were stated as well.

— According to the analyzed studies, the incidence of POCD ranges between 3.1% and 52%.

Discussion

We identified 10 articles that fulfilled the criteria of the proposed aim. A large variety of diagnostic tools has been found that included 24 tests, with a mixture of them in 10 publications. The most common test used for POCD diagnosis was Grooved pegboard test, which reflects visual and motor orientation areas [12–14; 16; 18; 19]. Evaluation of cognitive areas in publications is very variable, most of the authors used different questionnaires, but nevertheless not all of them cover all cognitive areas. Probably it is impossible to cover all cognitive areas without exhausting the patient, due to the fact that testing requires quite an amount of time.

Most of the studies were made on patients from cardiac surgery [13; 14; 16; 19; 20]. Cardiac surgery is very specific, patients being exposed to a higher risk of embolization or cerebral micro-embolization with thrombi formed due to extracorporeal circulation. Thus, patients have a higher risk for POCD. Other surgical fields, such as: abdominal and urological surgery [18], orthopedic surgery [11; 16; 17] and invasive procedures [17] are less studied. The small number of studies regarding POCD in other fields other than cardiac surgery suggests that extensive studies are required.

A series of articles were excluded from the final analysis due to a small number of enrolled patients. Probably these studies need to be made using a statistically relevant number of patients.

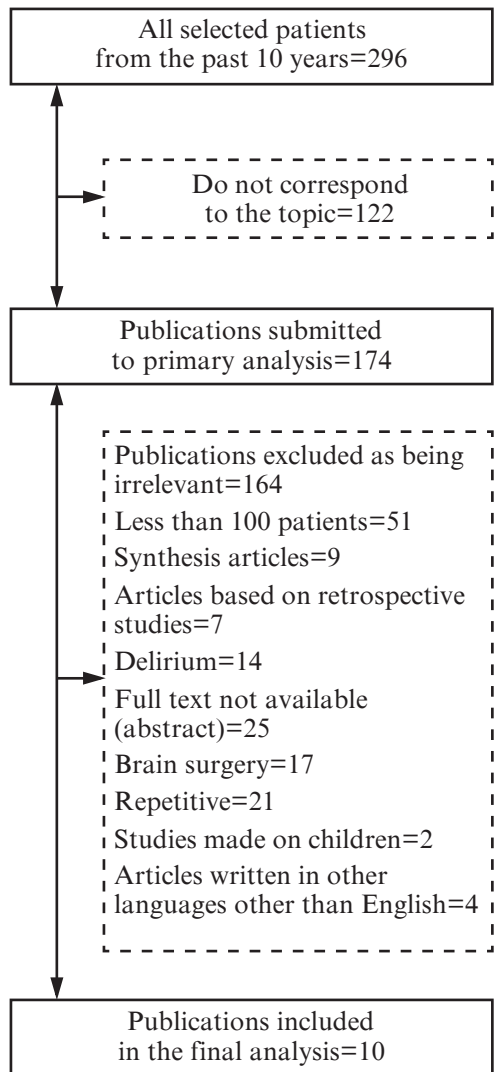


Fig. 1. Flow chart of publication selection

Table 1

Final analysis

Author [reference] (type of study)	Number of patients	Diagnostic tool	Type of surgery	Diagnostic criteria for POCD	Results
Lene Krenk et al.; 2014 [11], (prospective, multicentric)	225 patients included in the first step	1. VVL 2. Concept Shifting Test 3. STROOP 4. Letter Digit Coding Task	Hip and knee arthroplasty	Individual Z score > 1.96 Mixed Z score > 1.96	1. Early POCD in 20 patients out of 220 included in the first testing after the surgery (9.1%; 95% CI, 5.4–13.1%). 2. Late POCD at 3 months: 16 out of 199 cases (8.0%; 95% CI, 4.5–12.0%)
Seong Wook Hong et al., 2008 [12], (prospective study)	100 patients included in statistical analysis	1. MMSE 2. TMT 3. GP	Cardiac valve replacement	POCD was found at least in 1 out of 3 tests	POCD found in 23% cases
Meybohm P. et al.; 2013 [13] (prospective, randomized, double-blind)	180 patients	1. RAVLT 2. RAVLT LT 3. PBT dominant 4. PBT non dominant 5. STROOP (I-III) 6. TMT 7. DST 8. DSST 9. VFT	Cardiac surgery	Positive criteria for POCD is >= tests from different areas.	POCD is reported to be 52% in control group and 46% in the study group
Lewis M. S. et al.; 2006 [14] (randomized, prospective)	204 patients	1. Controlled Oral Word association Task 2. DSST 3. GP Dominant Hand Condition	By-pass surgery	1 DS in at least 2 tests	POCD varies between 13.3 and 49.4% POCD varies between 3.1 and 41.1% in the control group

Hansen M. V. et al.; 2012 [15] (prospective, multicentric)	976 patients enrolled, 271 included in the final study	<p>4. GP Non Dominant Hand Condition</p> <p>5. TMT A and B</p> <p>6. Consortium to Establish A Registry for Alzheimer's Disease</p> <p>7. Word Learning Task</p> <p>1. VVL</p> <p>2. Concept Shifting Task</p> <p>3. STROOP</p> <p>4. Letter Digit Coding</p>	Non-cardiac surgery	Mixed Z score > 1.96 Individual Z score > 1.96 in at least 2 tests	POCD was found in 93 patients out of 271 (34%)
Evered L. et al.; 2011 [16] (prospective)	644 patients + 34 patients in the control group	<p>1. Auditory Verbal Learning Test</p> <p>2. DSST</p> <p>3. TMT A and B</p> <p>4. Controlled Oral Word Association Test</p> <p>5. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</p> <p>6. Verbal fluency — animals</p>	<p>1. Coronarography</p> <p>2. Hip arthroplasty</p> <p>3. Aorto-coronarian by-pass</p>	Reliable change index (RCI) < 1.96 Mixed Z score < 1.96 in at least 2 tests	<p>POCD at day 7 in 17% from hip arthroplasty group, 43% in the by-pass group.</p> <p>At 3 months, POCD was found in 17% in both groups without statistical significant differences</p>

Author [reference] (type of study)	Number of patients	Diagnostic tool	Type of surgery	Diagnostic criteria for POCD	Results
		7. GP Dominant 8. GP non dominant hand			
Ancefin M. L. et al.; 2010 [17] (prospective study)	270 patients + 320 patients from the control group	1. ECO 2. DECO	Orthopedic surgery	POCD was defined as at least 1 point decrease from the baseline	POCD was defined as different cognitive models: Reaction time OR=1.74, p=0.01 Modeling time OR 3.6, p=0.0001 Geometric association OR=1.9, p=0.03 at postoperative day 8 POCD at 4 months distance OR=2.56, p<0.001 POCD at 13 months OR=2.68, p<0.001 Visual memory at 13 months OR=1.90, p=0.004
Hocker J. et al.; 2009 [18] (pilot study, randomized, double-blind)	101 patients	1. RAVLT 1-3 2. RAVLT LT 3. STROOP N1 4. STROOP N2 5. DST 6. DSST 7. PBT dominant 8. PBT non dominant 9. VFT semantic 10. VFT phonetic	Abdominal and urological surgery	POCD defined as 1 SD in at least 2 tests	POCD was found in 44% in xenon group vs. 50% in the Propofol group at postoperative day 1. POCD was found in 12% in xenon groups vs. 18% in the Propofol group at postoperative day 6. POCD was found in 6% in xenon group and 12% in Propofol group at postoperative day 30

<p>Ying-Hua Liu et al.; 2009 [19], (prospective cohort study)</p>	<p>227 patients</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mental control 2. Visual retention 3. Paired associate verbal learning 4. DST 5. DSST 6. TMT 7. GP dominant hand 8. GP non dominant hand 	<p>Aorto-coronarian by-pass with or without extra corporeal circulation (ECC)</p>	<p>Individual Z score > 1.96 Mixed Z score > 1.96</p>	<p>POCD appreciated in 52% in the group with ECC vs. 47% in the group without ECC at 1 week distance after the surgery POCD was found in 6.4% in the group with ECC and in 13.1% in the group without ECC at 3 months distance after the surgery</p>
<p>Jensen B. O. et al., 2008 [20] (randomized study)</p>	<p>120 patients</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. MMSE 2. VVL 3. Concept shifting test 4. STROOP 5. Letter-digit coding 	<p>Aorto-coronarian by-pass with or without extracorporeal circulation (ECC)</p>	<p>POCD appreciated as differences in at least 2 tests</p>	<p>POCD was 19% in the group without ECC and 9% in the ECC group. POCD defined as 20% decline in the cognitive score was found in 13% in the group without ECC and 12% in the ECC group. According to the Z score, POCD was found in 30% in the group without ECC and 28% in the ECC group. POCD at 3 and 12 months distance had no significant differences</p>

Note. MMSE — Mini-Mental State Examination, TMT-Korean Trail-Making Test (or Trail-Making Test), GP-Grooved Pegboard, RAVLT rey's auditorial verbal learning test, RAVLT LT-rey's auditorial verbal learning, test long-term memory, GP (or PBT) — Grooved pegboard test performed (preferred hand, not dominant), STROOP- Stroop color word interference test, DST — Digit Span test, DSST-digit symbol substitution test, VFT-verbal fluency test, VVL — Visual Verbal Learning Test, ECO = Examen Cognitif par Ordinateur (evaluated on a computer), DECO — Deterioration Cognitive Observee.

POCD varied between 3.1% and 52%. The reason of this large range of POCD's incidence relies in age differences of patients, type and duration of surgery, definition criteria of POCD (1, 2 or 3 questionnaires), way of interpretation of the results (standard deviation1, 1.5, 2, Z score, RCI).

Ключові слова: дисфункція, когнітивні функції, післяопераційні дисфункції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Long-term POCD in the elderly: ISPOCD 1 study / J. Moller et al. *Lancet*. 1998. Vol. 351. P. 857–861.
2. Bedford P. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*. 1955. Vol. 269. P. 259–263.
3. Rasmussen L. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006. Vol. 20, suppl. 2. P. 315–330.
4. Rasmussen L., Moller J. Central nervous system dysfunction after anesthesia in the geriatric patient. *Anesthesiology Clinics North America*. 2000. Vol. 18. P. 59–70.
5. The Relationship Between Cerebral Oxygen Saturation Changes and Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients After Coronary Artery Bypass Graft Surgery / E. Tournay-Jetté et al. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2011. Vol. 25. P. 95–104.
6. Predictors of Cognitive Dysfunction after Major Noncardiac Surgery / T. Monk et al. *Anesthesiology*. 2008. Vol. 108. P. 18–30.
7. Long-term Consequences of Postoperative Cognitive Dysfunction / J. Steinmetz et al. *Anesthesiology*. 2009. Vol. 110. P. 548–555.
8. Sevoflurane preconditioning reverses impairment of hippocampal long-term potentiation induced by myocardial ischaemia-reperfusion injury / J. Zhu et al. *European Journal of Anaesthesiology*. 2009. Vol. 26. P. 961–968.
9. Sanders R.D., Maze M. Neuroinflammation and postoperative cognitive dysfunction: can anaesthesia be therapeutic? *European Journal of Anaesthesiology*. 2010. Vol. 27. P. 3–5.
10. Apolipoprotein E polymorphism in a Danish population compared to findings in 45 other study populations around the world / L. Gerdes et al. *Genet Epidemiol*. 1992. Vol. 9. P. 155–167.
11. Cognitive Dysfunction After Fast-Track Hip and Knee Replacement / L. Krenk et al. *Anesth Analg*. 2014. Vol. 118. P. 1034–1040.
12. Prediction of cognitive dysfunction and patients outcome following valvular heart surgery and the role of cerebral oximetry / S. W. Hong et al. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2008. Vol. 33. P. 560–565.
13. Postoperative Neurocognitive Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery after Remote Ischemic Preconditioning: A Double-Blind Randomized Controlled Pilot Study / P. Meybohm et al. *PLOS ONE*. 2013. Vol. 8. Iss. 5. P. 647–649.
14. Detection of Postoperative Cognitive Decline After Coronary Artery Bypass Graft Surgery is Affected by the Number of Neuropsychological Tests in the Assessment Battery / M. S. Lewis et al. *Ann Thorac Surg*. 2006. Vol. 81. P. 2097–2104.
15. There Is No Association Between the Circadian Clock Gene HPER3 and Cognitive Dysfunction After Noncardiac Surgery / M. V. Hansen et al. *Anesth Analg*. 2012. Vol. 115. P. 379–385.
16. Postoperative Cognitive Dysfunction Is Independent of Type of Surgery and Anesthetic / L. Evered et al. *Anesth Analg*. 2011. Vol. 112. P. 1179–1185.
17. Long-term post-operative cognitive decline in the elderly: the effects of anesthesia type, apolipoprotein E genotype, and clinical antecedents / M. L. Ancelin et al. *J Alzheimers Dis*. 2010. Vol. 22, suppl. 3. P. 105–113.

18. Postoperative Neurocognitive Dysfunction in Elderly Patients after Xenon versus Propofol Anesthesia for Major Noncardiac Surgery / J. Hocker et al. *Anesthesiology*. 2009. Vol. 110. P. 1068–1076.

19. The Effects of Cardiopulmonary Bypass on the Number of Cerebral Microemboli and the Incidence of Cognitive Dysfunction After Coronary Artery Bypass Graft Surgery / Ying-Hua Liu et al. *Anesth Analg*. 2009. Vol. 109. P. 1013–1022.

20. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients 1 year after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. A randomized trial / B. O. Jensen et al. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2008. Vol. 34. P. 1016–1021.

REFERENCES

1. Moller J., Cluitmans P., et al. Long-term POCD in the elderly: ISPOCD 1 study. *Lancet*, 1998, vol. 351, pp. 857-61.

2. Bedford P. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*, 1955, vol. 269, pp. 259-63.

3. Rasmussen L. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.*, 2006, vol. 20, no. 2, pp. 315-30.

4. Rasmussen L., Moller J. Central nervous system dysfunction after anesthesia in the geriatric patient. *Anesthesiology Clinics North America*, 2000, vol. 18, pp. 59-70.

5. Tournay-Jetté E., Dupuis G., Bherer L. et al. The Relationship Between Cerebral Oxygen Saturation Changes and Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2011, vol. 25, pp. 95-104.

6. Monk T, Weldon B., Garvan C. et al. Predictors of Cognitive Dysfunction after Major Non-cardiac Surgery. *Anesthesiology*, 2008, vol. 108, pp. 18-30.

7. Steinmetz J., Christensen K. B., Lund T. et al. Long-term Consequences of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Anesthesiology*, 2009, vol. 110, pp. 548-55.

8. Zhu J., Jianga X., Shi E. et al. Sevoflurane preconditioning reverses impairment of hippocampal long-term potentiation induced by myocardial ischaemia-reperfusion injury. *European Journal of Anaesthesiology*, 2009, vol. 26, pp. 961-968.

9. Sanders R. D., Maze M. Neuroinflammation and postoperative cognitive dysfunction: can anaesthesia be therapeutic? *European Journal of Anaesthesiology*, 2010, vol. 27, pp. 3-5.

10. Gerdes L., Klausen I., Sihm I. et al. Apolipoprotein E polymorphism in a Danish population compared to findings in 45 other study populations around the world. *Genet Epidemiol*, 1992, vol. 9, pp. 155-67.

11. Lene Krenk, Henrik Kehlet, Torben Bæk Hansen, et al. Cognitive Dysfunction After Fast-Track Hip and Knee Replacement. *Anesth Analg*, 2014, vol. 118, pp. 1034-40.

12. Seong Wook Hong, Jae Kwang Shim, Yong Seon Choi, et al. Prediction of cognitive dysfunction and patients outcome following valvular heart surgery and the role of cerebral oximetry. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2008, vol. 33, pp. 560-565.

13. Meybohm P., Renner J., Broch O., et al. Postoperative Neurocognitive Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery after Remote Ischemic Preconditioning: A Double-Blind Randomized Controlled Pilot Study. *PLOS ONE*, 2013, vol. 8, issue 5, pp. 647-49.

14. Lewis M.S., Hons B., Maruff P., et al. Detection of Postoperative Cognitive Decline After Coronary Artery Bypass Graft Surgery is Affected by the Number of Neuropsychological Tests in the Assessment Battery. *Ann Thorac Surg.*, 2006, vol. 81, pp. 2097-104.

15. Hansen M.V., Rasmussen L.S., Jespersgaard C. There Is No Association Between the Circadian Clock Gene HPER3 and Cognitive Dysfunction After Noncardiac Surgery. *Anesth Analg.*, 2012, vol. 115, pp. 379-85.

16. Evered L., Scott D.S., Silbert B. Postoperative Cognitive Dysfunction Is Independent of Type of Surgery and Anesthetic. *Anesth Analg.*, 2011, vol. 112, pp. 1179-85.
17. Ancelin M. L., Roquefeuil G., Scali J., et al. Long-term post-operative cognitive decline in the elderly: the effects of anesthesia type, apolipoprotein E genotype, and clinical antecedents. *J Alzheimers Dis.*, 2010, vol. 22, suppl. 3, pp. 105-113.
18. Hocker J., Stapelfeldt C., Leiendecker J., et al. Postoperative Neurocognitive Dysfunction in Elderly Patients after Xenon versus Propofol Anesthesia for Major Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*, 2009, vol. 110, pp. 1068-76.
19. Ying-Hua Liu, Dong-Xin Wang, Li-Huan Li, et al. The Effects of Cardiopulmonary Bypass on the Number of Cerebral Microemboli and the Incidence of Cognitive Dysfunction After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Anesth Analg.*, 2009, vol. 109, pp. 1013-22.
20. Jensen B.O., Rasmussen L.S., Steinbruchel D. et al. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients 1 year after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. A randomized trial. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2008, vol. 34, pp. 1016-1021.

Submitted 4.09.2018

Reviewer prof. V. I. Cherniy, date of review 21.09.2018

УДК 615.211.099.08

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.11

І. Л. Басенко, О. С. Суслов, Д. С. Володичев

**РЕКОМЕНДАЦІЙ ТРЕТЬОГО З'ЇЗДУ
AMERICAN SOCIETY OF
REGIONAL ANAESTHESIA
СТОСОВНО СИСТЕМНОЇ ТОКСИЧНОСТІ
МІСЦЕВИХ АНЕСТЕТИКІВ**

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615.211.099.08

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.11

І. Л. Басенко, А. С. Суслов, Д. С. Володичев

**РЕКОМЕНДАЦИИ ТРЕТЬЕГО СЪЕЗДА AMERICAN SOCIETY OF
REGIONAL ANAESTHESIA ОТНОСИТЕЛЬНО СИСТЕМНОЙ ТОКСИЧНОСТИ
МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ**

Изложены изменения, внесенные American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, в практические рекомендации 2010 г. по проблеме системной токсичности местных анестетиков. Особое внимание уделено вопросам липидного спасения, срокам оценки признаков токсичности, профилактической роли ультразвуковой навигации, изменениям относительно паттерна клинических проявлений и ограниченности данных о токсичности при местной инфильтративной анестезии. В дополнение к этой информации в статье приведены рекомендации по предупреждению, распознаванию и лечению системной токсичности местных анестетиков.

Ключевые слова: АСРА, системная токсичность местных анестетиков, липидное спасение, периферическая блокада, практические рекомендации.

© І. Л. Басенко, О. С. Суслов, Д. С. Володичев, 2018

UDC 615.211.099.08

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.11

I. L. Basenko, O. S. Suslov, D. S. Volodychev

RECOMMENDATIONS OF THE THIRD CONGRESS OF THE AMERICAN SOCIETY OF REGIONAL ANESTHESIA REGARDING THE SYSTEMIC TOXICITY OF LOCAL ANESTHETICS

The following article outlines the changes made by the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine regarding the 2010 practical recommendations on local anesthetics systemic toxicity (LAST). Particular attention is paid to issues of lipid rescue, the terms of the assessment to the signs of toxicity, the preventive role of ultrasound navigation, changes of the pattern of clinical manifestations and limited data on toxicity in local infiltrative anesthesia. In addition to this information, the article provides recommendations for the prevention, recognition and treatment of local anesthetics systemic toxicity.

Key words: ASRA, local anesthetics systemic toxicity, lipid rescue, peripheral blocks, practical recommendations.

Що нового у статті? У цій проміжній публікації подаються оновлені й узагальнені нещодавно наукові дані, що поліпшують розуміння механізмів, за допомогою яких відбувається реверсія системної токсичності місцевих анестетиків (СТМА) ліпідними емульсіями, у тому числі включає швидкий частковий розвиток ефекту, пряма інотропна дія та ефекти після введення. Автори оригінальної статті зазначають, що з моменту публікації подібних рекомендацій у 2010 р., згідно з реєстрами США, частота СТМА знизилася, хоча поодинокі випадки й досі трапляються у загальній практиці. Сьогодні звіти стосовно проблематики відображають тенденції до пізнього розвитку клінічних проявів, що зумовлено збільшенням частоти використання УЗ-навігації (зменшення внутрішньосудинного введення), технік місцевої інфільтрації (сповільнене системне всмоктування) та пролонгованої інфузії місцевих анестетиків (МА). Низька маса тіла та слабкий розвиток м'язової тканини є додатковими факторами ризику розвитку СТМА. Усе більша кількість СТМА виникає в умовах, далеких від стандартних госпітальних і при виконанні технік спеціалістами неанестезіологічного профілю.

Втручання, що супроводжуються використанням МА, проводяться в усіх сферах медичної діяльності та виконуються анестезіологами, лікарями інших спеціальностей, стоматологами, а також парамедиками. Системна токсичність місцевих анестетиків — серйозне ускладнення, незважаючи на досягнення у профілактиці, діагностиці та лікуванні. Ці ускладнення представлені у широкому діапазоні від легких суб'єктивних продромальних симптомів до судом, зупинки серця та/або смерті. Як було зазначено авторами оригінальної статті у попередній редакції практичних рекомендацій, «численна кількість факторів впливає на імовірність виникнення та тяжкість перебігу СТМА, включає у себе індивідуальні особливості пацієнта, супровідний прийом інших медичних препаратів, місце та техніку виконання блокади, склад розчину для місцевої анестезії, загальну дозу введеного місцевого анестетика (є похідним від концентрації, помноженої на об'єм розчину), часу від моменту розвитку до моменту виявлення та адекватності терапії». Загальна рідкість розвитку СТМА та той факт, що епізод може виникнути незважаючи на бездоганно виконану процедуру, є потужними аргументами на користь необхідності поінформованості та готовності до надання допомоги усіх медичних працівників, що проводять техніки із застосуванням МА своїм пацієнтам.

Методи

Колегами з Американської спілки регіональної анестезії (АСРА) за допомогою стандартних пошукових систем медичної літератури були відібрані статті, видані не пізніше 2010 р. Також рекомендації, наведені у даній статті, спираються на висновки першого та другого з'їздів АСРА; автори зазначають, що важливою особливістю другого та третього з'їздів є участь в обговоренні проблеми СТМА не лише знаних спеціалістів й проблемної групи з СТМА, а й практикуючих лікарів і дантистів, які щодня використовують препарати для локального знеболювання.

Сила рекомендацій. Як було зазначено у 2010 р.: «На даний момент не існує рандомізованих клінічних випробувань (РКВ), що оцінювали б тяжкі випадки СТМА у людей; майбутні РКВ малоімовірні через рідкість таких ускладнень та правові труднощі щодо отримання інформованої згоди на медичні втручання у тяжкохворих пацієнтів. Стандартні схеми сили рекомендацій, що засновані на РКВ, таким чином, не підходять у випадку СТМА у людей, проте можуть використовуватися при проведенні дослідів на тваринах. Отже, подана класифікація рекомендацій заснована на модифікованій Класифікації рекомендацій та рівнях доказовості, що розроблена Американським коледжем кардіологів/Американською асоціацією серця (табл. 1). Колегія звертає увагу на той факт, що рекомендації рівнів В та С не мають бути імплементовані через недостатню кількість даних або суперечливі дані стосовно проблеми. Такі рекомендації, на нашу думку, відображають наше розу-

Таблиця 1

Класифікація рекомендацій та рівнів доказовості

Клас, рівень	Характеристика
Класифікація рекомендацій	
Клас I	Стани або умови, стосовно яких докази та/або загальні погодження спеціалістів підтверджують користь і ефективність проведеної процедури або лікування
Клас II	Стани або умови, відносно яких докази спірні та/або є розбіжності у висновках спеціалістів стосовно корисності/ефективності процедури або лікування
IIa	Сила доказів/висновків більше на боці користі/ефективності
IIb	Користь/ефективність значно менше доведені доказами/висновками
Клас III	Стани або умови, стосовно яких докази та/або загальні погодження спеціалістів свідчать щодо відсутності користі/ефективності проведеної процедури, а подекуди про її шкідливість
Рівні доказовості	
Рівень A	Дані отримані з РКВ
Рівень B	Дані отримані з нерандомізованих КВ, лабораторій, при випробуваннях на тваринах; супроводжуються численними клінічними випадками або клінічними оглядами
Рівень C	Консенсусний висновок експертів

міння важливості конкретних питань стосовно СТМА та необхідність у проведенні РКВ або неможливості проведення таких експериментів на людях».

Обмеження застосування. Так само, як і у випадку попередніх рекомендацій АСРА, «читачі цього документа мають зважати на те, що практичні поради складаються у випадку, коли дані стосовно проблематики обмежені або не існують. Рекомендації спираються на обмежену кількість клінічних випадків і досліди на тваринах, що не виключає можливість різного трактування навіть поміж груп однаково кваліфікованих експертів. Таким чином, практичні поради мають рівень рекомендацій нижчий, ніж у клінічних стандартів або клінічних практичних гайдлайнів. Рекомендації, наведені у документі нижче, не визначають нові стандарти догляду. Вони не повинні замінювати клінічне мислення, що використовується у конкретному сценарії у конкретного пацієнта. Ці рекомендації створені для покращання догляду за пацієнтами, але не можуть бути гарантією відсутності небажаних ефектів. Як і всі інші практичні поради, ці рекомендації підлягають переоцінці у разі появи нових знань стосовно специфічних ускладнень» [1].

Дискусія

Механізми, що лежать в основі ліпідного спасіння. Найбільше здобуття останніх років стосовно СТМА стосується ліпідного спасіння, суть якого лежить у площині хімії, анестезіології та медичної токсикології. Піонери даної техніки, Fettiplace і Weinberg, надають докладне обговорення механізмів, що забезпечують зворотний розвиток СТМА при використанні ліпідних емульсій. Далі для більш повного розуміння проблематики ми наводимо основні тези з їхніх робіт.

Зворотна дія ліпідних емульсій стосовно СТМА нерозривно пов'язана з клітинними механізмами дії МА. За нормальних умов ці анестетики блокують нервові проведення через інгібіцію обміну натрію, кальцію та калію через потенціал-залежні іонні канали, розташовані на клітинній мембрані. Гостра кардіотоксичність місцевих анестетиків реалізується через негативний вплив на провідність міокарда, його скоротливість і системний судинний опір каскадом подій, що включають блокаду каналів, метаболічних сигнальних систем і внутрішньоклітинної продукції енергії (пригнічення оксидативного фосфорилування). Клінічні прояви цих внутрішньоклітинних подій маніфестують у вигляді гіпертензії та тахіаритмії, що з прогресуванням СТМА змінюються на пригнічення кардіальної провідності та скоротливості (знижується серцевий викид), брадикардію та гіпотензію. Схожим чином розвивається нейротоксичність МА при блокаді іонних каналів ЦНС, що маніфестує у вигляді зміни стану свідомості та/або легких продромальних симптомів, таких як парестезії, дзвін у вухах (тінітус), а також ажитації з прогресією у судоми та, можливо, розвиток коми.

Уперше технологія ліпідного спасіння була використана у 1998 р., а через 8 років була введена в клінічну практику [2]. З того часу багато теорій стосовно дії ліпідних емульсій у разі СТМА було висунуто, але найбільш важливою на даний момент вважається теорія «ефекту шаттлу» [3].

Ефект шаттлу. Сьогодні дослідники підтримують таку гіпотезу: ліпідні емульсії виконують роль динамічного транспортера, який переносить МА від органів з високою швидкістю кровообігу, що найбільш уражаються у разі СТМА, такі як мозок і серце, до органів, у яких препарат накопичується та детоксифікується — м'язи та печінка відповідно (рис. 1). Чіткий механізм зв'язування краплями жиру МА досі неясний, але вважається, що він є комбінацією термодинамічних ефектів, таких як електростатична взаємодія та фізико-хімічна характеристики, конкретно — ліо-

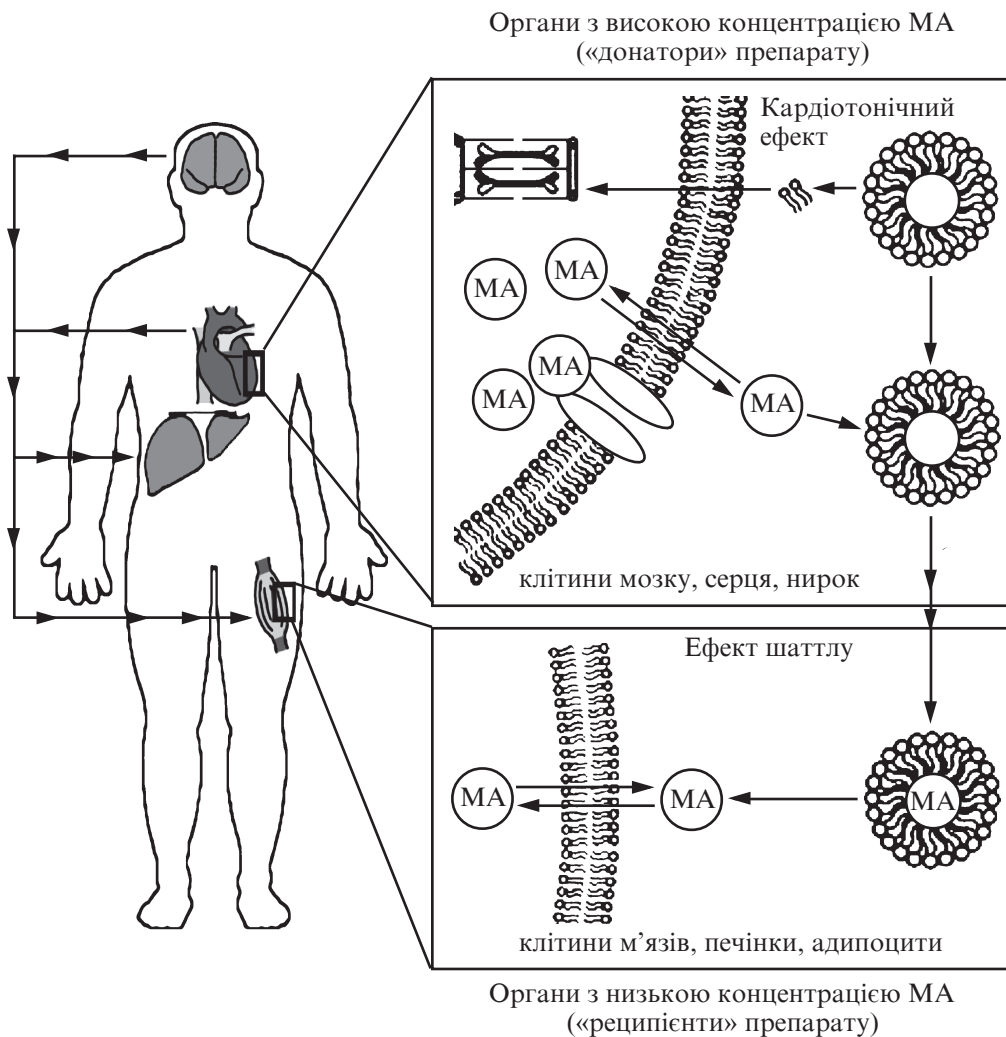


Рис. 1. Схема ліпідного шаттлу [1]

фільність і кислотно-лужна іонізація [4], тому що позитивно заряджені жиророзчинні молекули МА зв'язуються з негативно зарядженими ліпідними частинками. Ці теорії підкріплюються тим фактом, що ліпідні емульсії проявляють найбільший ефект при шатлінгу найбільш ліпофільних МА, таких як бупівакаїн. Однак навіть найменш жиророзчинні МА, такі як лідокаїн і мепівакаїн, високо розчинні у ліпідах і несуть позитивний заряд при фізіологічній рН.

Кардіотонічний ефект [5]. Деякі групи досліджень підтверджують концепцію щодо покращання кардіальної функції при інфузії ліпідів, що посилює ефект шаттлу. Прямий кардіотонічний ефект ліпідних емульсій проявляється у зростанні скоротливості, що підвищує серцевий викид і кровообіг через уражені органи. Волемічне навантаження, пов'язане з інфузією емульсій, покращує кардіальну функцію через простий ефект переднавантаження, однак цей ефект не має такого значення, як позитивний інотропний, що відмічався при досліджах на інтактному серці

шура та ізольованій моделі серця. Ліпідна інфузія також збільшує кров'яний тиск через досі слабо зрозумілі впливи на стінку периферичних судин. Разом ці механізми служать для збільшення серцевого викиду та кров'яного тиску.

Посттравматичні ефекти [6]. Нещодавні лабораторні дослідження підтримують концепцію подібності небажаних клітинних ефектів при СТМА та механізмів клітинного ушкодження при кардіальному ішемічно-реперфузійному синдромі. Враховуючи той факт, що під час дослідів інфузія ліпідних емульсій активувала кардіопротективні шляхи, переваги такої терапії для серця з посттравматичним ураженням після СТМА не потребують додаткових доказів.

Частота випадків та епідеміологія. У період з першої публікації рекомендацій у 2010 р. нові дослідження посилили наше розуміння проблеми СТМА. Така інформація отримана при аналізі адміністративних баз даних, реєстрів і клінічних випадків. З цих джерел стає зрозуміло, що частота розвитку СТМА при виконанні епідуральних і периферичних нервових блокад знижується. Так, згідно з даними Mörwald et al., при аналізі Premier Perspective Database, що складається з даних 400 лікарень стосовно 238 500 пацієнтів у період з 2006 по 2014 рр., початкова частота розвитку СТМА становила 0,18 % (1,8/1000 пацієнтів); за дев'ятирічний період дослідження частота випадків знизилася до рівня, що не досягає статистичної достовірності, та пов'язується з широким використанням ліпідних емульсій при перших симптомах СТМА [7]. Незважаючи на низьку частоту розвитку, дослідниками зазначено, що проблема й досі має бути клінічно значущою.

База даних The National Inpatient Sample (NIS) містить спеціальний код для випадків СТМА, хоча проблема виявлення та діагностики спеціалістами залишається відкритою (через брак даних стосовно діагностичних критеріїв у базі даних). Rubin et al. проаналізували ці дані та виявили, що частота СТМА серед 700 000 пацієнтів, які отримали периферичну нервову блокаду (ПНБ) для виконання повних суглобових артопластик за 15 років — з 1998 по 2013 рр. — сягала 1,04 на 1000 (довірчий інтервал [ДІ] 0,49–1,80) [4; 7]. У цих пацієнтів 1 із 5 випадків був задокументований як тяжкий, що характеризувалося розвитком судом (8,1 %) або як тяжкі кардіальні ускладнення (6,8 %). Як і у дослідях Mörwald et al., частота СТМА має напрямок до зниження по 10 % на рік (відношення ризиків [ВР] 0,90; ДІ 0,84–0,96), незважаючи на збільшення кількості ПНБ [7].

Серед цих реєстрів найбільш цікавими є дані Австралії та Нової Зеландії: у них зазначається, що використання ультразвукової навігації знижує кількість випадків СТМА на 60–65 % порівняно з лише стимуляцією периферичних нервів [7]. Це підтверджується даними реєстру Дартмунда, де описаний лише 1 випадок судом на 12 668 блокад з використанням УЗ-навігації [8]. Не менш цікавими є дані австралійського The International Registry of Regional Anaesthesia, де описується більша кількість СТМА при використанні лідокаїну порівняно з ропівакаїном; дослідники пов'язують це з хибним почуттям безпеки при використанні відносно менш токсичного препарату.

Рекомендації щодо діагностики СТМА

Колектив авторів зазначає, що класичні прояви СТМА описуються як прогресуючі симптоми збудження ЦНС (ажитація, слухові галюцинації, металевий присмак у роті або гострий розвиток психіатричної симптоматики), за якими слідує судоми та депресія ЦНС (сонливість, кома або зупинка дихання). Ближче до кінця наведеної послідовності початкові ознаки кардіотоксичності (гіпертензія, та-

хікардія або шлуночкові аритмії) змінюються ознаками кардіодепресії (брадикардія, блокада провідної системи серця, асистолія, зниження скоротливої здатності та гіпотензія). Однак у цій класичній послідовності можуть бути значні варіації [1]:

- одночасний розвиток кардіо- та нейротоксичності;
- кардіотоксичність без ознак нейротоксичності;
- можливість атипового розвитку СТМА.

Час розвитку СТМА варіативний. Миттєвий розвиток (менш ніж за 60 с) зазвичай відбувається при внутрішньосудинному введенні, тимчасом як відстрочений (від 1 до 5 хв) розвиток указує на переривчасте внутрішньосудинне введення, ін'єкцію у нижню кінцівку та відстрочену адсорбцію з тканин. Свіжі дані клінічних випадків і реєстрів свідчать про зміщення співвідношення розвитку СТМА в рамках часу у бік відстрочених проявів. Через те що прояви СТМА можуть виникати навіть через 15 хв, а у деяких випадках більш ніж через годину після ін'єкції, пацієнт, що отримав потенційно токсичну дозу МА, має знаходитися під наглядом не менш ніж 30 хв [9].

Багатоформність симптомів і терміну розвитку СТМА, можливість асоціації з різноманітними патологіями має насторожити клініциста щодо розвитку СТМА у пацієнтів з атипічною неврологічною або кардіологічною симптоматикою, якщо він отримав більше ніж мінімальну дозу МА [1; 5; 8].

Співвідношення симптомів при діагностиці наведено нижче у вигляді секторальних діаграм (рис. 2–4).

Профілактика. Першочерговим засобом та основним напрямком щодо зниження частоти і тяжкості випадків СТМА є профілактика; увага до деталей — ключовий аспект у запобіганні [5]. Оптимальна профілактика складається з комплексу дій, через те що жодна односпрямована методика не зменшує ризик. У цей процес включають три основних моменти: уникання та/або розпізнавання прямого внутрішньосудинного введення МА, зменшення системного всмоктування локального

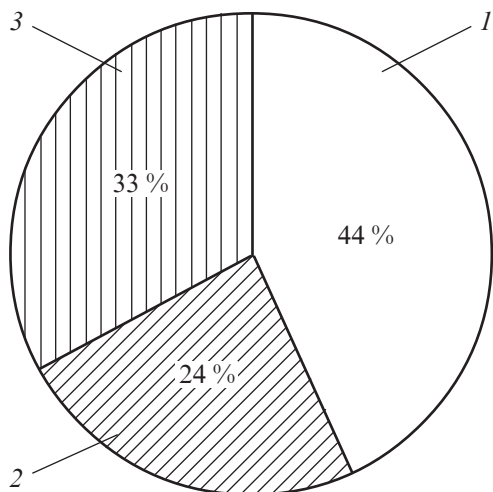


Рис. 2. Системні прояви токсичності місцевих анестетиків за даними баз даних і реєстрів: 1 — ЦНС; 2 — ССС; 3 — ЦНС + ССС

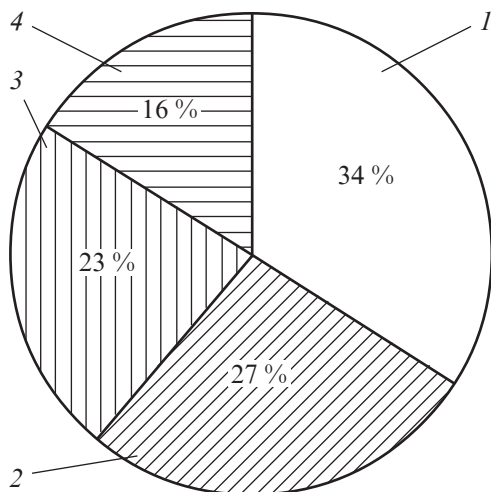


Рис. 3. Спектр кардіологічних проявів: 1 — дизритмія; 2 — порушення провідності; 3 — зупинка серця; 4 — брадикардія/гіпотензія

анестетика з м'яких тканин і настороженість стосовно пацієнтів зі збільшеним ризиком розвитку СТМА.

Рекомендації стосовно профілактики системної токсичності місцевих анестетиків [1; 5]

— На даний момент не існує жодного єдиного ефективного методу, що гарантував би профілактику СТМА у клінічній практиці.

— УЗ-навігація при проведенні периферичних блокад значно знижує, але не гарантує відсутність розвитку СТМА.

— Використання найменшої ефективної дози МА.

— Проведення інкремінальних ін'єкцій: введення незначних доз МА, кратних 3 або 5 мл, з паузами у 15–30 с між ін'єкціями. При використанні УЗ-навігації паузи між ін'єкціями мають становити 1 циркуляторний час (приблизно 30–45 с); однак необхідно порівнювати ризик/користь з можливістю зміщення голки. Циркуляторний час зростає при блокаді нижніх кінцівок, а також у пацієнтів з низьким серцевим викидом. Використання більш високих доз передбачає довші інтервали через ризик сумачії доз МА.

— Аспірація голкою/катетером перед кожним введенням (приблизно 2 % псевдонегативної проби).

— При застосуванні потенційно токсичної дози МА рекомендовано використання маркерів внутрішньосудинного введення. Незважаючи на недосконалість адреналіну для цього завдання, його переваги частіше за все превалюють над ризиками у більшості пацієнтів.

— Пам'ятати про можливість сумачії доз!

— Ризик виникнення СТМА при блокадах на тулубі знижується при зменшенні концентрації МА, дозуванні на ідеальну масу тіла, додаванні адреналіну; нагляд за пацієнтом має тривати не менш ніж 30–45 хв після блокади.

— При проведенні спінальної та епідуральної анестезії — такий самий рівень пильності!

— Включити оцінку дози МА й обізнаність із проблеми СТМА як стратегію перед хірургічним розрізом.

Фактори ризику розвитку СТМА [1]. Автори зазначають, що ризик розвитку СТМА варіює залежно від багатьох факторів, які підлягають оцінці до проведення процедури периферичної блокади. Наводимо основні з цих факторів.

З боку пацієнта:

— Вік менше 16 та більше 60 років.

— Низька м'язова маса.

— У жінок частота розвитку СТМА вища.

— Супровідна кардіологічна, печінкова патологія, патологія ЦНС або вроджені порушення обміну речовин (мітохондріальні хвороби); низька зв'язувальна здатність плазми.

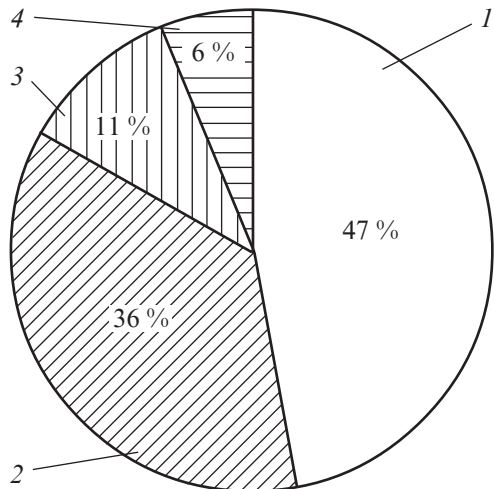


Рис. 4. Прояви з боку ЦНС: 1 — судоми; 2 — втрата свідомості; 3 — продрома; 4 — ажитація

З боку місцевого анестетика:

— Бупівакаїн має найменший профіль безпеки, проте лідокаїн і ропівакаїн при значній дозі не менш небезпечні.

— Зона блоку, загальна кількість анестетика, використання тест-дозы, коморбідна патологія більш прогностично значущі для визначення плазматичної концентрації МА, ніж зріст, маса та ІМТ.

— Інфузії МА мають викликати настороженість з 1-го по 4-й день, а також у пацієнтів з низькою масою тіла.

— Судоми виникають у 5 разів частіше при периферичних нервових блокадах, ніж при епідуральній анестезії.

З боку робочого місця:

— До 20 % СТМА виникали поза лікувальними закладами.

— До 50 % СТМА виникали при проведенні процедур без участі анестезіолога.

Лікування: еволюція парадигми. Лікування тяжкої СТМА фундаментально відрізняється від стандартних методів серцево-легеневої реанімації (СЛР) через те, що ми фактично лікуємо токсичну кардіоміопатію [1; 6; 8; 9]. По-перше, велике значення приділяється захисту та підтримці прохідності дихальних шляхів; це зумовлено необхідністю запобігання розвитку гіпоксії, гіперкапнії та ацидозу, які підсилюють СТМА та зменшують шанси успішної СЛР. Механізм підсилення полягає у збільшенні вільної фракції МА та/або погіршенні кардіальної функції. По-друге, фармакотерапія при СЛР полягає у зменшенні кількості вільної фракції МА; важливе виконання якісного масажу серця для підтримки адекватної перфузії міокарда та циркуляції ліпідної емульсії, що знижує локальну концентрацію МА. По-третє, нещодавні дослідження на щурах підтверджують користь раннього призначення адреналіну в невеликих дозах (1 мкг/кг або нижче) для запобігання порушенню легеневого обміну газів і підвищенню постнавантаження. По-четверте, нещодавні дослідження довели користь використання чек-листів АСРА при проведенні заходів спасіння у разі СТМА. Особливості терапії у разі СТМА більш детально описані нижче.

Рекомендації стосовно лікування тяжких випадків системної токсичності місцевих анестетиків [1]

— При виникненні симптомів СТМА — менеджмент дихальних шляхів!

— Терапія ліпідними емульсіями:

1. Призначення при перших проявах СТМА, обов'язковий менеджмент дихальних шляхів.

2. Своєчасність більш важлива, ніж послідовність (болюс або інфузія)!

А. Болюс 20 % ліпідної емульсії:

— 100 мл за 2–3 хв при масі пацієнта більше 70 кг;

— 1,5 мл/кг за 2–3 хв при масі пацієнта менше 70 кг.

Б. Інфузія 20 % ліпідної емульсії:

— 200–250 мл за 15–20 хв при масі пацієнта більше 70 кг;

— 0,25 мл/(кг·хв) при масі пацієнта менше 70 кг (розрахунок на ідеальну масу тіла);

— якщо стабільності гемодинаміки не досягнуто — повторіть болюс або збільшіть швидкість інфузії до 0,5 мл/(кг·хв).

В. Продовжуйте інфузію ще 10 хв після досягнення стабільності гемодинаміки.

Г. Близько 12 мл/кг ліпідної емульсії рекомендовано як верхню межу при виборі стартової дози.

Д. Пропофол не є заміною ліпідній емульсії [1; 6]!

Судоми:

— Виникнення судом купірується застосуванням бензодіазепінів. У разі відсутності: невеликі об'єми ліпідної емульсії або пропофол.

— При ознаках кардіодепресії — уникати введення пропофолу!

— При судамах, що не купіруються бензодіазепінами, — введення малих доз сукцинілхоліну або інших міорелаксантів (зменшення гіпоксемії й ацидозу).

Зупинка серця [1; 6; 8]:

— У разі застосування адреналіну — призначати в невеликих дозах (1 мкг/кг або нижче).

— Вазопресин не рекомендований.

— Уникати використання блокаторів кальцієвих каналів і β -блокаторів!

— При виникненні шлуночкових аритмій — перевагу віддають аміодарону.

— Якщо відповіді на ліпідне спасіння та вазопресори немає — використовувати штучний кровообіг!

— Пацієнти зі значними кардіальними розладами **залишаються під наглядом мінімум 4–6 год.**

— Пацієнти з малозначущими швидко купірованими симптомами з боку ЦНС залишаються під наглядом **не менш ніж 2 год.**

Висновки

Наведена стаття J. M. Neal et al. узагальнює отриману в 2010 р. інформацію стосовно токсичності місцевих анестетиків: більш докладно описується механізм розвитку патології; детальніше вивчений механізм дії ліпідних емульсій та сформульована концепція «ліпідного шаттлу»; конкретизовані пацієнти, що потребують особливої пильності стосовно СТМА та належать до групи ризику. Одним з важливих висновків авторів є зниження частоти розвитку СТМА з 2010 р., у чому велику роль відіграли розроблені АСРА рекомендації.

Однак деякі питання й досі залишаються відкритими для дискусії, наприклад, механізм прямої дії ліпідної емульсії на серцевий м'яз із підвищенням його скоротливої здатності.

Слід зазначити, що наведені рекомендації є проміжними, а повні та оновлені рекомендації анестезіологічна спільнота отримає після засідання АСРА у 2020 р.

Ключові слова: АСРА, системна токсичність місцевих анестетиків, ліпідне спасіння, периферична блокада, практичні рекомендації.

ЛІТЕРАТУРА

1. The Third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity: Executive Summary 2017 / Joseph M. Neal et al. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2018. Vol. 43, № 2. P. 113–123.

2. Local anesthetic-induced cardiac toxicity: a survey of contemporary practice strategies among academic anesthesiology departments / W. Corcoran et al. *Anesth Analg*. 2006. Vol. 103. P. 1322–1326.

3. Butterworth J. F. 4th. Models and mechanisms of local anesthetic cardiac toxicity: a review. *Reg Anesth Pain Med*. 2010. Vol. 35. P. 167–176.

4. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009 / G. Di Gregorio et al. *Reg Anesth Pain Med*. 2010. Vol. 35. P. 181–187.

5. Mulroy M. F., Hejtmanek M. R. Prevention of local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2010. Vol. 35. P. 177–180.

6. Weinberg G. L. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg Anesth Pain Med.* 2010. Vol. 35. P. 188–193.
7. Gitman M., Barrington M. J. Local anesthetic systemic toxicity: a review of recent case reports and registries. *Reg Anesth Pain Med.* 2018. Vol. 43. P. 124–130.
8. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: executive summary: a report of American College of Cardiology/American Heart Association ask Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) / K. A. Eagle et al. *J Am Coll Cardiol.* 2002. Vol. 39. P. 542–553.
9. Multi-modal contributions to detoxification of acute pharmatotoxicity by a triglyceride micro-emulsion / M. R. Fettiplace et al. *J Control Release.* 2015. Vol. 198. P. 62–70.

REFERENCES

1. Neal J.M. et al. The Third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity: Executive Summary 2017. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2018, vol. 43, no. 2, pp. 113-123.
2. Corcoran W. et al. Local anesthetic-induced cardiac toxicity: a survey of contemporary practice strategies among academic anesthesiology departments. *Anesth Analg.*, 2006, vol. 103, pp. 1322-1326.
3. Butterworth J.F. 4th. Models and mechanisms of local anesthetic cardiac toxicity: a review. *Reg Anesth Pain Med.*, 2010, vol. 35, pp. 167-176.
4. Di Gregorio G. et al. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. *Reg Anesth Pain Med.*, 2010, vol. 35, pp. 181-187.
5. Mulroy M.F. Prevention of local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med.*, 2010, vol. 35, pp. 177-180.
6. Weinberg G.L. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg Anesth Pain Med.*, 2010, vol. 35, pp. 188-193.
7. Gitman M., Barrington, M.J. Local anesthetic systemic toxicity: a review of recent case reports and registries. *Reg Anesth Pain Med.*, 2018, vol. 43, pp. 124-130.
8. Eagle K.A. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for non-cardiac surgery: executive summary: a report of American College of Cardiology/American Heart Association ask Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol.*, 2002, vol. 39, pp. 542-553.
9. Fettiplace M.R. et al. Multi-modal contributions to detoxification of acute pharmatotoxicity by a triglyceride micro-emulsion. *J Control Release.*, 2015, vol. 198, pp. 62-70.

Надійшла до редакції 10.09.2018

Рецензент д-р мед. наук, проф. Ю. Ю. Кобеляцький, дата рецензії 14.09.2018

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО ЖУРНАЛУ «КЛІНІЧНА АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ ТА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ»

1. У журналі «Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 10 сторінок, огляди — до 15 сторінок, оригінальні дослідження й інші види статей — до 10 сторінок, короткі повідомлення — до 2–3 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються матеріали за такими рубриками:

- 1) оригінальні дослідження;
- 2) проблеми анестезіології та інтенсивної терапії;
- 3) клінічні випадки;
- 4) експериментальна анестезіологія;
- 5) огляди;
- 6) матеріали з'їздів, конгресів, конференцій;
- 7) проблеми медичної освіти, підготовки та перепідготовки кадрів;
- 8) ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції у двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до журналу «Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах. Окремо додається підписана усіма авторами Декларація щодо оригінальності тексту статті (див. додаток до Правил).

6. Статті вітчизняних авторів супроводжуються направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій, які раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервала на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого —

1 см) шрифтом Times New Roman (Сур) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська й англійська — для авторів з інших країн.

10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

1) індекс УДК;

2) ініціали та прізвище автора (авторів);

3) назва статті;

4) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;

5) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;

6) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

7) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;

8) формулювання мети статті (постановка завдання);

9) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

10) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;

11) література;

12) два резюме — російською мовою обсягом 600–800 друкованих знаків (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1200–1800 друкованих знаків (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноновживаними.

12. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

13. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

14. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

15. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 15 джерел, в оглядах — до 30. На кожную роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

16. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно

до ДСТУ ГОСТ 8302:2015. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижченаведеними схемами.

Для статей:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5 (129): 49-53. Прізвища авторів та назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську.

Для матеріалів конференцій:

Riabinina A.A., Usol'tseva N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally i nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference)*, Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, p. 73-75.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці — у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій — назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) — англійською.

Для монографій та інших книжок:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки — курсивом у транслітерації з перекладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок — англійською, назва видавництва — у транслітерації.

Зауважуємо: у списку латиницею потрібно вказувати всіх авторів літературного джерела, на яке посилаєтесь. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

17. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582–97 і ГОСТ 7.12–93.

18. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів, факсів та адреси електронної пошти.

19. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).

Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

20. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізви-

ще, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

21. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

22. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

23. Коректури авторам не висилаються, проте якщо це не порушує графіка виходу журналу, можливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

24. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

25. Статті для публікації направляти за адресою: Сажину Д. С., вул. Костанді, 199, кв. 68, м. Одеса, 65016.

26. Контактний телефон 0633238853.

27. E-mail: aicjournal@gmail.com

28. Сайт aicjournal.com.ua

Редакційна колегія

Додаток до Правил підготовки статей
до журналу «Клінічна анестезіологія
та інтенсивна терапія»

ДЕКЛАРАЦІЯ

щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), (П.І.Б. автора або авторів — указуються всі автори наукової статті), декларую(ємо), що в статті (*назва наукової статті*) наявним є оригінальний текст, отриманий у результаті власних досліджень (клінічних спостережень), *відсутні* некоректні цитування, запозичення іншого тексту, відомості, передбачені ст. 32 та 69 Закону України «Про вищу освіту».

Заявляю(ємо), що моя(наша) наукова робота виконана самостійно і в ній не міститься елементів плагіату.

Усі запозичення з друкованих та електронних джерел, а також із захищених раніше наукових робіт, кандидатських і докторських дисертацій мають відповідні посилання.

Я(ми) ознайомлений(і) з чинним Положенням про виявлення академічного плагіату, згідно з яким наявність плагіату є підставою для відмови прийняття наукової статті до опублікування в науковому журналі Одеського національного медичного університету.

Дата

Підпис(и)

Примітки: 1. У Декларації повинні бути підписи всіх авторів наукової статті, які мають бути засвідчені установою, де вони працюють.

2. Якщо автори статті є співпрацівниками різних установ, то Декларація повинна бути з кожної Установи.

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “CLINICAL ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE” JOURNAL

1. “Clinical Anesthesiology and Intensive Care” Journal publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 10 pages, reviews — up to 15 pages, original and other types of articles — up to 10 pages, short reports — up to 2–3 pages are submitted.

3. Articles which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

- 1) Original research
- 2) Actual problems of anesthesiology and intensive care
- 3) Cases from practice
- 4) Experimental anesthesiology
- 5) Reviews
- 6) Materials of congresses
- 7) Problems of medical education, training and retraining
- 8) Anniversaries

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “Clinical anesthesiology and intensive care” journal, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources. Authors also submit a Declaration on originality of the text of the scientific article, signed by all the authors (see Addition to the Manual of Article Style).

6. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Times New Roman (Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.

7. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

8. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- h) formulation of the aim of the article (raising a task);

i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;

j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;

k) references;

l) two abstracts — in Russian up to 600–800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1200–1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

9. The abstract in English (all abstracts) should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

10. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

11. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

12. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

13. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 15 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

14. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU GOST 8302:2015. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

For articles:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5 (129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

For materials of conferences:

Riabinina A.A., Berezina E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally and nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, 73-75.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English

name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

For monographs and other books:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with translation into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

15. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582–97 and GOST 7.12–93.

For those who have no access to the complete DSTU text, there are examples of bibliographic records registration on the site of the Odessa Medical University. Access by link: <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

16. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

17. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format). Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

18. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

19. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

20. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

In order to increase responsibility of a reviewer for the recommended work, under the article one writes his scientific degree, scientific rank, initials and last name, excluding the articles, presented by members of NAS and governmental academies of Ukraine.

21. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only type-setting and factual mistakes can be corrected.

22. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

23. The articles for the publication are sent to the address: Sazhyn D. S., Kostandi street 199, 68, Odessa, 65016.

24. Contact number: 0633238853

25. E-mail: aicjournal@gmail.com

26. Website aicjournal.com.ua

Editorial Board

Addition to the Manual of Article Style
for “Clinical Anesthesiology and Intensive Care” Journal

DECLARATION on Originality of the Text of the Scientific Article

I(we) (*name, first name and patronymic of the the author or authors (all authors of the scientific article are indicated)*) declare that in (*the name of the scientific article*) the available text, obtained as a result of own researches (clinical investigations) is original, *absent* improper quotations, borrowings of other text, or information given in the section 32 and 69 of the Law of Ukraine “On Higher Education”.

I(we) declare that my scientific study is executed independently, and has no plagiarism elements.

All borrowings from the printing and electronic sources, as well as from defended before scientific studies, candidate’s and doctoral dissertations have the proper references.

I’m(we are) acquainted with the current regulation about detecting academic plagiarism, according to which the detecting of plagiarism is the reason for the refusal scientific article publication in the scientific journals of the Odessa National Medical University.

Date

Signature(s)

Notes: 1. The signatures of all authors of scientific article, which are to be certified by establishment where they work, must be in Declaration.

2. If authors of the article are employees of different establishments, Declaration must be provided from every establishment.



Founded in 2012
**KLINIČNA ANESTEZIOLOGIÄ
ta INTENSIVNA TERAPIÄ**
**Clinical Anesthesiology
& Intensive Care**



Founders

The Odessa National Medical University

Public Organization “The Odessa Scientific and Practical Society of Hemostasiology, Anesthesiology and Intensive Care”

Editor-in-Chief Academician NAMS of Ukraine V. M. Zaporozhan

Science Editor O. O. Tarabrin

Executive secretary D. S. Volodychev

Editorial Board

V. Ye. Vansovych, R. S. Vastyanov, A. S. Vladyka, D. S. Volodychev (*Executive Secretary*), L. S. Godlevskiy, V. V. Grubnyk, B. S. Zaporozhchenko, Yu. I. Karpenko, F. I. Kostev, Ch. M. Samama (Paris, France), A. S. Son, V. V. Suslov (Kyiv, Ukraine), Yu. V. Sukhin, O. O. Tarabrin (*Science Editor*), R. O. Tkachenko (Kyiv, Ukraine), O. A. Shandra

Editorial Council

Ch. Werner – University Clinic (Mainz, Germany), A. Zlotnik – Soroka Medical Center and Ben Gurion University of the Negev (Beer-Sheva, Israel), Yu. Yu. Kobelyatsky – Dnipropetrovsk State Medical Academy (Dnipro, Ukraine), K. M. Lebedinskiy – Ilya I. Mechnikov North-Western State Medical University (St. Petersburg, Russia), H. V. Llau – Catholic University of Valencia “San Vicent Martyr” (Valencia, Spain), J. Nadstawek – University Clinic of Bonn (Bonn, Germany), P. Pelosi – University of Insubria (Varese, Italy), Ya. M. Pidhirnyy – D. Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine), I. I. Tyutrin – Siberian State Medical University (Tomsk, Russia), V. I. Cherniy – Donetsk National Medical University (Kyiv, Ukraine), Ye. Chumachenko – Hospital Center “Euro-Seine” (Paris, France), S. Shandru – Nikolae Testimițanu State University of Medicine and Pharmacy (Chisinau, Moldova)

