



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



Науковий журнал  
Виходить двічі на рік

**№ 2 (14) 2019**

**ЗМІСТ**

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

- Physics of hydrodynamics and cavitation in impeller type of left ventricle assist device  
*Mazurenko Oleksandr* 3
- The correlation between changing estrogen and progesterone levels and blood glutamate levels during normal pregnancy  
*Honore N Shiyntum, Michael Dubilet, Olena Severynovska, Matthew Boyko, Ruslan Kuts, Israel Melamed, Dmitry Frank, Dmitry Natanel, Alexander Zlotnik* 14
- Prevention of systemic inflammatory response during long-standing cardiopulmonary bypass in patients with comorbidities  
*Vladimir Chagirev, Mikhail Rubtsov, Giorgiy Edzhibiya, Valeriya Komkova, Georgiy Plotnikov, Dmitriy Shukevich* 25
- Reliability of asa anesthetic risk in clinical practice as an independent predictor of medical complications and intra- and postoperative mortality  
*Şandru Serghei, Arnaut Oleg, Şişcanu Grigore, Ambrosii Tatiana, Plamadeala Svetlana* 35
- Pediatric patients with implanted left ventricular assist devices end expiriense of personalization of treatment in early postoperative period  
*Mazurenko O.* 41

**CONTENTS**

**ORIGINAL RESEARCHES**

- Physics of hydrodynamics and cavitation in impeller type of left ventricle assist device  
*Mazurenko Oleksandr* 3
- The correlation between changing estrogen and progesterone levels and blood glutamate levels during normal pregnancy  
*Honore N Shiyntum, Michael Dubilet, Olena Severynovska, Matthew Boyko, Ruslan Kuts, Israel Melamed, Dmitry Frank, Dmitry Natanel, Alexander Zlotnik* 14
- Prevention of systemic inflammatory response during long-standing cardiopulmonary bypass in patients with comorbidities  
*Vladimir Chagirev, Mikhail Rubtsov, Giorgiy Edzhibiya, Valeriya Komkova, Georgiy Plotnikov, Dmitriy Shukevich* 25
- Reliability of asa anesthetic risk in clinical practice as an independent predictor of medical complications and intra- and postoperative mortality  
*Şandru Serghei, Arnaut Oleg, Şişcanu Grigore, Ambrosii Tatiana, Plamadeala Svetlana* 35
- Pediatric patients with implanted left ventricular assist devices end expiriense of personalization of treatment in early postoperative period  
*Mazurenko O.* 41

Гемостазиологические маркеры прогнозирования тяжести течения острого панкреатита <i>Синьков С.В., Тарабрин О.А., Заболотских И.Б.</i>	48	Hemostasiological markers predicting the severity of acute pancreatitis <i>Sinkov S.V., Tarabrin O.A., Zabolotskikh I.B.</i>	48
Энергодинамика кровообращения в периоперационном периоде у больных с острым коронарным синдромом, перенёвших аортокоронарное шунтирование <i>Михневич К.Г., Волкова Ю.В., Баранова Н.В., Науменко В.А.</i>	55	Energodynamics of blood circulation in the perioperative period of patients with acute coronary syndrome who underwent aortocoronary bypass <i>Mikhnevich K., Volkova Y., Baranova N., Naumenko V.</i>	56
Зміни системи гемостазу на фоні різних схем лікування у хворих на облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок <i>Твердовський І.В.</i>	64	Hemostatic system changes against the background of the different treatment regimens in patients with atherosclerosis of lower extremities <i>Tverdovsky I.V.</i>	65
Вплив адемола на формування стероїдної нейротоксичності за рівнем кортизолу в умовах модельної черепно-мозкової травми <i>Семененко С.І.</i>	74	The effects of ademol on the formation of steroid neurotoxicity by the level of cortisol in conditions of modelal current brain injury <i>Semenenko S.I.</i>	75
Влияние стратегии протективной вентиляции легких на частоту критических инцидентов в абдоминальной хирургии: роль толерантности к транзиторной гипоксии и гиперкапнии <i>Трембач Н.В., Заболотских И.Б.</i>	82	The influence of protective ventilation strategy on the rate of critical incidents in abdominal surgery: the role of tolerance to transient hypoxia and hypercapnia <i>Trembach N. V., Zabolotskikh I. B.</i>	82
Техніки з уникнення стимуляції обтураторного нерва при трансуретральній резекції пухлин сечового міхура <i>Басенко І.Л., Суслов О.С., Об'єщик Д.К., Володичев Д.С.</i>	90	Techniques for prevention of obturator nerve stimulation in case of transurethral resection of bladder tumors <i>Basenko I., Suslov O., Obieshchik D., Volodychev D.</i>	90
<b>АВТОРАМ</b>		<b>TO AUTHORS</b>	
Правила підготовки статей до журналу «Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія»	99	The manual of article style for "Clinical anesthesiology and intensive care" journal	99

УДК: 616.12-008.46:616.132-089.843-77-089-06-005.6/.7-084-039.72-089.5  
DOI 10.31379/2411.2616.14.2.1

## PHYSICS OF HYDRODYNAMICS AND CAVITATION IN IMPELLER TYPE OF LEFT VENTRICLE ASSIST DEVICE

<sup>1,2</sup> Mazurenko Oleksandr

<sup>1</sup> Silesian Centrum for Heart Diseases in Zabrze, department of cardiac anesthesiology SUM, Poland

<sup>2</sup> National Medical Academy of Postgraduate Education named P.L. Shupyk, AIC Department, Kyiv, Ukraine

УДК: 616.12-008.46:616.132-089.843-77-089-06-005.6/.7-084-039.72-089.5  
DOI 10.31379/2411.2616.14.2.1

## ФИЗИКА ГИДРОДИНАМИКИ И КАВИТАЦИИ В СИСТЕМАХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА ИМПЕЛЛЕРНОГО ТИПА

Мазуренко А.П.

**Резюме:** Благодаря современным системам механической поддержки кровообращения у многих пациентов, с тяжелыми формами сердечной недостаточности разных типов, появилась возможность безопасно и комфортно дождаться возможности пересадки сердца. Особенностями данной аппаратуры, которая физически является гальваническим магнитно-индуктивным насосом, является внутренняя левитирующая роторная составляющая импеллерного типа, которая характеризуется крыльчатолопастной гидродинамической частью, которая имеет кавитационные характеристики. Анализ кавитационных последствий работы данных типов внутрисердечных помп был проведен на основе существующих практических мировых примеров, изучены теоретически и изложены характеристики сравнения полученных результатов. К вниманию представлены механизмы физическо-математического расчета кавитационной продуктивности и гидродинамических характеристик данных типов помп на разных режимах работы, что влияет на возможность возникновения клинических осложнений у пациентов при их использовании.

**Ключевые слова:** импеллерные роторы, кавитационная продуктивность, гидродинамические потоки в системах механической поддержки кровообращения.

## **PHYSICS OF HYDRODYNAMICS AND CAVITATION IN IMPELLER TYPE OF LEFT VENTRICLE ASSIST DEVICE**

**Mazurenko O.**

**Abstract.** Thanks to modern systems of mechanical support of blood circulation in many patients with severe forms of heart failure of various types, it became possible to safely and comfortably wait for the possibility of a heart transplant. The features of this equipment, which is physically a galvanic magnetic inductive pump, is the impeller-type internal levitating rotor component, which is characterized by a vane-blade hydrodynamic part, which has cavitation characteristics. An analysis of the cavitation consequences of the operation of these types of intracardiac pumps was carried out on the basis of existing practical world examples, theoretically studied, and the characteristics of comparing the results obtained were described. The attention is given to the mechanisms of physical and mathematical calculation of cavitation productivity and hydrodynamic characteristics of these types of pumps at different operating modes, which affects the possibility of clinical complications in patients using them.

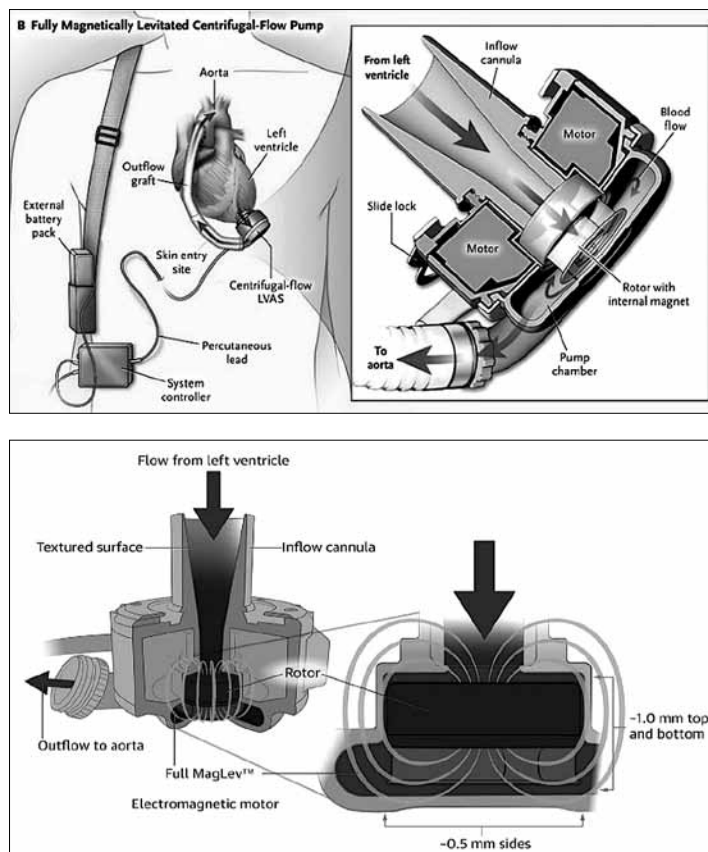
**Key word:** LVAD, impeller, blade rotor, cavitation productivity, flow hydrodynamic.

**Introduction.** Annually around the world, millions of patients have a diagnosis of heart failure. The limited number of donor hearts available to these patients leads to a huge need for a system of mechanical blood flow support, either as a total artificial heart (TAH) or as a ventricle assist device (L / R VAD). VADs replace the work of the heart and give it time for regeneration and potential recovery by discharging the ventricle, while maintaining adequate peripheral and coronary blood flow. Often left ventricle of the heart have problem, then right. VAD have either pumping fluctuation systems or centrifugal rotor-dynamic pumped impeller systems of continuous flow.

Continuous-flow VADs are small and can be located in the body with the help of minimally invasive techniques, in addition, they reduce the percentage of clinical and technical complications. Despite the success of impeller types of pump systems, it is necessary to understand the hydrodynamics of the operation of these devices and situations that can lead to unstable operation due to the discrepancy between their modes of use. The figure 1 below depicts the scheme of work and location of the impeller type of LVAD and the motion vectors of the blood moving by it and transverse sections of the device showing the inductive forces holding the proper impeller (the impeller of the motor rotor).

VADs have work parameters that can be used to observe the sequence of stability of its operation. These include the power of the pump indicated by the voltage in watts (Wt), the pulsation index (PI) is the measurement of the pulse of the flow of blood through the pump, the speed of the impeller turnover in thousands of turnovers per minute, the resulting pump flow is expressed in liters per minute, which must correspond to the heart index.

Situations in which the performance of the intracardiac pump changes is the result of changes in the conditions of the hydrodynamics physics, which depend on the clinical variables of the parameters of the patient's health. Such clinical parameters are indicators of the hemostasis system, water, electrolyte, colloidal blood balance and others, the impact of which is studied in the author's dissertation, the result of which



**Fig. 1**

is given scientific work. In the analysis of literature data, it turned out that cavitation in miniature pumps was experimentally analyzed and proven by semi-open-centered wing-shaft impeller rotors. Also described were flow analyzes using a numerical model of a three-dimensional turbulent flow in pumps near the peaks of the efficiency point using the VOF turbulence model and cavitation. The prediction of the average cavitation productivity of each impeller with digital modeling was analyzed. The results indicated the similarity of the cavitation characteristics of small intra-heart pumps to industrial-size pumps, with the productivity of the cavitation of the semi-open impeller, reduced by increasing the axial gap of the tips. The literature describes the possibility of improving the hydraulic and cavitation productivity of the semi-open impeller by changing the angle of the working blades, as well as a uniform flow of high pressure before the entrance of the blood to the impeller.

With the impeller, the rotary part of the pump, we can obtain a moment of low pressure at the edges of blades with a pronounced gradient of pressure  $P_1$  and  $P_2$  on the critical side of the transition to the cavitation and supercavitation mode (Fig. 2), where the vice on the blades is lower than the level of partial pressure of oxygen in blood, which can lead to the formation of a cavitation cavity, which can lead to the destruction of blood cells, as well as significant hemodynamic and embolic complications.

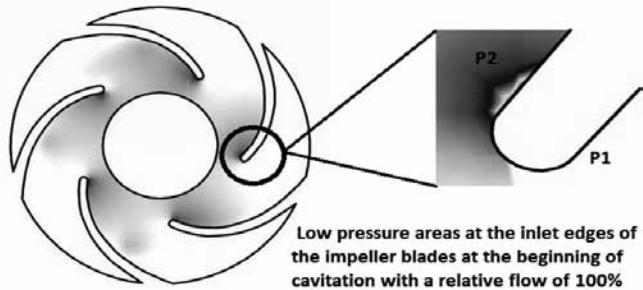
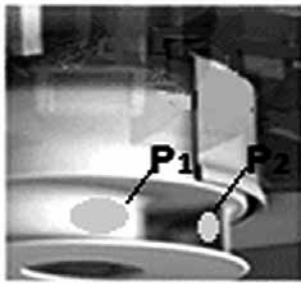


Fig. 2

**Materials and methods:** the hydraulic parameters of different types of semi-open impeller pumps were studied, which showed the efficiency of the tilted blades of the semi-open rotor in terms of hydraulic performance in contrast to the closed rotor [2]. Described are cavitation studies of hydraulic productivity of semi-open centripetal impellers, conducted by calculations and experimental tests of intracardiac miniature pumps at speeds from two to twelve thousand turnovers per minute. Shovel and geometry of the location were presented in the previous figure. The flow temperature, according to the needs of the experimental part, was a constant and controlled monitoring and cooling system. The experiment was based on the gradual reduction of absolute pressure in the total intake chamber of injection to the appearance of modes of cavitation and supercavitations, which were observed more than 11700 rev / min. The peak performance of hydraulic performance and cavitation manifestations indicated the ratio of the lumen of the axial impeller tip to the width of the blades.

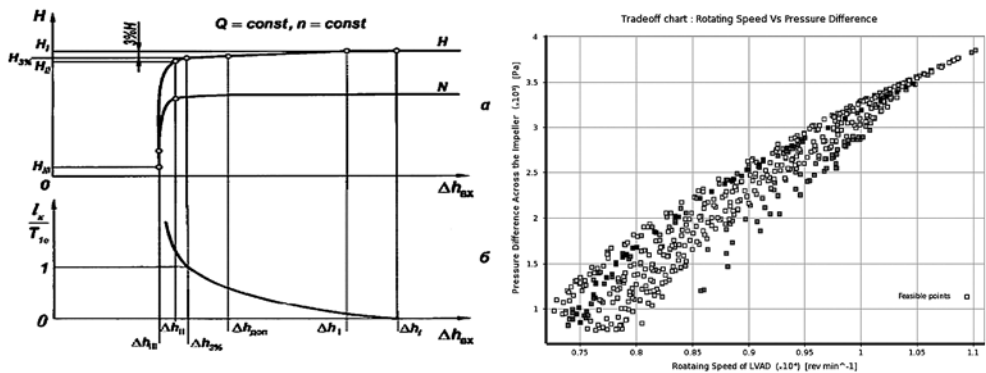
**Theoretical part:** Typically, the parameters of the input geometry of the impeller are decisive for the performance of the cavitation pump. The blade blocking factor, ie B, is especially important among these parameters, which is defined as follows:

$$B = \frac{2\pi r_1}{2\pi r_1 - z\delta u}$$

The flow from the axial to the radial direction  $D_{1c}/D_r$  has cavitation characteristics, calculated as follows:

$$D_{1c} / D_r \approx 1,05 \sqrt{(1 + \bar{d}_1^2) / 2}, \text{ when } D_{1c} / D_r > 0.8$$

On the private cavitation characteristics can be noted several critical modes of cavitation. Cavitation cavities on the blades appear at a cavitation reserve  $\Delta h_r$ . This is the mode of occurrence of cavitation. The presence of caverns is not affects the pressure and power. The first (I) critical mode corresponds to the beginning of a change in head or power, the second (II) – to the beginning of a sharp change in head and power. When a vane pump operates on a single component fluid, such as blood, not containing impurities of undissolved gas, caverns are observed in dense blades in this mode, which are closed on the blades to form vortices. Vortex wakes behind cavities are washed out by the main flow before leaving the wheel, and therefore do not affect the kinematics



**Figure 3:** Private cavitation characteristics of the pump (a) and the length of the cavity (b)

of the flow at the exit from it. Therefore, the pressure and power in the second critical mode vary slightly compared with those in cavitation free regimes. With the subsequent small decrease in the cavitation reserve, the cavities reach the exit from the wheel, and then extend beyond its limits, which is accompanied by a sharp drop in pressure and power. The fully developed cavitation flow mode with long cavities closing up behind the rotating rotor is the limiting third (III) critical mode, supercavitation mode, or the cavitation breakdown mode of the impeller pump. Head, power and cavitation reserve in this mode reach their minimum values.

Figure 3 also shows the allowable cavitation stock  $\Delta h$ . Allowed cavitation reserve is the minimum cavitation reserve in which the pump operates without cavitation or with cavitation safe for it. In the latter case, the pressure, power, vibration, intensity of cavitation erosion and other indicators of work may change due to cavitation within the permissible limits. Also has pictured, the dependence of the sharp gradients of velocities on the impeller with the increase of its turnovers leading to cavitation events is shown.

In addition, according to cavitation characteristics, cavitation reserves were recorded, corresponding to the first I  $\Delta h$  and third III  $\Delta h$  critical cavitation modes. In modes without reverse currents at the entrance to the wheel a cavity appears on the section of the entrance edge of the blade adjacent to the covering disk. In the case of a non-impact flow of the relative flow, when the blade attack angle  $\delta = \beta_{1L} - \beta_1$  is zero, the discharge peak on the blade is minimal. Accordingly, the cavitation reserve of the beginning of cavitation is minimal. With normal incoming blood flow, when the angles of attack are negative, the cavity is observed on the front side (pressure side) of the blade, and for small flows – on the back side of the blade (discharge side).

As the supply decreases (the angle of attack increases), the cavitation margin for the onset of cavitation  $i \Delta h$  decreases, reaches a minimum, and then increases. With a further decrease in feed at the entrance to the wheel, reverse currents arise, the flow is rebuilt, the boundary of the vortex zone shifts to the axis of rotation, which reduces the angle of attack of the blade in the active flow. Cavitation reserve decreases again.

**Cavitation stall.** From the equations of flow, energy and quantities of motion for the super cavitation flow around a straight grid of plates of finite thickness, the expression for the cavitation coefficient was obtained in:

$$\lambda_{III} = \left\{ \left[ \sin \beta_1 + \sqrt{\sin^2 (\beta_{1,x} - \beta_1) + a \sin (2\beta_1 - \beta_{1,x})} \right] / \left[ \sin \beta_{1,x} - a \right] \right\}^2 - 1$$

Dependence  $\lambda_{III} = f(\varphi_1, \beta_{1,x}, a)$ , is presented in fig. In this formula,  $\beta_1$  – angle, relative flow before the entrance edge of the blade,  $\beta_{11}$  – angle of the blade installation at the wheel entrance,  $a = K \sigma_1 / T_1$ .

As a result of the statistical processing of cavitation characteristics of more than 100 models of centrifugal impeller pumps, a critical cavitation coefficient  $\lambda_{II}$  was obtained. It is expressed by the following Shemelya-Shapiro formula:

$$\lambda_{II} = 1,2 \varphi_1 \left( 0,7 e^{6,8 \bar{\sigma}_1} - 8,8 \varphi_1 \bar{\sigma}_1 \right)$$

The Thomas cavitation coefficient, which is defined as follows:  $\sigma = NPSH \setminus H$ , where NPSH is the flow rate at the input to the pump and H is the output speed. Cavitation productivity is calculated by the following formula:  $= \frac{n \sqrt{Q}}{NPSH \frac{0,75}{c}}$ , where Q – volume

flow of impeller productivity in meters cubic per minute, n – frequency of rotation of a rotor in thousands per minute.

Also, calculate the total pressure  $C_{pt}$  based on the following equation [1,2]:

$$C_{pt} = \frac{p_s + \rho v^2 / 2 - p_{t0}}{\rho u^2 / 2}$$

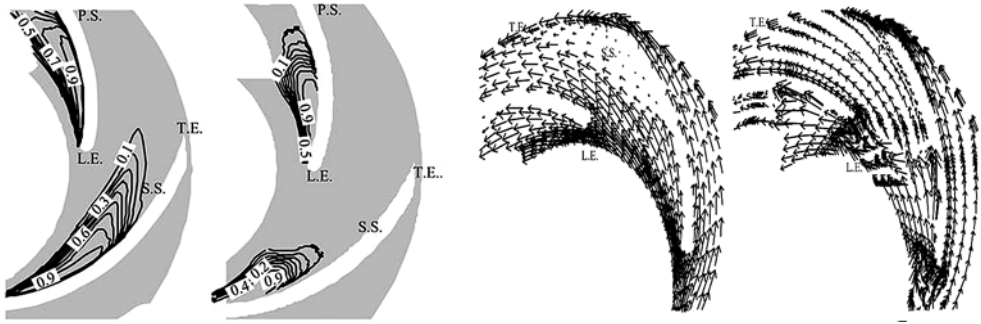
where  $p_s$  – static pressure in Pa,  $\rho$  is the liquid density in  $\text{kg/m}^3$ ,  $v$  is the absolute velocity in  $\text{m/s}$ ,  $u$  is the peripheral velocity  $\text{m/s}$ .

**Discussion and results:** Proceeding from the above methods of calculating the results of the hydrodynamic and cavitation productivity of impeller pumps, it can be argued that

1. Calculation of the cavitation reserve for the turbulence of internally cardiac miniature pumps showed an average drop in hydrodynamic performance, which is a satisfactory result for this type of pump.
2. Imperators of intra-heart pumps with a positive central inclination of blades have better hydrodynamic performance and higher cavitation stock.
3. The impellers of the internal heart pump have an increasing critical cavitation factor when increasing the flow velocity to peak at increasing speed.
4. The value of reducing the diameter of the input neck in increasing the input pressure before the impeller is intended to increase the cavitation stock and the critical cavitation coefficient.
5. Generally, the hydrodynamic and cavitation characteristics of miniature impelerated intra-heart pumps are similar to large industrial ones of the same type.
6. Increasing the axial gap of the tip induces cavitation and lower productivity for the intra-heart pump. [1,2]

This figure 4 shows the result of a cavitation test on the axial gaps of impellers identical to the rotors of the internal heart pump, where one can notice the level  $\lambda_2 = 0,182$ , which is a critical coefficient of cavitation, as well as vectors of motion on the shovels. According to experimental data, a decrease in the hydraulic performance of the pump [2] with a tendency to increase  $\lambda_2$  is proved. An increase of  $\lambda_2$  will result in an increase



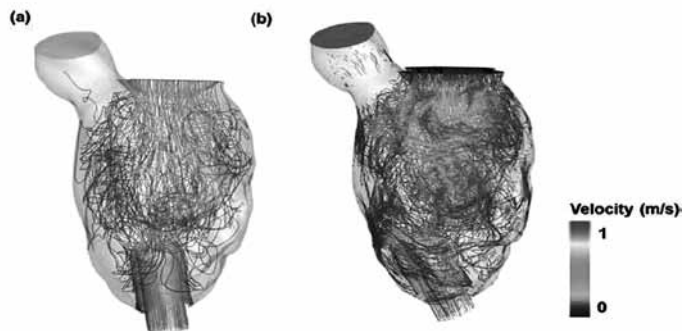


**Fig. 4**

in NPSHc, and a decrease in cavitation productivity. Thus, it can be seen that increasing the axial gap of the blade tip causes cavitation and lower productivity for a miniature pump. To observe the internal flow of cavitation in the work areas of the impeller blades, the figure shows the distribution of the volumetric velocity of the cavity in the middle section of the surface near the blade edge of the blade of variant 1 and 2 under operating conditions  $\lambda_2 = 0.045$ ,  $\varphi = 0.089$ ,  $n = 11700 \text{ min}^{-1}$ ,  $\text{NPSH} = 2.7 \text{ m}$ . The designated number represents the volumetric frequency of the cavity (the volume of the bubble is a gas phase, while 0 is a liquid phase).

Of great importance for indicators of internal hydrodynamics of intra-heart pumps is the position of the incoming mouth during the surgical implantation of this device in the ventricles. The inclination of the LVAD inlet inappropriately leads to changes in the flow of the exhaust from the pump into the pump and the pressure changes to the downward direction, which results in  $\text{NPSH} < 2.4 \text{ m}$ , and at  $n \text{ not } \leq 5500 \text{ rev / min}$ , as shown in this figure 5.

As you can see in Fig. 5. a), the temperature of the designation of the velocity of the vectors at the inlet at the normal position of the inlet of the pump contributes to the high rate of the input stream, which at constant turns and the performance of the impeller will give high pressure at the entrance to it and will not increase the productivity of cavitation. In Fig. 5b), due to the inclination to the interventricular membrane, we see an increase in the turbulence of the blood flow in the left ventricle, which leads to a de-



**Fig. 5.** Vector paths of the flow velocities that intersect in the left ventricle to the entrance to the LVAD inlet, at a) to the corner of 00 (correct) and b) -140 (not true, oriented to the interventricular membrane).

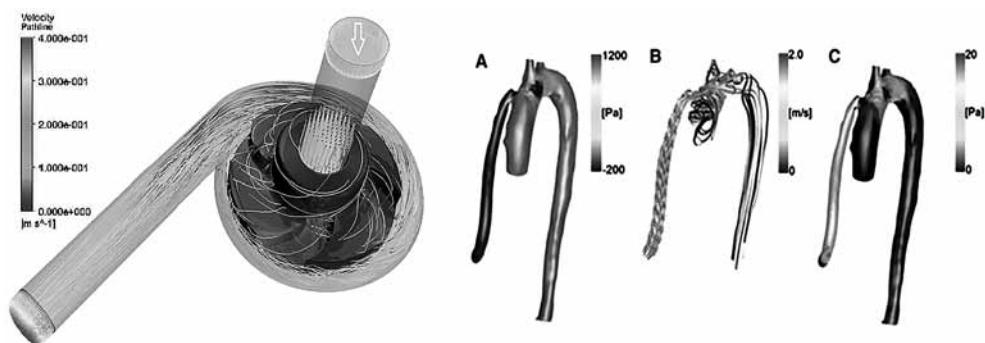


Fig. 6

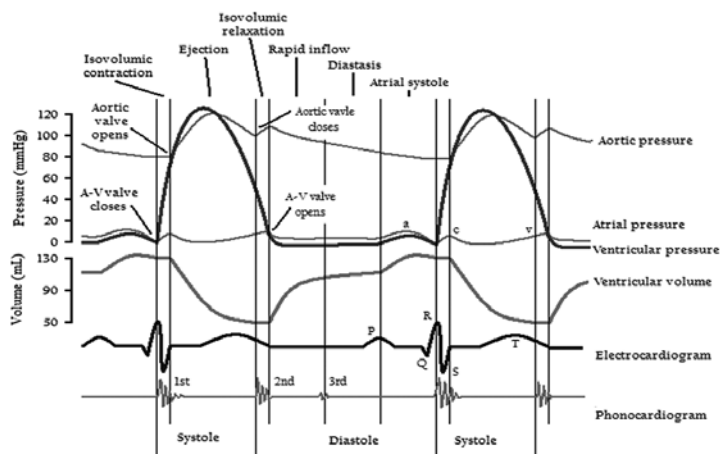
crease in the pressure at the entrance to the pump and as a result of this dissociation of the curvature of the cavitation to increase its productivity and reduce the hydrodynamic performance of the pump in general, that leads to an increase in the pulse index and the required voltage of the motor [5,6].

On Fig.6. it is possible to observe a study on impeller models of the values of blood flow velocity in LVAD devices and the values of pressure at the outlet of the blood from the outlet of the pump through the graft to the ascending aorta, as demonstrated by the temperature value.

The analysis of studies of specialists in the hydrodynamics of miniature heart pumps points to the focus of attention of practitioners – physicians on changes in the pressure in the left and right ventricles of the heart, leading to sharp gradients of pressure before and in the impeller and can lead to clinical complications in the form of damage to blood cells, the walls of the aorta against the place of implantation of the graft of the outflow of the pump and the thrombotic-embolus complications that can be observed on the thermovector graph of the engine Fig. 6, where the largest traction velocity vectors Chains on the outer wall of the shoe of the engine in front of the impeller before going to the grate. Also, on the thermography of the discrepancies in speed and pressure of grate and its connection to the aorta a) we see a sharp gradient of pressure on the opposite wall at the time of release, which tells us about constant damage with high pressure [6,7,8]. In the graph b) we observe measured vectors of blood flow from graft to the root of the aorta and on the descending part of it and on the shoulder vessels, c) the period of the protodiastolic.

When working with systems of intra-cardiac pumps, it is important to synchronize the work of the engine with the blood-cycle, the operation of the Ao-valve and the reductions of both the ventricles and the atrium, which will affect the output hydrodynamic performance of the VAD engines. This synchronization is depicted in the scheme proposed by Guyton and Hall in 2006.

**Conclusions:** The study of the physical conditions of the work of VAD devices is impossible on a theoretical scale; the experimental part should be a compulsory component in the studied features of their hydrodynamics. In the world more than a large number of devices of this type are used to save people with signs of severe heart failure, which leads to the need for further serious study of the hydrodynamic subtleties of their work to facilitate the possibility of their clinical application. From the analytical review



**Fig. 7.** Cycles of work and VAD events at the heart with marking of volume and pressure values in accordance with the cycles of reduction (Guyton and Hall, 2006).

of the literary material, a number of the following conclusions can be drawn from the physical bases of hydrodynamics and cavitation moments of these devices.

1. The tested miniature pump has a similar cavitation and performance with centrifugal pumps of the same impeller type of normal industrial size.
2. Relative velocity vectors on the middle surface of the impeller blades have the ability to drastically change to the cavitation cavern formation site.
3. Both the hydraulic characteristics and cavitation and the performance of the miniature pumps can be improved when the impellers with inclined blades are used for semi-open working wheels.
4. As the axial gap increases, cavitation increases, and the productivity of miniature pumps decreases.
5. An even flow of high pressure above the entrance to the impeller impeller can be provided by the correct position of the incoming neck with a narrowing diameter; increasing the pressure at the inlet to the rotor, which reduces the probability of oscillations and decreases the pressure and productivity of the cavitation.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Luo Xianwu, Xu Hongyuan, Liu Shuhong. Effect of blade lean on mini pump hydraulic performance / Luo Xianwu, Xu Hongyuan, Liu Shuhong // Tsinghua Univ (Sci & Tech). – 2005. – Vol.45(5). – P.704–707 (Китайською мовою)
2. Impeller inlet geometry for a mini turbo-pump / Luo Xianwu [et al.] // Proc 7th Asian International Conf on Fluid Machinery, Fukuoka: Japanese Society of Turbomachinery. – 2003.
3. M. Frobennius, R. Schilling. Cavitation prediction in hydraulic machinery / M. Frobennius, R. Schilling // Proceedings of 22th IAHR Symposium on Hydraulic Machinery and Systems. – Stockholm, Sweden. – 2004.
4. T. Ikohagi. Present situation of the simulation for cavitating flow / T. Ikohagi // Turbomachinery. – 2001. – Vol.29 (11). – P.675–679 (японською мовою)
5. S. Yokoyama. Effect of flow passage shape at impeller inlet of volute pumps on cavitation / S. Yokoyama // Trans JSME. – 1961. – Vol.64 (515). – P.1689–1694
6. K. Yamamoto. Effect of impeller shape on cavitation vibration in centrifugal pumps / K. Yamamoto // Turbomachinery. – 1990. – Vol.21 (2). – P. 81–86 (японською мовою)

7. J. Kurokawa, J. Matsuki, T. Kitahora. Study on optimum configuration of a volute pump of very low specific speed / J. Kurokawa, J. Matsuki, T. Kitahora // *Trans JSME, Part B*. – 2000. – Vol.66 (644). – P. 1130–1139 (японською мовою)
8. E. Asakura, K. Kikuyama. Study on exit flow of a centrifugal pump in cavitating condition / E. Asakura, K. Kikuyama // *Trans JSME, Part B*. – 2000. – Vol.66 (644). – P.1765–1771 (японською мовою)
9. C. S. Lee, K. B. Chandran, L. D. Chen. Cavitation Dynamics of Mechanical Heart Valve Prostheses / C. S. Lee, K. B. Chandran, L. D. Chen // *Artificial Organs*. – 1994. – Vol. 18, No. 10. – P. 758-767.
10. In Vitro Studies of Gas Bubble Formation by Mechanical Heart Valves / B. A. Biancucci [et al.] // *Journal of Heart Valve Disease*. – 1999. – Vol. 8, No. 2. – P. 186-196.
11. Flow Visualization in Mechanical Heart Valves: Occluder Rebound and Cavitation Potential / V.Kini [et al.] // *Annals of Biomedical Engineering*. – 2000. –Vol. 28, No. 4. – P. 431- 441.
12. Cavitation Phenomena in Mechanical Heart Valves: Role of Squeeze Flow Velocity and Contact Area on Cavitation Initiation between Two Impinging Rods / W. L. Lim [et al.] // *Journal of Bio- mechanics*. – 2003. – Vol. 36, No. 9. – P.1269-1280.
13. An Experimental-Computational Analysis of MHV Cavitation: Effects of Leaflet Squeezing and Re- bound / V.B. Makhiani [et al.] // *Journal of Heart Valve Disease*. – 1994. – Vol. 3, Suppl. 1. – P.35-48.
14. Y. G. Lai, K. B. Chandran, J. Lemmon. A Numerical Simulation of Mechanical Heart Valve Closure Fluid Dynamics / Y. G. Lai, K. B. Chandran, J. Lemmon // *Journal of Biomechanics*. – 2002. – Vol. 35, No. 7. – P. 881-892.
15. R. Cheng, Y. G. Lai, K. B. Chandran. Three-Dimen- Sional Fluid-Structure Interaction Simulation of Bileaflet Mechanical Heart Valve Flow Dynamics / R. Cheng, Y. G. Lai, K. B. Chandran // *Annals of Bio- medical Engineering*. – 2004. – Vol. 32, No. 11. – P. 1471- 1483.
16. C. K. Huang, J. H. Chen. A Numerical Analysis of Cavitating Flow Due to a Closing Valve / C. K. Huang, J. H. Chen // *Journal of Tai- wan Society of Naval Architects and Marine Engineers*. – 2011. – Vol. 30, No. 3. – P. 171-180.
17. Mathematical Basis and Validation of the Full Cavitation Model / A. K. Singhal [et al.] // *Journal of Fluid Engineering*. – 2002. – Vol. 124, No. 3. – P. 617-624.
18. D. C. Wilcox. *Turbulence Modeling for CFD*. DCW Industries, Inc., La Canada, 1994.
19. J. Katz. *Cavitation Inception in Separated Flows* / Ph.D. Dissertation // California Institute of Technology, Pasadena.

## REFERENCES

1. Luo Xianwu, Xu Hongyuan, Liu Shuhong. Effect of blade lean on mini pump hydraulic performance. *J Tsinghua Univ (Sci & Tech)*, 2005, vol.45(5), pp.704–707 (in Chinese)
2. Luo Xianwu et al. Impeller inlet geometry for a mini turbo-pump. *Proc 7th Asian International Conf on Fluid Machinery, Fukuoka: Japanese Society of Turbomachinery, 2003: 50010*
3. Frobennius, M., Schilling, R. Cavitation prediction in hydraulic machinery. *Proceedings of 22th IAHR Symposium on Hydraulic Machinery and Systems. Stockholm, Sweden, 2004: B01-2*
4. Ikehagi, T. Present situation of the simulation for cavitating flow. *Turbomachinery*, 2001, vol.29(11), pp.675–679 (in Japanese)
5. Yokoyama, S. Effect of flow passage shape at impeller inlet of volute pumps on cavitation. *Trans JSME*, 1961, vol. 64(515), pp.1689–1694
6. Yamamoto, K. Effect of impeller shape on cavitation vibration in centrifugal pumps. *Turbomachinery*, 1990, vol.21(2), pp.81–86 (in Japanese)
7. Kurokawa, J., Matsuki, J., Kitahora, T. Study on optimum configuration of a volute pump of very low specific speed. *Trans JSME, Part B*, 2000, vol.66(644), pp.1130–1139 (in Japanese)
8. Asakura, E., Kikuyama, K. Study on exit flow of a centrifugal pump in cavitating condition. *Trans JSME, Part B*, 2000, vol.66(647), pp.1765–1771 (in Japanese)

9. Lee, C. S., Chandran, K. B., Chen, L. D. Cavitation Dynamics of Mechanical Heart Valve Prostheses. *Artificial Organs*, 1994, vol. 18, no. 10, pp.758-767.
10. Biancucci, B. A. et al. *In Vitro* Studies of Gas Bubble Formation by Mechanical Heart Valves. *Journal of Heart Valve Disease*, 1999, vol. 8, no. 2, pp. 186-196.
11. Kini, V. et al. Flow Visualization in Mechanical Heart Valves: Occluder Rebound and Cavitation Potential. *Annals of Biomedical Engineering*, 2000, vol. 28, no. 4, pp. 431- 441.
12. Lim, W. L. et al. Cavitation Phenomena in Mechanical Heart Valves: Role of Squeeze Flow Velocity and Contact Area on Cavitation Initiation between Two Impinging Rods. *Journal of Bio- mechanics*, 2003, vol. 36, no. 9, pp. 1269-1280.
13. Makhiani, V. B. et al. An Experimental-Computational Analysis of MHV Cavitation: Effects of Leaflet Squeezing and Re- bound. *Journal of Heart Valve Disease*, 1994, vol. 3, suppl. 1, pp.35-48.
14. Lai, Y. G., Chandran, K. B., Lemmon, J. A Numerical Simulation of Mechanical Heart Valve Closure Fluid Dynamics. *Journal of Biomechanics*, 2002, vol. 35, no. 7, pp. 881-892.
15. Cheng, R., Lai, Y. G., Chandran, K. B. Three-Dimen- Sional Fluid-Structure Interaction Simulation of Bileaflet Mechanical Heart Valve Flow Dynamics, *Annals of Bio- medical Engineering*, 2004, vol. 32, no. 11, pp. 1471- 1483.
16. Huang, C. K., Chen, J. H. A Numerical Analysis of Cavitating Flow Due to a Closing Valve," *Journal of Tai- wan Society of Naval Architects and Marine Engineers*, 2011, vol. 30, no. 3, pp. 171-180.
17. Singhal, A. K. et al. Mathematical Basis and Validation of the Full Cavitation Model. *Journal of Fluid Engineering*, 2002, vol. 124, no. 3, pp. 617-624.
18. D. C. Wilcox. Turbulence Modeling for CFD. *DCW Industries, Inc.*, La Canada, 1994.
19. J. Katz. Cavitation Inception in Separated Flows. *Ph.D. Dissertation*, California Institute of Technology, Pasadena.

*Submitted 20.08.2019*

*Reviewer MD, prof. I. I. Tyutrin, date of review 6.09.2019*

## THE CORRELATION BETWEEN CHANGING ESTROGEN AND PROGESTERONE LEVELS AND BLOOD GLUTAMATE LEVELS DURING NORMAL PREGNANCY

Honore N Shiyntum<sup>1</sup>, Michael Dubilet<sup>2</sup>, Olena Severynovska<sup>3</sup>, Matthew Boyko<sup>2</sup>, Ruslan Kuts<sup>2</sup>, Israel Melamed<sup>4</sup>, Dmitry Frank<sup>2</sup>, Dmitry Natanel<sup>2</sup>, Alexander Zlotnik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Biophysics and Biochemistry, Oles' Honchar National University, Gagarin avenue 72, Dnipro 49010, Ukraine.

<sup>2</sup>Department of Anesthesiology and Critical Care, Soroka University Medical Center, Faculty of Health Sciences, Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel.

<sup>3</sup>Department of Physiology, Faculty of Biology, Ecology and Medicine, Oles' Honchar National University, Gagarin avenue 72, Dnipro 49010, Ukraine.

<sup>4</sup>Department of Neurosurgery, Soroka University Medical Center, Faculty of Health Sciences, Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel.

УДК 577.175.64:618.2(047.31)  
DOI 10.31379/2411.2616.14.2.2

### КОРРЕЛЯЦІЯ ЗМІН РІВНЯ ЕСТРОГЕНУ, ПРОГЕСТЕРОНУ ТА ГЛУТАМАТУ В КРОВІ ПРИ НОРМАЛЬНІЙ ВАГІТНОСТІ

**Оноре Нкафор Шиинтум, Михайло Дубілет, Олена Северіновська, Метью Бойко, Руслан Куц, Ізраїль Меламед, Дмитро Франк, Дмитро Натанель, Олександр Злотнік**

Наше дослідження спрямоване на визначення впливу рівнів прогестерону та естрогену під час вагітності на рівень глутамату крові. Ми відібрали 116 жінок і розділили їх на три групи в залежності від терміну гестації: група 1 – 2 жінки в першому триместрі вагітності, група 2 – жінки у другому триместрі вагітності, група 3 – жінки в третьому триместрі вагітності. Ми одноразово взяли зразки крові у жінок і визначили рівні естрогену, прогестерону, глутамат-піруват трансамінази (ГПТ), глутамат-оксалоацетат трансамінази (ГОТ) та глутамату. Аналізи показали, що вміст глутамату в другому (р < 0.001) та третьому (р < 0.001) триместрах значно нижче. Дослідження також показало наявність зворотньої кореляції рівня естрогену та прогестерону, та рівня глутамату крові протягом всієї вагітності (р < 0.001). З іншого боку, рівні ГПТ і ГОТ не змінювалися під час вагітності, незважаючи на незначне зниження ГПТ в третьому триместрі. Зворотня кореляція була також отримана між підвищеними рівнями естрогену і прогестерону на момент кінцевих стадій вагітностей та рівнем глутамату крові жінок. Подальше зростання рівнів естрогену і прогестерону ледь впливав на рівень глутамату крові після того, як глутамат-редукуючий ефект досягав свого піку. Дані вищевикладеного дослідження демонструють вплив рівнів естрогену та прогестерону на рівень глутамату крові, механізм якого не обумовлений ГОТ/ГПТ конвертуючими механізмами

**Ключові слова:** естроген; прогестерон; глутамат крові; вагітність; нейропротекція.

## THE CORRELATION BETWEEN CHANGING ESTROGEN AND PROGESTERONE LEVELS AND BLOOD GLUTAMATE LEVELS DURING NORMAL PREGNANCY

Honore N Shiyntum<sup>1</sup>, Michael Dubilet<sup>2</sup>, Olena Severynovska<sup>3</sup> Matthew Boyko<sup>2</sup>, Ruslan Kuts<sup>2</sup>, Israel Melamed<sup>4</sup>, Dmitry Frank<sup>2</sup>, Dmitry Natanel<sup>2</sup>, Alexander Zlotnik<sup>2</sup>

Our investigation aimed to examine the impact of changing estrogen and progesterone levels during normal pregnancy on blood glutamate levels. We recruited 116 pregnant women and partitioned them into three groups based on their gestational ages: group 1 – first-trimester pregnancy, group 2 – second-trimester pregnancy, and group 3 – third-trimester pregnancy. We drew single samples of venous blood from the participating women and analyzed for differing levels of estrogen, progesterone, glutamate-pyruvate transaminase (GPT), glutamate-oxaloacetate transaminase (GOT), and glutamate. Results showed that the second ( $p < 0.001$ ) and third trimesters ( $p < 0.001$ ) had significantly lower blood glutamate levels. Analyses also revealed the existence of an inverse correlation between blood glutamate levels and estrogen and progesterone levels in the entirety of the pregnancies ( $p < 0.001$ ). On the other hand, GOT and GPT levels were unchanged during pregnancy periods, although a slight reduction in GPT was observed during the third trimester. Inverse correlations were also obtained between increased estrogen and progesterone levels during the advanced stages of the pregnancies and blood glutamate levels of the women. Further rises in estrogen and progesterone levels barely impacted blood glutamate levels once the blood glutamate reducing effect reached the maximal point. Findings from this study show that changing estrogen and progesterone levels have an impact on blood glutamate levels, a mechanism that is most probably not facilitated by a GOT/GPT conversion mechanism.

**Keywords:** estrogen; progesterone; blood glutamate; pregnancy; neuroprotection.

### Introduction

Estrogen (E) and Progesterone (P) are female sex hormones whose actions are not limited to tissue-related reproductive functions. E and P reportedly play a role in the development of a variety of body tissues, such as tissues of the central and peripheral nervous systems. These two hormones are allegedly also neuroprotective against various neurodegenerative disorders [12], although the precise mechanism of how either ensures this neuroprotection is still elusive. Hypothetical theories have it that E and P may induce neuroprotection through excitatory neurotransmitter systems, such as glutamate receptors [6] and glutamate transporters [10].

Severe neurological crises are often accompanied by unusually high brain extracellular (ECF) and cerebrospinal fluid (CSF) L-glutamate (glutamate) levels that are neurotoxic and linked to poor neurological outcomes in the event of neurodegenerative disorders in the example of a traumatic brain injury (TBI) and stroke [4]. High levels of glutamate can further increase and become chronic under certain disease circumstances, such as glaucoma, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and HIV-dementia [5, 13]. Excess brain interstitium glutamate levels accelerate the stimulation of glutamate receptors, which causes cell swelling, apoptosis, and neuronal death, all elements of a compromised neurological outcome.

While strong correlations between blood and brain glutamate levels have been established by several investigators [7, 19], other researchers have been quick to point out that reduced blood glutamate levels provided neuroprotection [3, 18, 26-28]. We showed in our previous investigation that blood glutamate levels in male rats decreased when injected with E; we injected these rats with Premarin (a mixture of different estrogens), which resulted in a significant, long-term decrease in blood glutamate levels, correlating with a better neurological outcome [29]. There are suggestions that the glutamate-related mechanism serves as the route for the neuroprotective properties of E and P [2, 9]. E and P could reportedly also decrease the human blood glutamate levels, while there is evidence that levels of glutamate are significantly lower in healthy females of the human population [30]. Also, there is proof that blood glutamate levels correlate inversely with plasma E and P levels in ovulating women during menstruation [25].

Our investigation aimed to investigate the impact of changing E and P levels on blood glutamate levels during normal pregnancy. Fluctuating plasma E and P levels are predictable during normal pregnancy, with the overall levels of both hormones E and P highly elevated in pregnant women relative to their non-pregnant counterparts [21].

We expected that increasing blood glutamate concentrations would reach maximum levels during the first trimester of pregnancy, which coincided with minimal E and P plasma levels. We also anticipated that blood glutamate levels would slowly decrease with increasing plasma E and P levels. We deemed it essential to investigate the possibility of high levels of E and P typically seen during pregnancy impacting blood glutamate levels through a comparable mechanism to that engineering the fluctuation of glutamate during ovulation. Contrary to fluctuating E and P levels noted during the menstrual cycle, E and P levels are known to increase and are usually more pronounced during pregnancy. Our curiosity to this effect was to tell if higher E and P levels during pregnancy affect blood glutamate levels as is the case with lower E and P levels during ovulation. We measured levels of glutamate-pyruvate transaminase (GPT), glutamate-oxaloacetate transaminase (GOT), and glucose to determine their involvement in the possible glutamate-reducing abilities of E and P [24, 28].

### **Materials and Methods**

Soroka University Medical Center, Beer Sheva, Israel was the site of our investigation, which was ratified by the Institutional Review Board. We received written and signed informed consent from each participant before the research, with 116 healthy pregnant women taking part in the study. The benchmark for exclusion included under 18 years candidates, known fetal anomalies, maternal co-morbidities, such as pregnancy-induced hypertension (or pre-eclampsia), renal or hepatic failure, chronic steroid treatment, estrogen or progesterone treatment, anemia (Hb < 12 g/dl), diabetes mellitus, or women with certain metabolic disorders.

Following their stages of gestation, we partitioned the women into 3 groups. First-trimester women (from 6 to 14 weeks) enlisted from candidates seeking elective termination of their pregnancies occupied group 1. Group 2 consisted of second-trimester women (14 + 1/7 weeks until 28 weeks) enrolled from candidates seeking elective clinical examinations, such as an ultrasound test. Group 3 was made up of third-trimester women (28 + 1/7 until 42 weeks) drafted from candidates who had pathological fetal presentations, macrosomia, or previous cesarean sections and were seeking elective clinical examinations or elective cesarean sections.



Single samples of venous blood (10 ml, via the antecubital vein) were drawn from the women and subjected to analyses for estrogen, progesterone, glutamate, GPT, and GOT levels. A blood glucose monitoring device, "glucocheck sensor" (Roche, Germany) helped evaluate blood glucose levels immediately after drawing blood from patients. Portions of the collected blood were centrifuged, and the serum analyzed to assess plasma GOT and GPT levels using the fluorescent method and Olympus AU 2700 Assay (Minnesota, USA).

To determine plasma E and P levels, blood samples were again subjected to centrifugation, with the resulting serum analyzed immediately or stored in a freezer at  $-80^{\circ}\text{C}$  till it was evaluated with an ADVIA Centaur Estradiol/Progesterone Assay (Bayer, NY, USA), whose principle is based on competitive immunoassay; this allows measurement, by a direct chemiluminescent technology, of the highly specific antibodies produced.

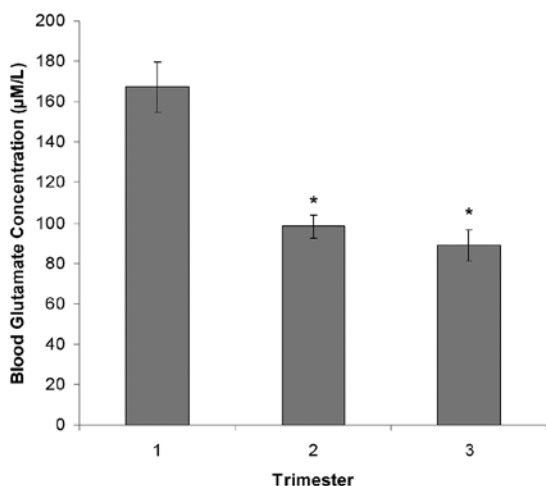
For the evaluation of blood glutamate levels, we added an identical volume of ice-cold 1M perchloric acid (PCA) to whole blood (200  $\mu\text{l}$  aliquot) and then centrifuged at  $10000\times g$  for 10 min at  $4^{\circ}\text{C}$ , deproteinizing it. The resulting pellet was thrown away, leaving the supernatant, whose pH was subsequently adjusted to 7.2 with the use of 2M  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; some amounts of the supernatant was stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  in case later analyses were required. We then applied Graham and Aprison's fluorometric method [8] to quantify the levels of glutamate as follows: we added a PCA supernatant aliquot (20  $\mu\text{l}$ ) to a mix of 0.3 M glycine, 0.25 M hydrazine hydrate buffer (480  $\mu\text{l}$ ) and 1N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  and 15 U of glutamate dehydrogenase in 0.2 mM NAD that adjusted the pH to 8.6. The mixture was then incubated, and after a 30-45 min incubation at room temperature, we measured the fluorescence at 460 nm, with 350 nm the excitation mark. The concentrations of glutamate used for the glutamate standard curve were between 0 and 6  $\mu\text{M}$ . Every measure carried out was duplicated.

For statistical analyses, we used the SPSS 17 package (SPSS Inc., Chicago, USA). We used the two-tailed t-test for equality of means and Levene's Test for Equality of Variances to compare glutamate, glucose, GOT, and GPT levels between various groups.  $p < 0.05$  was considered significant and  $p < 0.001$  highly substantial. The presentation of data is means  $\pm$  SEM.

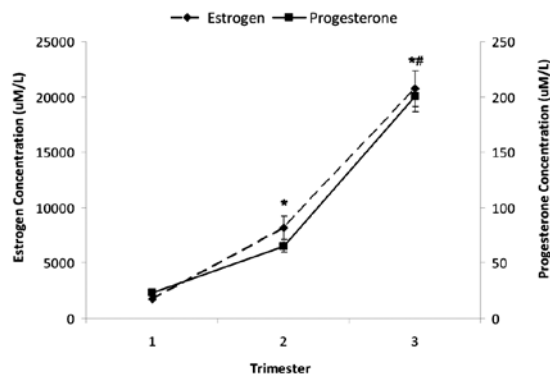
## Results

Our research included 116 pregnant women in all: 43 of the pregnancies were first-trimester, 43 were third-trimester, and only 30 were second-trimester because we found it hard enrolling healthy pregnant women during this trimester. Figure 1 contains changes in the level of blood glutamate during all three trimesters of pregnancy. Blood glutamate levels in second-trimester pregnancies decreased significantly ( $98.3 \pm 6 \mu\text{M/L}$ ) in comparison to those in first-trimester pregnancies ( $167 \pm 13 \mu\text{M/L}$ ) ( $P < 0.0001$ ). Blood glutamate levels in third-trimester pregnancies were at comparable levels to those in second-trimester pregnancies ( $88.9 \pm 8 \mu\text{M/L}$ ) but were substantially lower than those in first-trimester pregnancies ( $P < 0.0001$ ).

Figure 2 is a representation of Blood E and P levels. Plasma E levels increased significantly in second-trimester pregnant women ( $8158 \pm 1030 \text{ pg/mL}$ ) in comparison to the levels in first-trimester pregnant women ( $1780 \pm 190 \text{ pg/mL}$ ) ( $P < 0.0001$ ). Plasma E levels rose further in third-trimester pregnant women, reaching  $20735 \pm 1620 \text{ pg/mL}$  ( $P < 0.0001$ ). Similar changing patterns were observed with regards to P levels, with significant increases noted in second-trimester pregnant women ( $65 \pm 5 \text{ ng/mL}$ ) when compared to levels in first-trimester pregnant women ( $23 \pm 2 \text{ ng/mL}$ ) ( $P < 0.0001$ ). As



**Figure 1.** Absolute blood glutamate concentrations observed during each pregnancy trimester. A comparison between the first trimester ( $167 \pm 13 \mu\text{M/L}$ ), second trimester ( $98.3 \pm 6 \mu\text{M/L}$ ;  $P < 0.0001$ ; \*) and third trimester ( $88.9 \pm 8 \mu\text{M/L}$ ;  $P < 0.0001$ ; \*) revealed that blood glutamate levels were significantly lower in the latter two trimesters, which were comparable to each other. Data representation are shown as mean  $\pm$  SEM.



**Figure 2:** Plasma estrogen and progesterone concentrations observed during each trimester of pregnancy. Compared with the first trimester, concentrations of plasma estrogen ( $1780 \pm 190 \text{ pg/mL}$ ) and progesterone ( $65 \pm 5 \text{ ng/mL}$ ) were significantly higher during the second trimester ( $8158 \pm 1030 \text{ pg/mL}$  and  $65 \pm 5 \text{ ng/mL}$  respectively;  $P < 0.0001$ ; \*) and third trimester ( $20735 \pm 1620 \text{ pg/mL}$  and  $23 \pm 2 \text{ ng/mL}$  respectively;  $P < 0.0001$ ; \*). There was a further increase in estrogen and progesterone observed in the third trimester when compared to the second trimester ( $P < 0.0001$ ; #). The data are presented as mean  $\pm$  SEM.

with plasma E levels, quantities of Plasma P increased further in third-trimester pregnant women, reaching  $200 \pm 14 \text{ ng/mL}$  ( $P < 0.0001$ ).

	Trimester		
	1	2	3
Glucose (mg/dL)	86 ± 2	89 ± 4	80 ± 2
GOT (IU/L)	21 ± 1	20 ± 1	20 ± 1
GPT (IU/L)	19 ± 2	14 ± 1	12 ± 1*

Table 1 displays values for blood glucose, plasma GOT, and plasma GPT during all three trimesters of pregnancy. The levels of blood glucose or GOT stayed constant for the entirety of pregnancies and were comparative among all groups. GPT levels did stay constant during trimesters one and two but diminished significantly by the third pregnancy trimester in comparison to first-trimester levels ( $P < 0.01$ ).

## Discussion

Our main finding showed that an inverse correlation exists between increasing E and P levels during advanced stage pregnancies and the blood glutamate levels of the pregnant women. Increasing E and P levels in second-trimester pregnancies were involved with significant decreasing blood glutamate levels, even though the continuing rise in E and P levels in third-trimester pregnant women did not trigger further substantial reductions in blood glutamate levels.

Another primary outcome of our research was the fact that reduced blood glutamate levels were not a sign of rising blood GOT or GPT levels. This finding suggests that if increasing E and P levels can lower blood glutamate amounts, the phenomenon does not include oxaloacetate- and pyruvate-driven GOT and GPT, respectively, converting glutamate to 2-ketoglutarate (inactive form).

E and P reportedly act as great neuroprotectors in several neurodegenerative disorders [14]. An E treatment [9] and pre-treatment [1, 9] of a middle cerebral artery occlusion (MCAO)-induced neurological damage has been shown to lessen the injury. Furthermore, the occurrence of Alzheimer's disease in postmenopausal women reportedly is diminished by E-replacement therapy [11]. According to one finding, E can also delay the onset of clonic seizures caused by kainic acid and cut deaths related to seizures in rats [22]. Still, another finding reports P as neuroprotective during an ischemic stroke [1] and TBI in rats [23].

Despite the continuous assertion that E and P can and serve as neuroprotectors, no elucidation of the exact mechanism of how this assertion works had been forthcoming. Well demonstrated, though, is the fact that glutamate is involved in synthesizing and producing hormones like gonadotropin-releasing hormone (GnRH) [15] and E through hypothalamic neuron-bound precursors of cholesterol [2] upon exposure of in-vitro hypothalamus to glutamate. Increased levels of E subsequently triggers a feedback-engineered down-regulation of concomitant raised plasma glutamate levels in the brain. E and P may, therefore, have an essential role in auto-regulating glutamate levels in the brain and blood.

Very little is known to date with regards to the effects of sex differences on the levels of glutamate. Reports have it that levels of blood glutamate are in women lower than those in men among healthy individuals [30], supported by Stover and Kempinski's investigation, which showed that male patients had higher glutamate levels than their female counterparts, while also establishing baseline glutamate levels in female patients after they were all given isoflurane during neurosurgical procedure [17]. Despite not performing this procedure in the present study, our finding is consistent with claims that decreasing levels of blood glutamate are capable of stimulating neuroprotection in women. We also demonstrated recently that naïve and TBI male rats that received E via injection had lesser blood glutamate levels and improved neurological outcomes [29].

Results from this study indicate that high maternal E and P levels in advanced pregnancies correlated with lower blood glutamate levels. We anticipated a continuous reduction in the levels of blood glutamate as pregnancies advanced from second to third trimesters, given that E and P levels continuously increased. However, the reduction in blood glutamate levels was less distinct in third-trimester pregnant women, although E and P levels at this stage were significantly higher than those in second-trimester pregnancies. We, therefore, postulate that the attainment of the highest blood glutamate reducing effect means that further increases in E and P levels exert minimal impacts

on the levels of glutamate in the blood. Increased P levels have, in the past, been shown to cause a decrease in the levels of glutamate in the blood in a dose-response mode likened to a bell-shape, with this impact also noted to die down at both higher and lower concentrations [16]. This explanation could be given to account for why glutamate reduction in the blood during third-trimester pregnancies was not as significant as it was during the second trimester. Hence, it would be of some assistance taking into consideration our finding when deciding on the suitable theoretical E and P doses for treatment as discoveries of new therapeutic modalities are put forward for the improvement of neurological outcomes in the event of an acute neurological attack.

The maintenance of GOT and GPT at constant levels for the entire pregnancy period suggested the existence of a different E and P-mediated blood glutamate reducing mechanism from the one that ensures that glutamate is converted to its inactive form. This result affirms interpretations made by previous investigators that women have lower blood glutamate, GOT, and GPT levels than men [30], and the levels of GOT and GPT stay unchanged for the entirety of the menstrual cycle [25] and at different pregnancy stages [20].

Given that GOT and GPT are scavengers of blood glutamate, it would be anticipated that elevated levels in women are required to ensure lower blood glutamate levels. The thought of women having both diminished blood glutamate levels and reduced GOT and GPT levels would, thus, sound contradictory. Our observation may, hence, only be attributed to E or P impacting female glutamate levels via an independent GOT/GPT-scavenging mechanism. In this scenario, a lesser amount of GOT or GPT would be sufficient to trigger the conversion of the diminished glutamate levels to inactive forms. Another justification for our observation may also lie in the fact that E and P are capable of playing roles in the rise of plasma oxaloacetate and pyruvate levels that operate as GOT and GPT co-enzymes, respectively. If so, then the equation for the Michaelis-Menten enzyme rate would predict lower GOT and GPT levels necessary for the conversion of equal amounts of glutamate to 2-ketoglutarate, which would ensure sustainability of lower blood glutamate levels [26, 28].

The one major drawback of our research would be our measuring of glutamate levels only in the blood and not in the brain, which would have been a benediction of our previous investigation in rats, where we revealed that there is a strong correlation between low levels of glutamate in the blood and low levels of glutamate in the ECF of the brain [7, 19]. However, there is also a correlation between low levels of blood glutamate and an improved neurological outcome post-TBI as reported in the past [26-28]. In this regard, we elected to go for a less invasive approach to measure glutamate levels, which is in the blood, instead of the overly intrusive brain ECF-related evaluation. Our theory, therefore, based on our findings, stipulates that the blood glutamate-reducing hormones, E and P, could also cause brain glutamate reductions. Nevertheless, additional studies are required to back this concept.

The second drawback to our research would be the need for establishing a direct association between E, P, and glutamate levels and its impact on neurological outcomes post-acute brain attacks. To that effect, more in-depth studies are needed. Furthermore, we are still to decipher the precise mechanisms for the mediation of blood glutamate reduction by E and P.

Nuances notwithstanding, we were able to provide useful insights into the impactful role E and P occupy during blood glutamate reduction, which is a significant step

to understanding the blood glutamate-regulating physiological mechanisms and could aid in the establishment of new therapeutic modalities that seek to better neurological outcomes post-acute neurological attacks.

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Neuroprotective effects of female gonadal steroids in reproductively senescent female rats. / N.J. Alkayed [et al.] // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31(1). – P. 161-168.
2. Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogen: basic mechanisms and clinical implications. / D.W. Brann [et al.] // *Steroids*. – 2007. – Vol. 72(5). – P. 381-405.
3. Blood levels of glutamate oxaloacetate transaminase are more strongly associated with good outcome in acute ischaemic stroke than glutamate pyruvate transaminase levels. / F. Campos [et al.] // *Clin Sci (Lond)*. – 2011. – Vol. 121(1). – P. 11-17.
4. Neuroexcitatory amino acids and their relation to infarct size and neurological deficit in ischemic stroke. / J. Castillo [et al.] // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27(6). – P. 1060-1065.
5. Increased glutamate in CSF and plasma of patients with HIV dementia. / C. Ferrarese [et al.] // *Neurology*. – 2001. – Vol. 57(4). – P. 671-675.
6. Differential regulation of NMDAR1 mRNA and protein by estradiol in the rat hippocampus. / A.H. Gazzaley [et al.] // *J Neurosci*. – 1996. – Vol. 16(21). – P. 6830-6838.
7. Blood-mediated scavenging of cerebrospinal fluid glutamate. / M. Gottlieb [et al.] // *J Neurochem*. – 2003. – Vol. 87(1). – P. 119-126.
8. Fluorometric determination of aspartate, glutamate, and gamma-aminobutyrate in nerve tissue using enzymic methods. / L.T. Graham [et al.] // *Anal Biochem*. – 1966. – Vol. 15(3). – P. 487-497.
9. Neuroprotective effects of estrogens: potential mechanisms of action. / P.S. Green [et al.] // *Int J Dev Neurosci*. – 2000. – Vol. 18(4-5). – P. 347-358.
10. Effects of estrogen treatment on glutamate uptake in cultured human astrocytes derived from cortex of Alzheimer's disease patients. / Z. Liang [et al.] // *J Neurochem*. – 2002. – Vol. 80(5). – P. 807-814.
11. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. / W.A. Rocca [et al.] // *Neurology*. – 2007. – Vol. 69(11). – P. 1074-1083.
12. Gender differences in acute CNS trauma and stroke: neuroprotective effects of estrogen and progesterone. / R.L. Roof [et al.] // *J Neurotrauma*. – 2000. – Vol. 17(5). – P. 367-388.
13. CSF and plasma amino acid levels in motor neuron disease: elevation of CSF glutamate in a subset of patients. / P.J. Shaw [et al.] // *Neurodegeneration*. – 1995. – Vol. 4(2). – P. 209-216.
14. Estrogen use and early onset Alzheimer's disease: a population-based study. / A.J. Slooter [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1999. – Vol. 67(6). – P. 779-781.
15. Different responses of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) release to glutamate receptor agonists during aging. / M.A. Sortino [et al.] // *Brain Res Bull*. – 1996. – Vol. 41(6). – P. 359-362.
16. Progesterone exerts neuroprotective effects after brain injury. / D.G. Stein // *Brain Res Rev*. – 2008. – Vol. 57(2). – P. 386-397.
17. Anesthesia increases circulating glutamate in neurosurgical patients. / J.F. Stover, O.S. Kempinski // *Acta Neurochir (Wien)*. – 2005. – Vol. 147(8). – P. 847-853.
18. From the liver to the brain across the blood-brain barrier. / V.I. Teichberg // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2007. – Vol. 104(18). – P. 7315-7316.
19. Homeostasis of glutamate in brain fluids: an accelerated brain-to-blood efflux of excess glutamate is produced by blood glutamate scavenging and offers protection from neuropathologies. / V.I. Teichberg [et al.] // *Neuroscience*. – 2009. – Vol. 158(1). – P. 301-308.

20. Accuracy of liver function tests for predicting adverse maternal and fetal outcomes in women with preeclampsia: a systematic review. / S. Thangaratinam [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2011. – Vol. 90(6). – P. 574-585.
21. Plasma human chorionic gonadotropin, estrone, estradiol, estriol, progesterone, and 17 alpha-hydroxyprogesterone in human pregnancy. 3. Early normal pregnancy. / D.Tulchinsky, C.J. Hobel // *Am J Obstet Gynecol.* – 1973. – Vol. 117(7). – P. 884-893.
22. Neuroprotective effects of estrogens on hippocampal cells in adult female rats after status epilepticus. / J. Veliskova [et al.] // *Epilepsia.* – 2000. – Vol. 41, Suppl 6. – P. 30-35.
23. Serum progesterone levels correlate with decreased cerebral edema after traumatic brain injury in male rats. / D.W. Wright [et al.] // *J Neurotrauma.* – 2001. – Vol. 18(9). – P. 901-909.
24. The Effects of Insulin, Glucagon, Glutamate, and Glucose Infusion on Blood Glutamate and Plasma Glucose Levels in Naive Rats. / A. Zlotnik [et al.] // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2011.
25. The Effects of Estrogen and Progesterone on Blood Glutamate Levels: Evidence from Changes of Blood Glutamate Levels During the Menstrual Cycle in Women. / A. Zlotnik [et al.] // *Biol Reprod.* – 2010. – P. 2010.
26. The neuroprotective effects of oxaloacetate in closed head injury in rats is mediated by its blood glutamate scavenging activity: evidence from the use of maleate. / A. Zlotnik [et al.] // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2009. – Vol. 21(3). – P. 235-241.
27. The contribution of the blood glutamate scavenging activity of pyruvate to its neuroprotective properties in a rat model of closed head injury. / A. Zlotnik [et al.] // *Neurochem Res.* – 2007. – Vol. 18(9). – P. 901-909.
28. Brain neuroprotection by scavenging blood glutamate. / A. Zlotnik [et al.] // *Exp Neurol.* – 2007. – Vol. 203(1). – P. 213-220.
29. Effect of estrogens on blood glutamate levels in relation to neurological outcome after TBI in male rats. / A. Zlotnik [et al.] // *Intensive Care Medicine.* In press.
30. Determination of factors affecting glutamate concentrations in the whole blood of healthy human volunteers. / A. Zlotnik [et al.] // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2011. – Vol. 23(1). – P. 45-49.

## REFERENCES

1. Alkayed NJ, Murphy SJ, Traystman RJ, Hurn PD, Miller VM. Neuroprotective effects of female gonadal steroids in reproductively senescent female rats. *Stroke.* 2000 Jan;31(1):161-8.
2. Brann DW, Dhandapani K, Wakade C, Mahesh VB, Khan MM. Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogen: basic mechanisms and clinical implications. *Steroids.* 2007 May;72(5):381-405.
3. Campos F, Rodriguez-Yanez M, Castellanos M, Arias S, Perez-Mato M, Sobrino T, et al. Blood levels of glutamate oxaloacetate transaminase are more strongly associated with good outcome in acute ischaemic stroke than glutamate pyruvate transaminase levels. *Clin Sci (Lond).* 2011 Jul 1;121(1):11-7.
4. Castillo J, Davalos A, Naveiro J, Noya M. Neuroexcitatory amino acids and their relation to infarct size and neurological deficit in ischemic stroke. *Stroke.* 1996 Jun;27(6):1060-5.
5. Ferrarese C, Aliprandi A, Tremolizzo L, Stanzani L, De Micheli A, Dolara A, et al. Increased glutamate in CSF and plasma of patients with HIV dementia. *Neurology.* 2001 Aug 28;57(4):671-5.
6. Gazzaley AH, Weiland NG, McEwen BS, Morrison JH. Differential regulation of NMDAR1 mRNA and protein by estradiol in the rat hippocampus. *J Neurosci.* 1996 Nov 1;16(21):6830-8.
7. Gottlieb M, Wang Y, Teichberg VI. Blood-mediated scavenging of cerebrospinal fluid glutamate. *J Neurochem.* 2003 Oct;87(1):119-26.

8. Graham LT, Jr, Aprison MH. Fluorometric determination of aspartate, glutamate, and gamma-aminobutyrate in nerve tissue using enzymic methods. *Anal Biochem.* 1966 Jun;15(3):487-97.
9. Green PS, Simpkins JW. Neuroprotective effects of estrogens: potential mechanisms of action. *Int J Dev Neurosci.* 2000 Jul-Aug;18(4-5):347-58.
10. Liang Z, Valla J, Sefidvash-Hockley S, Rogers J, Li R. Effects of estrogen treatment on glutamate uptake in cultured human astrocytes derived from cortex of Alzheimer's disease patients. *J Neurochem.* 2002 Mar;80(5):807-14.
11. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology.* 2007 Sep 11;69(11):1074-83.
12. Roof RL, Hall ED. Gender differences in acute CNS trauma and stroke: neuroprotective effects of estrogen and progesterone. *J Neurotrauma.* 2000 May;17(5):367-88.
13. Shaw PJ, Forrest V, Ince PG, Richardson JP, Wastell HJ. CSF and plasma amino acid levels in motor neuron disease: elevation of CSF glutamate in a subset of patients. *Neurodegeneration.* 1995 Jun;4(2):209-16.
14. Slooter AJ, Bronzova J, Witteman JC, Van Broeckhoven C, Hofman A, van Duijn CM. Estrogen use and early onset Alzheimer's disease: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999 Dec;67(6):779-81.
15. Sortino MA, Aleppo G, Scapagnini U, Canonico PL. Different responses of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) release to glutamate receptor agonists during aging. *Brain Res Bull.* 1996;41(6):359-62.
16. Stein DG. Progesterone exerts neuroprotective effects after brain injury. *Brain Res Rev.* 2008 Mar;57(2):386-97.
17. Stover JF, Kempinski OS. Anesthesia increases circulating glutamate in neurosurgical patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2005 Aug;147(8):847-53.
18. Teichberg VI. From the liver to the brain across the blood-brain barrier. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 May 1;104(18):7315-6.
19. Teichberg VI, Cohen-Kashi-Malina K, Cooper I, Zlotnik A. Homeostasis of glutamate in brain fluids: an accelerated brain-to-blood efflux of excess glutamate is produced by blood glutamate scavenging and offers protection from neuropathologies. *Neuroscience.* 2009 Jan 12;158(1):301-8.
20. Thangaratnam S, Koopmans CM, Iyengar S, Zamora J, Ismail KM, Mol BW, et al. Accuracy of liver function tests for predicting adverse maternal and fetal outcomes in women with preeclampsia: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011 Jun;90(6):574-85.
21. Tulchinsky D, Hobel CJ. Plasma human chorionic gonadotropin, estrone, estradiol, estriol, progesterone, and 17 alpha-hydroxyprogesterone in human pregnancy. 3. Early normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1973 Dec 1;117(7):884-93.
22. Veliskova J, Velisek L, Galanopoulou AS, Sperber EF. Neuroprotective effects of estrogens on hippocampal cells in adult female rats after status epilepticus. *Epilepsia.* 2000;41 Suppl 6:S30-5.
23. Wright DW, Bauer ME, Hoffman SW, Stein DG. Serum progesterone levels correlate with decreased cerebral edema after traumatic brain injury in male rats. *J Neurotrauma.* 2001 Sep;18(9):901-9.
24. Zlotnik A, Gruenbaum BF, Klin Y, Gruenbaum SE, Ohayon S, Sheiner E, et al. The Effects of Insulin, Glucagon, Glutamate, and Glucose Infusion on Blood Glutamate and Plasma Glucose Levels in Naive Rats. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2011 Aug 10.
25. Zlotnik A, Gruenbaum BF, Mohar B, Kuts R, Gruenbaum SE, Ohayon S, et al. The Effects of Estrogen and Progesterone on Blood Glutamate Levels: Evidence from Changes of Blood Glutamate Levels During the Menstrual Cycle in Women. *Biol Reprod.* 2010 Oct 27;2010.

26. Zlotnik A, Gruenbaum SE, Artru AA, Rozet I, Dubilet M, Tkachov S, et al. The neuroprotective effects of oxaloacetate in closed head injury in rats is mediated by its blood glutamate scavenging activity: evidence from the use of maleate. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2009 Jul;21(3):235-41.
27. Zlotnik A, Gurevich B, Cherniavsky E, Tkachov S, Matuzani-Ruban A, Leon A, et al. The contribution of the blood glutamate scavenging activity of pyruvate to its neuroprotective properties in a rat model of closed head injury. *Neurochem Res.* 2007 Dec 14.
28. Zlotnik A, Gurevich B, Tkachov S, Maoz I, Shapira Y, Teichberg VI. Brain neuroprotection by scavenging blood glutamate. *Exp Neurol.* 2007 Jan;203(1):213-20.
29. Zlotnik A, Leibowitz A, Gurevich B, Ohayon S, Boyko M, Klein M, et al. Effect of estrogens on blood glutamate levels in relation to neurological outcome after TBI in male rats. *Intensive Care Medicine.* In press.
30. Zlotnik A, Ohayon S, Gruenbaum BF, Gruenbaum SE, Mohar B, Boyko M, et al. Determination of factors affecting glutamate concentrations in the whole blood of healthy human volunteers. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2011 Jan;23(1):45-9.

*Submitted 11.09.2019*

*Reviewer MD, prof. O. O. Tarabrin, date of review 17.09.2019*



## PREVENTION OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE DURING LONG-STANDING CARDIOPULMONARY BYPASS IN PATIENTS WITH COMORBIDITIES

<sup>1</sup>Vladimir Chagirev, <sup>1,2</sup>Mikhail Rubtsov, <sup>1</sup>Giorgiy Edzhibiya, <sup>1</sup>Valeriya Komkova,  
<sup>1,2</sup> Georgiy Plotnikov, <sup>2</sup>Dmitriy Shukevich

<sup>1</sup> A.V.Vishnevsky National medical research center of surgery, Moscow, Russia.

<sup>2</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

УДК 615.332.03:616.127-089-06-084  
DOI 10.31379/2411.2616.14.2.3

### ПРОФІЛАКТИКА СИСТЕМОГО ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ У ПЕРІОД ДОВГОСТРОКОВОГО ЗАСТОСУВАННЯ АПАРАТУ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ У ПАЦІЄНТІВ З СУПУТНІМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

**Володимир Чагірев, Михайло Рубцов, Георгій Еджібія, Валерія Комкова, Георгій Плотніков, Дмитро Шукевич**

*Мета.* Оцінити ефективність превентивних стратегій щодо виникнення синдрому системної запальної відповіді під час довгострокового застосування апарату штучного кровообігу (АШК) у пацієнтів з супутньою патологією.

*Матеріали та методи.* Проспективне рандомізоване клінічне дослідження, яке включало в себе 60 пацієнтів чоловічої статі з очікуваною тривалістю роботи АШК > 120 хв через супутню патологію. Критерії включення: пацієнти з ішемічною хворобою серця та/або захворюванням клапанів серця з фібриляцією передсердь та супутніми захворюваннями (хронічний пієлонефрит, хронічна обструктивна хвороба легень, цукровий діабет), що вимагають операції АКШ та/або операції на клапані і процедури «Maze». Пацієнти, які перенесли ургентну операцію, були виключені з дослідження. Був використаний стандартний протокол анестезії, Кардіоплегія була досягнута за допомогою розчину Custodiol ©. Дослідження включає 3 групи: 1-а група (контрольна, n = 20), включає пацієнтів зі стандартним по тривалості застосування АШК, 2-а група (n = 20), що включає перфузію з високооб'ємною гемофільтрацією та використанням полііонного буферізованого розчину протягом всього часу роботи АШК, 3-я група (n = 20) – АШК з гемодіалізатором з поліметилметакрилату (ПММА). Була проведена енвелопна рандомізація.

Рівні потрібних показників досліджували через 1 годину і 1 день після процедури (лейкоцити, Нв, тромбоцити, ІЛ-6, ІЛ -10, лактат, прокальцитонін, ЦРБ). Були оцінені клінічні дані, такі як респіраторні та ниркові ускладнення, втрата крові по дренажу, порушення гемостазу, які вимагають корекції та трансфузії, інтенсивної терапії та стаціонарного лікування.

*Результати.* Фільтраційні та сорбційні компоненти дозволяють знизити рівень запальних цитокінів, а також тригерних компонентів і маркерів системної запальної відповіді. Через 1 годину після сорбції рівень ІЛ-6 був значно нижче, ніж в контрольній групі. Також була тенденція до зниження концентрації ІЛ -6 через 1 день після процедури. Рівні протизапального ІЛ -10 через годину після процедури були незначно вище в порівнянні з такими у пацієнтів, які не проходили процедуру ПММА-сорбції, що призводить до

збільшення адаптивної протизапальної реакції організму. Рівень ІЛ-10 короткочасно підвищується (перші години після дії тригера), тому його рівень через 1 день після процедури був низьким і суттєво не відрізнявся в різних групах. Середнє значення концентрації sTREM-1 в крові через 1 годину було в 4 рази менше, ніж у контрольній групі, однак широкий діапазон рівнів sTREM-1 та невелика кількість пацієнтів не дозволяють говорити про яку-небудь статистично значущу різницю. Проте, вплив сорбції на sTREM-1 (молекулярна вага ~ 17 кДа) можна вважати доведеним. Середнє значення концентрації sTREM-1 в крові через 1 день в аналізованих групах було в 2 рази менше, ніж у контрольній групі, але не було статистично значущим. Швидкість переливання була однаковою в обох групах, але пацієнти з досліджуваних груп не потребували гемостатичної терапії. До кінця першого післяопераційного дня не було необхідності в інотропних і вазопресорних препаратах в досліджуваних групах, всі пацієнти були екстубовані в перші післяопераційні години. Ускладнення в післяопераційному періоді спостерігалися в 2 (10%) випадках в аналізованих групах проти 5 (25%) в контрольній групі; ниркова дисфункція, що вимагає діалізу, була діагностована у 6 (30%) пацієнтів з контрольної групи проти 2 пацієнтів (10%) з аналізованої групи №2; дихальна недостатність розвинулася у 3 пацієнтів (15%) тільки в контрольній групі. Тривалість перебування в стаціонарі була порівняна в обох групах, але більш коротке перебування у відділенні інтенсивної терапії було відзначено в аналізованих групах. Синдром поліорганної недостатності (СПОН) виник у 3 пацієнтів (15%) з контрольної групи.

*Висновок.* Більшеоб'ємна гемофільтрація з використанням полііонного буферного розчину або використання гемофільтрів з поліметилметакрилатом при тривалій роботі АШК знижує ризик органічної дисфункції в післяопераційному періоді.

**Ключові слова:** штучний кровообіг, гемодіафільтрація, сорбція, синдром поліорганної недостатності.

UDC 615.332.03:616.127-089-06-084

DOI 10.31379/2411.2616.14.2.3

## PREVENTION OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE DURING LONG-STANDING CARDIOPULMONARY BYPASS IN PATIENTS WITH COMORBIDITIES

Vladimir Chagirev, Mikhail Rubtsov, Giorgiy Edzhibiya, Valeriya Komkova, Georgiy Plotnikov, Dmitriy Shukevich

*Objectives.* To evaluate the effectiveness of preventive strategies of systemic inflammatory response during long-standing cardiopulmonary bypass (CPB) in patients with comorbidities. *Materials and methods.* Prospective randomized clinical trial including 60 male patients with expected duration of CPB >120 min due to comorbidities. Inclusion criteria: patients with coronary artery disease and/or heart valve disease with the history of atrial fibrillation and comorbidities (chronic pyelonephritis, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus), requiring CABG surgery and/or valve surgery and "Maze" procedure. Patients who underwent urgent surgery were excluded from the trial. Standard anesthesia protocol was carried out, cardioplegia was obtained by Custodiol © solution. Study includes 3 groups: 1<sup>st</sup> group (controlled, n=20) included standard CPB, 2<sup>nd</sup> group (analyzed №1, n=20) included perfusion with high-volume hemofiltration using polyionic buffered solution during all CPB time, 3<sup>rd</sup> group (analyzed №2, n=20) – CPB with polymethyl methacrylate (PMMA) hemodiafilter. Envelope randomization

was carried out. Target analytes' concentration was examined 1 hour and 1 day after the procedure (WBC, Hb, Plt, IL-6, IL-10, lactate, procalcitonin, C-RP). Clinical data, such as respiratory and renal complications, drainage blood loss, hemostasis disorders, requiring hemostatics and blood transfusion, ICU and in-hospital were evaluated. *Results.* Filtrative and sorptive methods can reduce the level of inflammatory cytokines, as well as the trigger components and markers of systemic inflammatory response. 1 hour after the sorption IL-6 levels was significantly lower, that in control group. There also was a tendency to the lower concentrations of IL-6 1 day after the procedure. Levels of anti-inflammatory IL-10 one hour after the procedure were insignificantly higher comparing to those in patients, who did not undergo a PMMA-sorption procedure, which leads to the increase in adaptive anti-inflammatory reaction of the body. IL-10 level rises briefly (first hours after the trigger), that's why its level 1 day after the procedure was low and did not vary in different groups significantly. Median value of sTREM-1 concentration in blood after 1 hour was 4 times less than in control group, however, a wide range of sTREM-1 levels and small amount of patients did not lead to any statistically significant difference. Nevertheless, sorption effect on sTREM-1 (molecular weight ~17 kDa) can be considered relevant. Median value of sTREM-1 concentration in blood 1 day after in analyzed groups was 2 times less than in control group, but it was not statistically relevant. Transfusion rate were the same in both groups, but patients from analyzed group did not require any hemostatic therapy. There was no need in inotropic and vasopressor medications in the analyzed group by the end of the first postoperative day, all patients were extubated in first postoperative hours. Complicated postoperative period occurred in 2 (10%) cases in analyzed groups vs 5 (25%) in controlled group; renal dysfunction, requiring dialysis, was diagnosed in 6 (30%) patients from controlled group vs. 2 patients (10%) from analyzed group №2; respiratory insufficiency has developed in 3 patients (15%) only in controlled group. In-hospital stay was comparable in both groups, but lower ICU-stay was significantly lower in analyzed groups. Polyorganic insufficiency syndrome (POIS) occurred in 3 patients (15%) from the controlled group.

*Conclusion.* High-volume hemofiltration using polyionic buffered solution or the use polymethyl methacrylate hemodiafilter for longstanding CPB reduces risks of organic dysfunction in postoperative period.

**Key words:** Cardiopulmonary bypass, hemodiafiltration, sorption, polyorganic insufficiency syndrome.

**Introduction.** One of the most relevant complications in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) is systemic inflammatory response. Despite the development of new technologies and CPB techniques, its negative effects still remain significant. Systemic inflammatory response makes serious contribution to the pathophysiology and it depends on surgical trauma, blood and artificial surfaces interactions during extracorporeal circulation, ischemia/reperfusion, endotoxemia and etc. [1]. Forementioned mechanisms lead to the activation of kinin-kallikrein system, complement system, coagulation and fibrinolysis. As a result of that, inflammatory mediators initiate a cascade of inflammatory reactions, which lead to the activation of the platelets, leukocytes, endothelial cells, inflammation in the myocardium, lungs and that leads to the cytokines release. [2] Systemic inflammatory response, caused by the surgery with CPB is characterized by the increase in interleukin-6 level that correlates with the imbalance of angiopoietins. Angiopoietin-2, which is believed to be a marker of endothelial dysfunction, causes an activation, inflammation and damage of the endothelium. Angiopoietin-1 and

angiopoietin-2 imbalance induces myosin-mediated contractions of endothelial cells that lead to intercellular gaps, extravasation of fluids, hypovolemia and organ dysfunction [3].

At the same time, number of patients with organic dysfunction due to comorbidities is increasing every year, as well as the age of patients, undergoing cardiac surgery [4]. That is why development of novel methods for systemic inflammatory response minimization during CPB is still very relevant [5].

There are several ways to reduce the inflammatory response, such as hemofiltration, hemosorption, that are been effectively used in various hospitals to neutralize the inflammatory response [6]. Currently, there are no guidelines to the CPB management during surgeries with different perfusion time. Correlation between mediators of inflammatory response level during and after CPB and the incidence of organic insufficiency is not evaluated in any studies.

**Objectives.** To evaluate the effectiveness of different methods of removing the inflammatory mediators after long-standing CPB in patients with comorbidities and its effect in decreasing the incidence of organic dysfunction in postoperative period.

**Materials and methods.** Prospective randomized clinical trial with 60 male patients included with CPB duration over 120 min during concomitant heart surgery. The study was approved by the local ethic committee; informed consent was signed by all patients. Inclusion criteria: patients with coronary artery disease and/or heart valve disease with the history of atrial fibrillation and comorbidities (chronic pyelonephritis, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus), requiring CABG surgery and/or valve surgery and “Maze” procedure. Patients who underwent urgent surgery were excluded from the trial. Standard anesthesia protocol was carried out, cardioplegia was obtained by Custodiol © solution . Study includes 3 groups: 1<sup>st</sup> group (controlled, n=20) included standard CPB with «classic» extracorporeal circuit with roller pump, 2<sup>nd</sup> group (1<sup>st</sup> analyzed, n=20) included perfusion with high-volume hemofiltration using polyionic buffered solution 80 ml/min during all CPB time. Hemofiltration has been also supported by ultrafiltration for hydrobalance maintenance at the level of 8-10 ml/kg. For the study we are using Maquet Hemoconcentrators with priming volume 65 ml and membrane surface 0,7 m<sup>2</sup> and as a substitute solution MultiBic bicarbonate buffer solution with potassium concentration 4 mmol/l was used. Hemofiltration ends after weaning from CPB.

3<sup>rd</sup> group (2<sup>nd</sup> analyzed, n=20) – CPB with the use of hemodiafilter with polymethyl methacrylate (PMMA) (BK-2,1P, Torray, Japan) as a sorbing agent with the blood flow 300ml/min.

Main clinical data, such as age, weight, CPB duration and others (**table 1**), as well as initial laboratory test (**table 2**) were comparable in both groups. Envelope randomization was carried out. The effectiveness of different methods was analyzed by the changes of target analytes concentration in the first hour after the procedure and 24 hours later (WBC, Hb, Plt, IL-6, IL-10, lactate, procalcitonin, C-RP). Clinical data, such as respiratory and renal complications, drainage blood loss, hemostasis disorders, requiring hemostatics and blood transfusion, ICU and in-hospital was also evaluated. All results presented as mean value ± standard deviation ( $\sigma$ ). To evaluate the diversity significance between all parameters Student’s T-test was used. P-level <0,05 was considered as significant.

**Table 1.** Clinical data

Data	Control (n=20)	Analyze № 1 (n=20)	Analyze № 2 (n=20)
Age, years (min, max)	72,1±12,7 (65;82)	69,3±11,3 (66;81)	70,3±12,9 (61;79)
Weight, kg (min, max)	71,9±12,6 (54;114)	74,9±9,4 (52;112)	73,2±12,8 (55;108)
HF (NYHA), n (%):	20 (100)	20 (100)	20 (100)
II	10 (50)	11 (55)	11 (55)
III	10 (50)	9 (45)	9(45)
Comorbidities:			
Renal failure (RIFLE), n(%)	5 (25)	8 (40)	6 (30)
R	2 (10)	3 (15)	3 (15)
I	2 (10)	3 (15)	2 (10)
F	1 (5)	2 (10)	1 (5)
Respiratory failure, n (%) (A.G.Dembo chronic respiratory insufficiency classification) [7]	7 (35)	8 (40)	6 (30)
I	1 (5)	2 (10)	2 (10)
II	4 (20)	4 (20)	3 (15)
III	2 (10)	2 (10)	1 (5)
Diabetes (Hb1Ac<8%) n (%)*	7 (35)	8 (40)	6 (30)
EuroSCORE 2	3,9±0,9	4,3±1,1	4,4±1,2
Operations, n (%):			
CABG + MV replacement + RFA	6 (30)	7 (35)	5 (25)
CABG + MV repair + RFA	8 (40)	8 (40)	7 (35)
CABG + MV replacement +LV aneurysm repair+ RFA	1 (5)	1 (5)	2 (10)
AV and MV replacement + RFA	2 (10)	3 (15)	3 (15)
AV replacement + CABG + RFA	3 (15)	2 (10)	3 (15)
CPB duration, min (min, max)	176±52 (108;212)	182±44 (112;201)	194±62 (118;220)
Cross-clamp time, min (min, max)	142±39 (88;174)	145±27 (88; 165)	135±40 (80;185)
Surgery duration, min (min, max)	340±60 (155;380)	330±56 (140;380)	360±70 (160;360)
Intraoperative blood loss, ml (min, max)	730±65 (500;950)	725±55 (550;900)	750±70 (690;850)

*Note.* Control group – with standard, Analyze№1 – group with the hemofiltration, Analyze№2 – group with PMMA hemodiafilter. P>0,05 for all data. HF – Heart failure(New York Heart Association Functional Classification). CABG – coronary artery bypass grafting. RFA – radiofrequent ablation (one of the Cox-Maze modifications).

**Results.** Analysis of biologically active molecules concentration in patient's blood has shown that filtration and sorption during CPB reduces level of inflammatory cytokines and trigger molecules and markers if systemic inflammatory response (**table № 3**)

**Table 2.** Initial laboratory data

Data	Control (n=20)	Analyze №1 (n=20)	Analyze №2 (n=20)
Oxygenation index	376 ±88	342±64	330±90
Creatinine, µmol/L	89±28	107±30	96±39
Carbamide, mmol/L	6,08±3,3	4,9±2,1	7,9±4,7
Diuresis, ml/h	150±70	135±55	105±45
AST, un/L	24±15	37±9	32±18
ALT, un/L	49±31	62±22	71±36
Lactate, mmol/L	0,8±0,5	0,8±0,4	0,6±0,5
IL-6, pg/ml	16,2±3,9	17,7±3,1	22,5±6,6
IL-10, pg/ml	7,4±4,1	8,2±2,9	7,1±5,0
Procalcitonin, ng/ml	1,1±0,7	1,4±0,6	1,2±1,1
CR-P, mg/L	7,9±5,1	9,8±3,3	10,3±5,3
Free hemoglobin, g/l	0,1±0,15	0,2±0,15	0,1±0,15
WBC, x9	7,89±2,9	7,2±4,3	8,1±4,9
Fibrinogen, g/l	4,1±2,1	3,4±1,2	4,2±2,4
APTT, sec	28±17	33±12	37±18

*Note.* Control group – with standard, Analyze№1 – group with the hemofiltration, Analyze№2 – group with PMMA hemodiafilter. P>0,05 for all data. AST – aspartate aminotransferase. ALT– alanine transaminase. IL – interleukyn. CR-P – C-reactive protein. APTT – activated partial thromboplastin time.

**Table №3.** Concentration of biologically active molecules

		Control, n=20			Analyze №1, n=20			Analyze №2, n=20			p	
		1			2			3			1:2	1:3
		M	[25]	[75]	M	[25]	[75]	M	[25]	[75]		
IL-6, pg/ml	1 ч	156,6	128,8	198,3	51,9	37,4	66,2	62,6	39,3	67,9	0,025	<0,01
	24 ч	176,4	116,1	228,5	62,7	47,1	122,1	47,5	15,78	135,8	0,033	0,029
IL-10, pg/ml	1 ч	256,2	224,8	355,8	281,4	239,8	315,5	462,6	314,4	480,4	0,065	0,049
	24 ч	12,1	7,8	16,4	16,0	12,6	18,3	14,7	11,1	17,21	0,411	0,667
sTrem-1	1 ч	219,1	56,5	699,8	111,2	61,3	182,4	53,9	34,85	65,9	0,079	0,092
	24 ч	118,9	64,1	530,7	59,8	42,8	102,3	67,1	34,4	72,5	0,095	0,146
PC, нг/мл	1 ч	11,4	8,15	26,5	6,1	4,15	9,05	3,2	0,43	6,2	0,105	0,095
	24 ч	115,7	41,2	856,5	5,6	3,1	12,7	1,85	0,336	13,8	<0,01	<0,01

*Note.* Control group – with standard, Analyze№1 – group with the hemofiltration, Analyze№2 – group with PMMA hemodiafilter. P value – (1:2 – control/analyze №1, 1:3 – control/analyze №2). M – mean; [25] [75] – percentile. IL-6, IL-10 – interleukines; sTrem-1 – triggering receptor expressed on myeloid cells-1; PC – procalcitonin

1 hour after the sorption IL-6 levels was significantly lower, that in control group. There also was a tendency to the lower concentrations of IL-6 1 day after the procedure, which shows extended decrease of inflammatory response because of the sorption on PMMA and elimination of activation molecules from blood. Moreover, levels of anti-inflammatory IL-10 one hour after the procedure was insignificantly higher comparing

to those in patients, who did not undergo a PMMA-sorption procedure, which leads to the increase in adaptive anti-inflammatory reaction of the body. IL-10 level rises briefly (first hours after the trigger), that's why its level 1 day after the procedure was low and did not vary in different groups significantly.

Median value of sTREM-1 concentration in blood after 1 hour was 4 times less than in control group, however, a wide range of sTREM-1 levels and small amount of patients did not lead to any statistically significant difference. Nevertheless, sorption effect on sTREM-1 (molecular weight~ 17 kDa) can be considered captured. Median value of sTREM-1 concentration in blood 1 day after in analyzed groups was 2 times less than in control group, but it was not statistically relevant. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 sTREM-1 levels increase during systemic inflammatory response(septic and non-septic) and correlates with the severity of process.[8]

Apart from the benign changes in patient's cytokine status, there was relevant improvement in early postoperative period (**table №4**). Transfusion rate were the same in both groups, but patients from analyzed group didn't require any hemostatic therapy. There was no need in inotropic and vasopressor medications in the analyzed group by the end of the first postoperative day, all patients were extubated in first postoperative hours. Complicated postoperative period occurred in 2 (10%) cases in analyzed groups vs 5(25%) in controlled group; renal dysfunction, requiring dialysis, was diagnosed in 6 (30%) patients from controlled group vs. 2 patients (10%) from analyzed group №2; respiratory insufficiency has developed in 3 patients (15%) only in controlled group. In-hospital stay was comparable in both groups, but lower ICU-stay was significantly lower in analyzed groups. Polyorganic insufficiency syndrome (POIS) occurred in 3 patients (15%) from the controlled group.

Therefore, decrease in concentration of inflammatory cytokines and particular markers of systemic inflammatory response in blood right after the procedure proves

**Table № 4.** Clinical characteristics of postoperative period (M [25;75])

	Control (n=20)	Analyze №1 (n=20)	Analyze №2 (n=20)	P control/ analyze №1	P control/ analyze №2
Drainage blood loss, ml	310 [250;350]	270 [230;370]	290 [250;350]	0,79	0,85
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	189 [126;220]	310 [276;323]	287 [255;325]	0,02	0,017
Ventilation time, min	530 [410;980]	205 [135;300]	220 [120;420]	<0,01	<0,01
Dopamine, µg/kg/min	3,3 [2,8;6,5]	0	0	-	-
Noradrenaline, µg/kg/min	0,05 [0,01;0,08]	0	0	-	-
ICU stay, hours	41,3 [24,3;186]	18,9 [16,1;48,2]	16,3 [18,2;112]	0,019	0,055
In-hospital stay, days	19,9 [14,5;22,1]	11,9 [8,6;18,3]	12,5 [9,1; 18,5]	0,045	0,055

*Note.* Control group – with standard, Analyze№1 – group with the hemofiltration, Analyze№2 – group with PMMA hemodiafilter. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> – oxygenation index. ICU – intensive care unit.

that both methods have their positive effect on trigger factors of systemic inflammatory response, and lower levels of analyzed parameters 1 day after the procedure show indirect positive effect on eliminating blood components, that cause systemic inflammation after long-standing CPB.

**Discussion.** Currently there are various pharmacological and mechanical methods have been developed to reduce systemic inflammatory response – intraoperative ultrafiltration, corticosteroids, minimally invasive extracorporeal circuits (MieCC) [9,10]. But these techniques have their disadvantages too: absence of venous reservoir can increase the risk of air embolism. Also membranes in new oxygenators have better biocompatibility, but prevent blood saturation with isoflurane, so it is impossible to use inhalational anesthetics and their better protective effect on myocardium, which limits the use of this technology. Leukocyte activation during CPB is one of the most important factors leading to polyorganic dysfunction in patients after cardiac surgery. That is why leukocyte removal filters have been developed in attempt to reduce the severity of systemic inflammation. [11]. Also leukocyte depletion was suggested, in order to reduce endothelial cell activation and transendothelial migration of leukocytes [12]. Main disadvantages of this method are increased resistance to the blood flow, creating turbulent blood flow and microembolism; besides, activated forms of neutrophils are not the only cause of the systemic inflammatory response. It has been reported lately that a new device called Leukocyte Modulator Device (L-MOD) had shown a good clinical potential in reducing inflammatory response during CPB. [13]. In recent years several Russian hospitals have used perioperative plasmapheresis for the prevention of systemic inflammatory response [14]. Starting from the pericardiotomy until the end of CPB, all the blood from the wound can be collected by the Cell Saver device without the cardiomy reservoir. Main disadvantages are: an additional circuit, which can provoke systemic inflammation itself, elimination of all cytokines – inflammatory and anti-inflammatory, as well as blood serum factors of hemostasis. In recent studies the usage of cytokine adsorbents, like «Cytosorb», is described, but it showed questionable efficacy in systemic inflammatory response minimization. [15,16,17]. And moreover, the cost of this device is far higher, than the cost of the whole CPB circuit. High-volume passive hemofiltration in a standard CPB by the roller pump and using PMMA hemofilter, by our preliminary results, shows the absence of these disadvantages.

**Conclusion.** Hemofiltration using polyionic buffer solution and usage of polymethyl methacrylate filtrative and sorptive ability during long-standing CPB can reduce the alterative effect of roller pump and can reduce the incidence of organic dysfunction in postoperative period.

**Study limitations.** Preliminary evaluative study, being carried out on a small amount of patients.

**Conflict of interests.** No financial interest/arrangement or affiliation with one or more organizations that could be perceived as a real or apparent conflict of interest in the context of the subject of this study.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. G. Asimakopoulos. Systemic inflammation and cardiac surgery: an update / G. Asimakopoulos // *Perfusion*. – 2001. – Vol.16 (5). – P.353-60.



2. J.G. Laffey, J.F. Boylan, D.C. Cheng. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist / J.G. Laffey, J.F. Boylan, D.C. Cheng // *Anesthesiology*. – 2002. – Vol.97 (1). – P.215-252.
3. Endothelial permeability following coronary artery bypass grafting: an observational study on the possible role of angiopoietin imbalance/ T. Hilbert [et al.] // *Crit Care*. – 2016. – Vol.20. – P.51.
4. S.A. Esper, K. Subramanian, K.A. Tanaka. Pathophysiology of Cardiopulmonary Bypass: Current Strategies for the Prevention and Treatment of Anemia, Coagulopathy, and Organ Dysfunction / S.A. Esper, K. Subramanian, K.A. Tanaka // *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2014. – Vol.18. – P.161-163.
5. A randomised controlled trial of roller versus centrifugal cardiopulmonary bypass pumps in patients undergoing pulmonary endarterectomy / F. Mlejnsky [et al.] // *Perfusion*. – 2014. – Vol. 30 (7). – P.520-528.
6. Conventional hemofiltration during cardiopulmonary bypass increases the serum lactate level in adult cardiac surgery / RN Soliman [et al.] // *Ann Card Anaesth*. – 2016. –Vol.19. – P.45-51.
7. V.L. Kassil, M.A. Vyzhigina, G.S. Leskin. Artificial and assisted ventilation of the lungs / V.L. Kassil, M.A. Vyzhigina, G.S. Leskin // *Moscow. Medicine*. – 2004. – P. 408.
8. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (sTREM-1) and polymorphic variants of TREM-1 in the development of multiple organ dysfunction syndrome after coronary artery bypass grafting / M.V. Khutornya [et al.] // *General Reanimatology*. – 2019. – Vol.15 (3). – P.48-60
9. Effect of Methylprednisolone on Capillary Permeability at Surgery under Extracorporeal Circulation / A.P. Kalinichenko [et al.] // *General Reanimatology*. – 2011. – Vol.7 (2). – P.39.
10. Off-pump surgery does not eliminate microalbuminuria or other markers of systemic inflammatory response to coronary artery bypass surgery / A. Harmonen [et al.] // *Scand Cardiovasc J*. – 2006. – Vol. 40 (2). – P.110-6.
11. Y. Fujii. The potential of the novel leukocyte removal filter in cardiopulmonary bypass / Y. Fujii // *Expert Rev Med Devices*. – 2016. – Vol.13 (1). – P.5-14.
12. Effect of leukocyte depletion on endothelial cell activation and transendothelial migration of leukocytes during cardiopulmonary bypass / Y.F. Chen [et al.] // *Ann Thorac Surg*. – 2004. – Vol.78. – P.634-642.
13. Novel Leukocyte Modulator Device Reduces the Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass / K.A. Johnston [et al.] // *ASAIO J*. – 2019. – Vol.65 (4). – P.401-407.
14. Prevention of systemic inflammatory response after heart valve surgery / R. Zvyagin [et al.] // *Clinical physiology of blood circulation*. – 2012. – №3. – P. 56-61.
15. Hemadsorption during cardiopulmonary bypass reduces interleukin 8 and tumor necrosis factor  $\alpha$  serum levels in cardiac surgery: a randomized controlled trial / I. Garau [et al.] // *Minerva Anesthesiol*. – 2018.
16. Effect of hemoadsorption during cardiopulmonary bypass surgery – a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent / M.H. Bernardi [et al.] // *Crit Care*. – 2016. –Vol.20. – P.96.
17. Cytokine clearance with CytoSorb® during cardiac surgery: a pilot randomized controlled trial / E.C. Poli [et al.] // *Crit Care*. – 2019. – Vol.23 (1). – P.108.

## REFERENCES

1. Asimakopoulos, G. Systemic inflammation and cardiac surgery: an update. *Perfusion*, 2001, vol.16(5), pp.353-60.
2. Laffey, J.G, Boylan, J.F, Cheng, D.C. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*, 2002, vol.97 (1), pp.215-252

3. Hilbert, T. et al. Endothelial permeability following coronary artery bypass grafting: an observational study on the possible role of angiotensin imbalance. *Crit Care*, 2016, vol. 20, p.51.
4. Esper, S.A., Subramanian, K., Tanaka, K.A. Pathophysiology of Cardiopulmonary Bypass: Current Strategies for the Prevention and Treatment of Anemia, Coagulopathy, and Organ Dysfunction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, vol.18, pp 161-163.
5. Mlejnsky, F. et al. A randomised controlled trial of roller versus centrifugal cardiopulmonary bypass pumps in patients undergoing pulmonary endarterectomy. *Perfusion*, 2014, vol.30 (7), pp.520-528.
6. Soliman, R.N. et al. Conventional hemofiltration during cardiopulmonary bypass increases the serum lactate level in adult cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*, 2016, vol.19, pp.45-51.
7. Kassil, V.L., Vyzhigina, M.A., Leskin, G.S. Artificial and assisted ventilation of the lungs. *Moscow. Medicine*, 2004, 408 p
8. Khutoryna, M.V. et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (sTREM-1) and polymorphic variants of TREM-1 in the development of multiple organ dysfunction syndrome after coronary artery bypass grafting. *General Reanimatology*, 2019, vol.15 (3), pp.48-60.
9. Kalinichenko, A.P. et al. Effect of Methylprednisolone on Capillary Permeability at Surgery under Extracorporeal Circulation. *General Reanimatology*, 2011, vol.7 (2), p. 39.
10. Harmoinen, A. et al. Off-pump surgery does not eliminate microalbuminuria or other markers of systemic inflammatory response to coronary artery bypass surgery. *Scand Cardiovasc J*, 2006, vol.40 (2), pp. 110-6.
11. Fujii, Y. The potential of the novel leukocyte removal filter in cardiopulmonary bypass. *Expert Rev Med Devices*, 2016, vol.13 (1), pp.5-14.
12. Chen, Y.F. et al. Effect of leukocyte depletion on endothelial cell activation and transendothelial migration of leukocytes during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 2004, vol.78 (2), pp.634-642.
13. Johnston, K.A. et al. Novel Leukocyte Modulator Device Reduces the Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass. *ASAIO J*, 2019, vol.65 (4), pp.401-407.
14. Zvyagin, R. et al. Prevention of systemic inflammatory response after heart valve surgery. *Clinical physiology of blood circulation*, 2012, №3, pp.56-61.
15. Garau, I. et al. Hemadsorption during cardiopulmonary bypass reduces interleukin 8 and tumor necrosis factor  $\alpha$  serum levels in cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiol*, 2018.
16. Bernardi, M.H. et al. Effect of hemoadsorption during cardiopulmonary bypass surgery – a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent. *Crit Care*, 2016, vol.20, p.96.
17. Poli, E.C. et al. Cytokine clearance with CytoSorb® during cardiac surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care*, 2019, vol.23 (1), p.108.

*Submitted 2.09.2019*

*Reviewer MD, prof. Y. I. Karpenko, date of review 5.09.2019*

## RELIABILITY OF ASA ANESTHETIC RISK IN CLINICAL PRACTICE AS AN INDEPENDENT PREDICTOR OF MEDICAL COMPLICATIONS AND INTRA- AND POSTOPERATIVE MORTALITY

Șandru Serghei, Arnaut Oleg, Șișcanu Grigore, Ambrosii Tatiana, Plamadeala Svetlana

*Department of Anesthesiology and reanimatology no.1 „Valeriu Ghereg”, State University of Medicine and Pharmacy „ Nicolae Testemițeanu”, Chisinau, Republic of Moldova*

УДК 616.12-005.4:616.16-008  
DOI 10.31379/2411.2616.14.2.4

### НАДІЙНІСТЬ ОЦІНКИ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО РИЗИКУ ЗА ASA У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ ЯК НЕЗАЛЕЖНОГО ПРЕДИКТОРА МЕДИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ТА ІНТРА- ПОСТОПЕРАТИВНОЇ СМЕРТНОСТІ

Шандру С., Арнаут О., Șișкану Г., Амбросій Т., Племядяле С.

**Вступ.** Розрахований для конкретного пацієнта ризик за ASA не може бути прямим індикатором ризику оперативного втручання, бо (наприклад) хірургічний ризик для пацієнта високого ризику, що підлягає втручанням з приводу катаракти під місцевою анестезією, зовсім відрізняється від ризику для того самого пацієнта, котрий потребує операції на серці. Важкі захворювання серця, печінки, кишківника або нирок, хоча вони сильно впливають на фізичний стан пацієнта, не можна вважати системними захворюваннями. Локальні захворювання також можуть змінювати фізичний стан, але вони не відображені у класифікації ASA.

**Матеріали і методи.** Дослідження проводилось на основі ретроспективного аналізу інформації з первинних джерел дослідження щодо 1799 пацієнтів, які лікувалися протягом 2008-2016 років (108 місяців) у Clinic of the Chair of anesthesiology-reanimatology no. 1 Valeriu Ghereg of the National Scientific-Practical Center of Urgent Medicine (Chisinau, Republic of Moldova).

**Результати.** Модель має такі характеристики: Омнібусні тести модельних коефіцієнтів  $\chi^2 = 11,916$   $df = 2$   $p = 0,003$  (результат є статистично значущим); площа R Nagelkerke = 0,063, що демонструє – хронічна дихальна недостатність та вік становлять 6,3% від варіабельності до летальності для цієї категорії пацієнтів; тест Хосмера та Лемешоу  $p > 0,05$ , тобто ці змінні представляють інтерес і можуть бути використані для побудови відповідної математичної моделі.

**Висновки.** У Республіці Молдова рівень смертності пацієнтів, що проходять селективні втручання на стегновій кістці, у порівнянні із світовими даними: у групі ризику ASA II смертність дорівнює нулю, для групи ASA III – 3,5%. Локальне дослідження демонструє тенденцію до зменшення летальності та популяція, яку оперують, молодшає.

**Ключові слова:** ASA, вік, стать, ризик, анестезіологія.

## RELIABILITY OF ASA ANESTHETIC RISK IN CLINICAL PRACTICE AS AN INDEPENDENT PREDICTOR OF MEDICAL COMPLICATIONS AND INTRA- AND POSTOPERATIVE MORTALITY

Șandru Serghei, Arnaut Oleg, Șișcanu Grigore, Ambrosii Tatiana, Plamadeala Svetlana

**Introduction.** Calculated ASA risk for a particular patient cannot serve as a direct indicator of the operative risk, because (for example) the surgery risk for a high-risk patient undergoing cataract surgery with local anesthesia is completely different from the surgery risk for the same patient who is submitted to an intervention on the heart. Severe diseases of the heart, liver, intestine or kidney, although they greatly affect of the physical condition of the patient, cannot be labeled as systemic disease. Local diseases may also change physical condition, but they were not mentioned in the ASA classification.

**Materials and methods.** The study was conducted based on the analysis of information from the primary research sources regarding 1799 patients who were investigated retroactively, during the years 2008-2016 (for 108 months), in the Clinic of the Chair of anesthesiology-reanimatology no. 1 Valeriu Ghereg of the National Scientific-Practical Center of Urgent Medicine (Chisinau, Republic of Moldova).

**Results.** The model has the following characteristics: Omnibus Tests of Model Coefficients  $\chi^2 = 11,916$   $df = 2$   $p = 0.003$  (the result is statistically significant), Nagelkerke R Square = 0.063, which means that chronic respiratory failure and age represent 6.3% of the variability in lethality at this category of patients, Hosmer and Lemeshow Test  $p > 0.05$ , these variables are of interest and can be used to construct the respective mathematical model.

**Conclusion.** In the Republic of Moldova, the mortality rate of patients undergoing elective interventions on the femur is comparable with the world data, in the ASA II risk group the mortality is zero, and for the ASA III group – 3.5%. The particularities of the local study show the decreasing tendency of the lethality and the patients being younger.

**Keywords:** ASA, age, gender, anesthesiology risk.

### What is not known on this subject?

ASA classification does not take into account the age, sex, weight and burden of the patient, nor the nature of the planned surgery, the competence of the anesthetist or surgeon and the degree of surgical preparation.

**Research hypothesis:** Association of ASA anesthetic risk with other anesthetic risks.

### Summary

#### Introduction.

The concept of classification of physical condition was suggested in 1941 by a committee of the American Society of Anesthesiologists [1] Since the establishment of the ASA, studies have found that this is significantly associated with postoperative morbidity and mortality. [2] However, the ASA anesthetic risk is not a relevant parameter for estimating the lethality rate. An argument may be that the lethality rate determined by the anesthesiology risk is low (2%) and there are other factors, which are not related to the status of the patients, and are considered “intuitively” sometimes, without considering the anesthesiological risk.

The ASA score is frequently used to estimate subjectively preoperative health status. While initially

created for the collection and reporting of statistical data in anesthesia [1], is now used to predict perioperative risk [3].

Perioperative morbidity and mortality is a significant public health problem, due to its impact on patients' health, short- and long-term survival and also the resources used in the health service. Surgical complications occur in 3-17% of patients. [4,5]

### Materials and methods

The study was conducted based on the analysis of information from the primary research sources regarding 1799 patients who were investigated retro-prospectively, during the years 2008-2016 (for 108 months), in the Clinic of the Chair of anesthesiology-reanimatology no. 1 Valeriu Ghereg of the National Scientific-Practical Center of Urgent Medicine (Chisinau, Republic of Moldova).

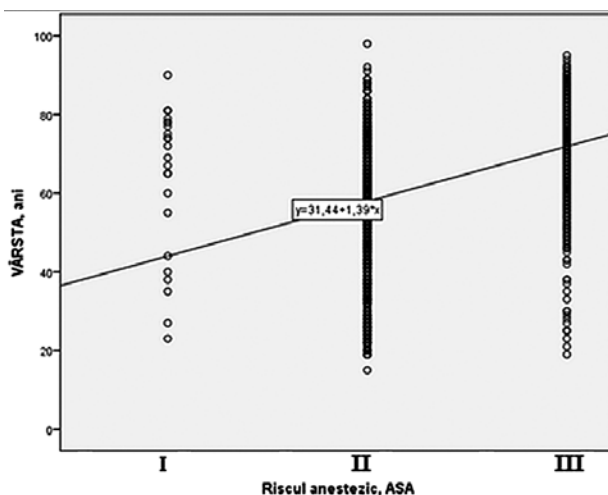
Initially, descriptive statistics were performed (tables, box graphs, pie), the age value being adjusted to the sex of the patients and the anesthesiological risk ASA. Age, considering the distribution different from the normal one, was represented in the form of median, 25th, 75th percentiles, as well as the intercvartile deviation. The null hypotheses were formulated, according to which there are no changes in the values of the age in dynamics. Hypothesis testing was performed by the nonparametric method (Kruskal-Wallis), in the case of applied statistical significance and multiple comparisons. The determination of the trend in dynamics was estimated by the Jonckheere-Terpsta test. Also, in the case of statistical significance, in order to estimate and the practical value the effect size was calculated, 95% confidence intervals (95% CI) for the difference of the medians. The aforementioned procedures were also applied for the data not adjusted to the sex of the patients and the anesthesiological risk ASA.

The patient's age-anesthesia risk association after ASA was estimated by applying the Spearman  $\rho$  test for categorical (ASA) and continuous (age) data. Initially, the relationships examined were appreciated by constructing the scatterplot with the approximation line. Effect size is a basic criterion for assessing practical significance. The results were adjusted for the sex of the patients.

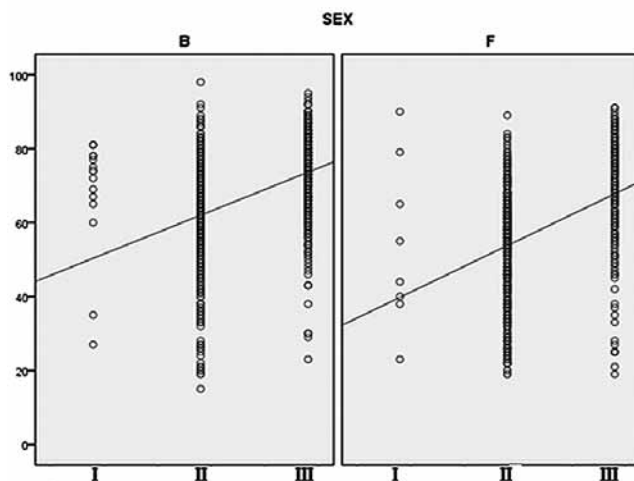
The effects of age and sex of patients on ASA anesthesia risk were estimated by constructing a regression model.

### Results

Obviously, older age presents a higher anesthesiological risk (Figure 1). The interdependence of these factors is not quantitatively estimated in the literature.



**Fig. 1.** The correlation diagram between age and anesthetic risk ASA, with the approximation line.



**Fig. 2.** Correlation diagram between age and anesthetic risk ASA, with approximation line, adjusted results for biological phenotype.

Taking into account the fact that the sex of patients may be a confounding factor for these relationships, we analyzed the relationship between age and ASA risk for men and women separately (Figure 2.). To verify this idea, we investigated if exist a relation between the sex of patients and ASA by applying the  $\chi^2$  Pearson test, which is equal to 87,797  $df = 2$   $p < 0.001$ . That is, the null hypothesis (there is no link between the sex of patients and the anesthesiological risk ASA) can be rejected and the relationship examined has at least statistical significance  $\rho$  Spearman (for men) = 0.493  $p < 0.001$ , for women 0.446  $p < 0.001$ . That is 24.3% of the anesthesiological risk is determined by age in men and 19.9% in women. These results are more true than the 26.8% obtained for the total population.

Este important de menționat că trendul pentru bărbați și femei este similar până la 72 de ani, adică acumularea deceselor este uniformă.

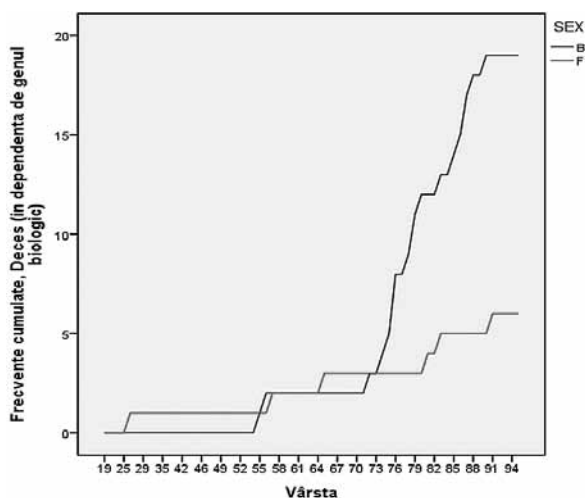
Most likely, we can say that our patients are younger (at least according to the passport data), because in the Republic of Moldova, the elderly are canceled based on the major risk.

If we make a graph, in which we reflect the cumulative frequencies of deaths depending on the sex of the patients, we notice that the trend is different for men and women. In the male gender we see the characteristic trend and for the previous chart, for women the accumulation of deaths is uniformly realized (Figure 3.). It is important to note that the trend for men and women is similar for up to 72 years, namely the accumulation of deaths is uniform.

Our model, with which we try to predict the potential death of the patient will include the age of the patients and the presence / absence of chronic respiratory failure. We need to consider multicollinearity, a situation in which the independent variables (covariances) have strong relationships with each other, which can be a source of errors in the assumed model.

Age has an association with chronic respiratory failure ( $r = 0.108$ ,  $p = 0.004$ ), a very weak correlation, although we have the right to use these parameters.

The model has the following characteristics: Omnibus Tests of Model Coefficients  $\chi^2 = 11,916$   $df = 2$   $p = 0.003$  (the result is statistically significant), Nagelkerke R Square = 0.063,



**Fig. 3.** Polygon of cumulative frequencies of deaths by age and sex, for patients with elective interventions on the femur with ASA III.

**Table 1.** Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1a	Respiratory failure	1,411	,421	11,226	1	,001	4,098	1,796	9,352
	Age	,018	,020	,783	1	,376	1,018	,979	1,059
	Constant	-5,033	1,515	11,039	1	,001	,007		

a. Variable(s) entered on step 1: Respiratory failure, age.

which means that chronic respiratory failure and age represent 6.3% of the variability in lethality at this category of patients, Hosmer and Lemeshow Test  $p > 0.05$ , that is, these variables are of interest and can be used to construct the respective mathematical model (Table 1). OR for respiratory failure being 4,098, 95% CI 1,796-9,352.

### Discussions

The association of postoperative morbidity leads to mortality, thus the accumulation of morbidities precedes mortality. Increased morbidity after surgery correlates equally with increased mortality.

In our study, the following issue was also examined: what is the lethality rate of patients who have elective femoral surgery in our clinic? For 46 months, out of 1779 elective surgeries on the femur, 25 patients died in the postoperative period (the lethality after discharge), the lethality rate being 1.4%. In the group with the anesthesiology risk ASA I-II (1063 interventions) no deaths were recorded, and in the group with the anesthesia risk III, the lethality constituted 3.49% (25 cases out of 691 elective surgeries on the femur).

As mentioned previously in the case of patients with anesthesiological risk I-II, who were operated on the femur, there were no deaths, information that we enjoy. At the same time, the mortality rate in patients with high anesthesia risk was 3.49% (25 cases of 716 performed anesthesia). Taking into account the fact that the anesthesiological

risk of the patients increases in dynamics (because the contingency of patients changes in order to predominate men, the male gender being a negative factor for the anesthesiological risk), we are interested to identify the factors that affect the lethality rate for this category of patients.

The analysis of our data mentions the significance for respiratory failure, which is in discordance with publications by authors from other countries, where in the lethality rate, heart failure predominates. [6]

### **Conclusion.**

In the Republic of Moldova the mortality rate of patients undergo elective surgery on the femur is comparable with the world data, in the ASA II risk group the mortality is zero, and for the ASA III group – 3.5%, the local study features show a decreasing tendency for lethality and patients being younger.

Chronic respiratory failure and age are the risk factors for increased lethality in patients with ASA III, beneficiaries of surgery on the femur. The proposed predictive models are far from ideal, which further requires the study and determination of potential factors for optimizing the prediction of lethality.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. M. Saklad. Grading of patients for surgical procedures / M. Saklad // *Anesthesiology*. – 1941. – Vol.2. – P.281–4.
2. Reliability of the American Society of Anesthesiologists physical status scale in clinical practice / A. Sankar [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. – 2014. – Vol.113 (3). – P.424–32.
3. C.J. Vacanti, R.J. VanHouten, R.C. Hill. A statistical analysis of the relationship of physical status to postoperative mortality in 68,388 cases / C.J. Vacanti, R.J. VanHouten, R.C. Hill // *Anesth Analg*. – 1970. – Vol.49. – P.564–6
4. A.K. Kable, R.W. Gibberd, A.D. Spiegelman. Adverse events in surgical patients in Australia / A.K. Kable, R.W. Gibberd, A.D. Spiegelman // *Int J Qual Health Care*. – 2002. – Vol.14. – P.269–76.
5. The incidence and nature of surgical adverse events in Colorado and Utah in 1992 / A.A.Gawande [et al.] // *Surgery*. – 1999. – Vol.126. – P.66–75.
6. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery / B.G. Hammill [et al.] // *Anesthesiology*. – 2008. – Vol.108. – P.559.

### **REFERENCES**

1. Saklad, M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology*, 1941, vol.2, pp.281–4.
2. Sankar, A. et al. Wijeysondera Reliability of the American Society of Anesthesiologists physical status scale in clinical practice. *British Journal of Anaesthesia*, 2014, vol.113 (3), pp.424–32.
3. Vacanti, C.J., VanHouten, R.J., Hill, R.C. A statistical analysis of the relationship of physical status to postoperative mortality in 68,388 cases. *Anesth Analg*, 1970, vol. 49, pp.564–6.
4. Kable, A.K., Gibberd, R.W., Spiegelman, A.D. Adverse events in surgical patients in Australia. *Int J Qual Health Care*, 2002, vol.14, pp.269–76.
5. Gawande, A.A. et al. The incidence and nature of surgical adverse events in Colorado and Utah in 1992. *Surgery*, 1999, vol.126, pp.66–75.
6. Hammill, B.G. et al. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 2008, vol.108, p.559.

Submitted 28.08.2019

Reviewer MD, prof. E. Tchoumachenko, date of review 5.09.2019



## **PEDIATRIC PATIENTS WITH IMPLANTED LEFT VENTRICULAR ASSIST DEVICES END EXPERIENCE OF PERSONALIZATION OF TREATMENT IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD**

**1,2 Mazurenko O.**

*<sup>1</sup> Silesian Center of Heart Diseases, Department of Cardioanesthesiology SUM, ICU SCCS. (Poland)*

*<sup>2</sup> National Medical Academy of Postgraduate Education named P.L. Shupik, Department of Anesthesiology and Intensive Care. Kyiv, (Ukraine)*

УДК: 616.12-008.46:616.132-089.843-77-089-06-005.6/.7-084-039.72-089.5  
DOI 10.31379/2411.2616.14.2.5

### **ДОСВІД ПЕРСОНАЛІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ У ПЕДІАТРИЧНІ ПАЦІЄНТИ З АПАРАТАМИ МЕХАНІЧНОЇ ПІДТРИМКИ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА ДОСВІД ПЕРСОНАЛІЗАЦІЇ ЇХ ЛІКУВАННЯ В РАНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ**

**Мазуренко О.П.**

У дорослому населенні пристрої безперервного потоку повністю переважають над пульсаційним LVAD, що становить понад 90%. З постійною мініатюризацією приладів серед дитячих кардіологів зростає кількість пропозицій щодо використання ВАД безперервного потоку у дітей. Відповідно до першого звіту PediMACS, приблизно половина (54%; 109 з 200) зареєстрованих пристроїв довгострокового періоду – це пристрої безперервного потоку. Дана стаття описує сучасний стан дитячої підтримки безперервного потоку механічної підтримки кровообігу (МПК) та оцінює перспективи щодо його майбутнього напрямку. Досвід та стратегія Сілезького Центру Хвороб Серця в раннього післяопераційного періоду була дуже схожа на таку, яку застосовували у пацієнтів після операції Фонтана, включаючи спеціальні тактики респіраторної підтримки, додавання оксиду азоту або залишаючи грудину відкритою після початку МПК. Незважаючи на агресивну медичну підтримку у певної частини пацієнтів виникала правошлуночкова недостатність, що потребувало його тимчасової механічної підтримки для відновлення кровотоку до легеневого кровообігу та збільшення попереднього навантаження ЛШ. Рання бівентрикулярна МПК корелює з кращою виживаністю порівняно із затримкою його застосуванні. Таким чином, проведення ретельного передопераційного оцінювання ризику правошлуночкової недостатності обов'язкове для імплантації бівентрикулярної МПК або для трансплантації серця.

**Ключові слова:** безперервно поточковий апарат механічної підтримки кровообігу лівого шлуночка у дітей, застійна серцева недостатність у дітей.

**PEDIATRIC PATIENTS WITH IMPLANTED LEFT VENTRICULAR ASSIST DEVICES END EXPERIENCE OF PERSONALIZATION OF TREATMENT IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD**

**Mazurenko O.**

For adult patients, devices of a continuous flow of mechanical support of blood circulation completely prevail over pulse ones, which is more than 90%. With the constant miniaturization of devices among pediatric cardiologists, the number of proposals for the use of continuous-flow VAD in children is growing. According to the first PediMACS report, approximately half (54%; 109 out of 200) of registered long-term devices are continuous-flow devices. This article describes the current state of the children's system of a continuous flow of mechanical support for blood circulation and evaluates the prospects for its future direction. The experience and strategy of the Silesian Center for Heart Diseases in the early postoperative period was very similar to that used in patients after Fontaine's operation, including special tactics of respiratory support, adding nitric oxide or leaving the chest open after the start of circulation support. Despite aggressive medical support, a certain part of the patients had right ventricular, which required temporary mechanical support to restore blood flow in the pulmonary circulation and increase LV preload. Early biventricular VAD correlates with better survival compared to a delay in its use. Thus, a thorough preoperative risk assessment of right ventricular failure is required for implantation of a biventricular VAD or for heart transplantation.

**Key words:** mechanical circulatory support, continuous flow left ventricle assist device, congestive heart failure in children.

**Introduction.** In the last ten years, the mechanical circulatory support (MCS) has become a valuable therapeutic option in patients with end-stage congestive heart failure (CHF). Several generations of devices have been developed, but they are mainly designed for adult population. The only available solution dedicated particularly to infants and small children are the pulsatile system Berlin Heart. Its superiority in long-term MCS as compared to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) has been established [1], demonstrating at the same time many disadvantages, such as neurological complications, incidences of pump thrombosis, necessity of readmissions and important limitations of quality of life. At present, the intracorporeal continuous flow left ventricle assist device (CF-LVAD) offers excellent patient mobility and low complication rates in the adult population. In the adult population, continuous-flow devices completely dominate over than pulsative LVAD, representing more than 90% (12,030 of 13,286 primary implants for left heart support) of the durable VADs implanted between 2006 and 2014 [1]. This phenomenon is driven primarily by improved complication profiles and durability of continuous-flow VADs compared with pulsatile VADs. With ongoing device miniaturization, enthusiasm has been growing among pediatric physicians for the use of continuous-flow VADs in children. According to the first PediMACS report, approximately one-half (54%; 109 of 200) of the long-term devices registered are continuous-flow devices [2]. With the results recorded to date, the use of continuous-flow devices in the pediatric population is rapidly increasing. Continuous-flow VADs compose 62% (179 of 291) of all durable VAD implants in the PediMACS 2016 third quarter report [3]. In this commentary, I describe the current state of pediatric continuous-flow VAD support, and discuss perspectives regarding its future direction.

There is no doubt that continuous-flow VAD technology has had a profoundly positive impact on the outcomes of VAD support in the adult population [4]. It is plausible that nearly adult-sized adolescents would have equally excellent outcomes with continuous-flow VADs that were intended for use in adults [5]; however, it is premature to assume that continuous-flow VADs would have a similar impact across the spectrum of body sizes in the pediatric population. Although anecdotal reports with continuous-flow VADs in children are rather encouraging, careful evaluation of available outcomes data is warranted before definitive conclusions

can be drawn. Nonetheless, whether smaller children will also experience comparable outcomes with adult-sized continuous-flow VADs remains to be seen. A major concern with the use of continuous-flow VADs in smaller children is a patient–device size mismatch [6], particularly because all currently available continuous-flow VADs are designed for adult patients. A recent multi-institutional study evaluating outcomes after implantation of the HVAD system (Medtronic, Minneapolis) in children with a body surface area of <1.0 m<sup>2</sup> showed a favorable survival rate, but with a high incidence of complications, including pump thrombosis [7]. Conway et al conducted a worldwide survey evaluating the outcome of the HVAD use in children [8]. This study, involving 250 patients from 35 sites in 12 countries, demonstrated a

tendency toward poorer outcomes in smaller children; the mortality rate at age <12 months was 15.6% (95% confidence interval (CI), 3.96%–28.93%) in children weighing <25 kg and 7.6% (95% CI, 6.2%–28.9%) >25 kg. Although the observed difference in mortality did not reach statistical significance, it warrants close attention from a clinical standpoint. Anecdotally, it is known that both weight and the shape of the chest wall are important factors in successful VAD implantation in children; a smaller child with a broad chest may be a more suitable candidate than a larger child with a narrow chest. Evaluation by “virtual implantation” such as that used for total artificial heart implantation [9], may provide useful guidance in determining compatibility. Nonetheless, the smaller the heart, the more significant the size mismatch between the patient and the device.

**Methods.** Between 2016 and 2017, three pediatric patients were implanted CF-LVAD in the Department of Pediatric Cardiac Surgery, SCCS, Zabrze, Poland. The indications for initiating MCS were end-stage CHF due to dilated cardiomyopathy in all the patients. Taking into consideration the size of the devices, the HeartWare System (HeartWare Inc., Miami Lakes, FL) was chosen for implantation. The system has been previously described in details. Briefly, it consists of a centrifugal pump, an integrated inflow cannula, an outflow graft, and a percutaneous driveline connected to an electronic controller. The pump has the displacement volume of 50 cc and weighs 140 g. The diameter of the pump is 49 mm, the total height of the pump is 58 mm. The inflow part has a diameter of 20.5 mm and is 25 mm long. The outflow tube has a diameter of 10 mm, and the percutaneous driveline a diameter of 4.2 mm. All the implants were performed with cardiopulmonary bypass. A standard median sternotomy was performed during the surgical procedure. The patient was put on cardiopulmonary bypass after sewing of the ring to the myocardium and coring of the ventricular wall, the inflow cannula was inserted slightly anteriorly to the left ventricular apex. The outflow graft was anastomosed to the ascending aorta, using partial clamping. The driveline was then tunneled under the sternum to the right upper abdominal quadrant and connected to the controller. The position of CF-LVAD with respect to the heart could be observed on postoperative chest X-rays of all the patients. All the patients were supported with

CF-LVAD alone, despite the fact that all had a high degree right heart dysfunction [10]. Postoperative management is characterized in Table II, but in general, the management strategy was similar to that applied in patients with Fontan physiology, including nitric oxide application, a special technique of ventilation and even leaving the chest open in the early post-implantation period. A trans esophageal and subsequently transthoracic echocardiography were used as a primary tool in monitoring ventricular function and optimization of pump speed while weaning the patient from cardiopulmonary bypass following implantation, and for further adjustments.

**Results.** Patient demographics and preoperative characteristics are listed in Table 1. All the patients met the criteria for INTERMACS score 1 before CF-LVAD implantation. Of the three patients forming the study cohort, all were on intravenous inotropes prior to CF-LVAD initiation, two were on prolonged mechanical ventilation, while one patient was supported with venous-arterial ECMO. Two patients needed resuscitation procedures to be performed several times.

The operative results on the day of implantation of CF-LVAD are summarized in Table 2. All the patients remained on VAD support as the bridge to transplant. Patient 1 and 2 have been over 550 days on VAD support and continue to be supported. The postoperative chest X-ray images of the patients are shown in Fig. 1. None of the patients have developed significant end-organ dysfunction, either in early or long-term follow up. In none of our patients have we observed symptoms of device malfunction. In patient I and III, signs of depression and feeding intolerance were observed.

In all the patients, only the LVAD system was implanted in spite of biventricular dysfunction. The prolonged cardiopulmonary bypass time (Table 2) was related to right ventricular dysfunction and attempts to eliminate the implantation of the right ventricular assist device. Postoperative anticoagulation was started with unfractionated

**Table 1.** Pre-implantation characteristics of CF-LVAD patients

Characteristics	Patient I	Patient II	Patient I
Age (years)	12	11	12
Gender	M	F	M
Weight (kg)	37	34	34
Diagnosis	Dilated CMP	Dilated CMP	Dilated CMP
BSA [m <sup>2</sup> ]	1.09	1.42	1.20
Drainage of pleural cavity	YES	YES	YES
LVEDD (mm)	60 44 55		
Pre-op inotropes	milrinone, dopamine, levosimendan, amiodarone, adrenaline	milrinone, dopamine, levosimendan, adrenaline	milrinone, dopamine, levosimendan, adrenaline
Mechanical ventilation	YES	YES	YES
ECMO	YES	NO	NO
LVEF [%]	20	23	18

BSA — body surface area, LVED — left ventricular end-diastolic diameter, LVEF — left ventricular ejection fraction, CMP — cardiomyopathy, ECMO — extracorporeal membrane oxygenation.

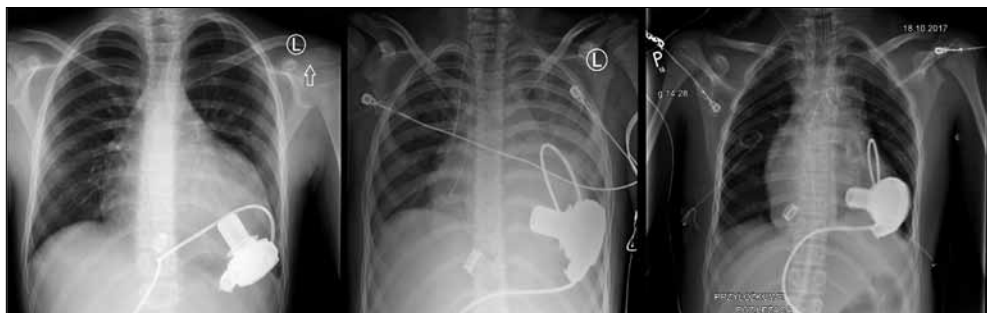
**Table 2.** Post implantation clinical outcomes in CF-LVAD patients

Characteristics	Patient I	Patient II	Patient I
Operation time (min)	225	195	340
CPB time (min)	96	106	120
Outcome data (days)	570	550	127
Pump speed range (rpm)	2850–2900	2800–3200	2400–2600
Pump flow during first 30 days (L)	2–4	4–5.1	3–4.2
Post-op NO	Yes	Yes	Yes
Delayed chest closure	No	No	Yes

CPB — Cardiopulmonary bypass, NO — nitric oxide.

heparin (the target activated partial thromboplastin time of 50 to 60 s). As the patients tolerated oral nutrition, heparin was switched to warfarin. The targeted INR for this cohort was well within the recommended range of 2–3. The platelet inhibitors used in the patients were acetylsalicylic acid 1 to 2 mg/kg/day. All the patients and their families were trained prior to discharge home. All the patients received treatment after discharge including metildigoxin, aspirin and acenocoumarol with the dose adjusted according to INR. Patient II and III additionally received sildenafil, ACE inhibitors and occasionally furosemide. The patients were advised to check INR, initially every 2 days, then on a weekly basis. Readmission occurred two times in patient 1 and one time in patient 2. The reason for readmissions and adverse events are presented in Table 3. In patient I, drive line infection (defined as appearance of erythema or purulent discharge around the exit site of the drive line) was the reason of several readmissions. CF-LVA-related thrombosis or signs of stroke were not present in any patient. Supra-ventricular arrhythmia was observed only during the post op period in patient II and III, but only in the course of the early post-implantation period. An emergency reference card displaying contact telephone numbers and an algorithm for emergency care was provided to all the patients. Before reintegration to school, school staff members were educated by the family caregiver.

**Discussion.** In this study, we have demonstrated that children with low weight and BSA <1.5 m<sup>2</sup> can be successfully implanted with CF-LVAD and supported for long periods. Moreover, all our pediatric patients have been discharged home and attend their

**Picture 1.** Position of CF-LVAD after implantation in 3 children on chest X-ray.

schools [6]. There is a growing body of evidence that CF-LVAD is currently the optimal method of long-time MCS, even in pediatric patients. The borderline body weight oscillates about 20 kg, when the patients can be supported, whereas the pulsatile systems, such as the Berlin Heart, remains the option for patients with lower body weight, when the volume of the employed paracorporeal pumps is adjusted to the body mass. One of the major advantages of the CF-LVAD systems is the possibility of discharging patients home; they can even attend schools and be active in everyday life. All the patients in our group are physically very active, what may even pose a risk of damaging the driveline. All our patients demonstrated end-stage CHF, with enhanced pharmacotherapy, being on mechanical ventilation, and in one case on ECMO as the bridge to CF-LVAD. It seems to be one of the reasons that the time from admission to discharge home was about one month. With the center gaining experience, the threshold for starting the MCS may be optimized, so that the patients might be implanted CF-LVAD before reaching the critical status, what may influence the post-implantation course. Some data suggest that ECMO should be generally viewed as increasing the risk of LVAD support in the majority of children. On the other hand, it is possible that ECMO [11], when used strictly for short-term resuscitative support to normalize end-organ function immediately prior to VAD implant, may improve LVAD candidacy in selected patients. Patients with significant problems with left ventricle function have very frequently concomitant right ventricular dysfunction, so the decision must be reached whether the patient needs LVAD only or the biventricular MCS system implantation. The biventricular system is highly demanding and is associated with poorer final results. This is why the majority of centers prefer to start only LVAD and manage patients with RV failure on pharmacological support. Appreciating this strategy, we dedicated much effort to preventing biventricular MCS, what was the reason of prolonged time of cardiopulmonary bypass, which was not related to technical issues of CF-LVAD implantation.

In our experience, the management strategy in the post-op period was very similar to that employed in patients after the Fontan operation, including special ventilation settings, nitric oxide administration, or even leaving the chest open shortly after initiation of CMS. Despite aggressive medical support of RV, a certain proportion of patients will still develop RV failure requiring temporary mechanical RV support to restore blood flow to the pulmonary circulation and increase LV preload [7]. Studies suggest that an early planned biventricular assist device (BiVAD) is associated with better survival as compared to delayed implantation [8,9]. Therefore, performing a thorough preoperative risk assessment for RV failure is necessary to implant BiVAD or total artificial heart.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Prospective trial of a pediatric ventricular assist device / C.D. Fraser [et al.] // *N Engl.J.Med.* – 2012. – Vol.367. – P. 532–541.
2. A multicenter study of the HeartWare ventricular assist device in small children / O. Miera [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 2016. – Vol.35. – P.679–681.
3. Early outcomes with HeartWare HVAD as bridge to transplant in children: a single institution experience / G. Ferro [et al.] // *Artif.Organs.* – 2016. – Vol.40. – P.85–89.
4. HeartWare ventricular assist device as bridge to transplant in children and adolescents / M.A. Padalino [et al.] // *Artif Organs.* – 2014. – Vol. 38. – P.418–422.
5. An extended role of continuous flow device in pediatric mechanical circulatory support / E. Pemg [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2016. – Vol.102. – P.620–627.

6. Outpatient Management of Intra-Corporeal Left Ventricular Assist Device System in Children: A Multi-Center Experience / M. Schweiger [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2015. – Vol.15. – P.453–460.
7. Temporary percutaneous right ventricular support using a centrifugal pump in patients with postoperative acute refractory right ventricular failure after left ventricular assist device implantation / A. Haneya [et al.] // *Eur.J.Cardi thorac Surg*. – 2012. – Vol.41. – P.219–223.
8. Early planned institution of biventricular mechanical circulatory support results in improved outcomes compared with delayed conversion of a left ventricular assist device to a biventricular assist device / J.R. Fitzpatrick [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2009. – Vol.137. – P.971–977.
9. Is severe right ventricular failure in left ventricular assist device recipients a risk factor for unsuccessful bridging to transplant and post-transplant mortality / J.A. Morgan [et al.] // *Ann Thoracic Surg*. – 2004. – Vol.77. – P.859–863.
10. Short-term mechanical circulatory support for recovery from acute right ventricular failure: Clinical outcomes / A.W. Cheung [et al.] // *J Heart Lung Transplant*. – 2014. – Vol.33. – P.794–799.
11. Extracorporeal membrane oxygenation support for right ventricular failure after left ventricular assist device implantation / J. Riebandt [et al.] // *Eur J Cardio thorac Surg*. – 2018. – Vol.53. – P.590–595.

## REFERENCES

1. Fraser, C.D. et al.: Prospective trial of a pediatric ventricular assist device. *N Engl.J.Med*, 2012, vol.367, pp. 532–541.
2. Miera, O. et al.: A multicenter study of the HeartWare ventricular assist device in small children. *J Heart Lung Transplant*, 2016, vol.35, pp.679–681.
3. Ferro, G. et al. Early outcomes with HeartWare HVAD as bridge to transplant in children: a single institution experience. *Artif Organs*, 2016, vol.40, pp.85–89.
4. Padalino, M.A. et al. HeartWare ventricular assist device as bridge to transplant in children and adolescents. *Artif Organs*, 2014, vol.38, pp. 418–422.
5. Peng, E. et al. An extended role of continuous flow device in pediatric mechanical circulatory support. *Ann Thorac Surg*, 2016, vol.102, pp.620–627.
6. Schweiger, M. et al. Outpatient Management of Intra-Corporeal Left Ventricular Assist Device System in Children: A Multi-Center Experience. *American Journal of Transplantation*, 2015, vol.15, pp.453–460.
7. Haneya, A. et al.: Temporary percutaneous right ventricular support using a centrifugal pump in patients with postoperative acute refractory right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Eur J Cardio thorac Surg*, 2012, vol.41, pp.219–223.
8. Fitzpatrick, J.R. 3<sup>rd</sup>. et al.: Early planned institution of biventricular mechanical circulatory support results in improved outcomes compared with delayed conversion of a left ventricular assist device to a biventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, vol.137, pp.971–977.
9. Morgan, J.A. et al.: Is severe right ventricular failure in left ventricular assist device recipients a risk factor for unsuccessful bridging to transplant and post-transplant mortality. *Ann Thoracic Surg*, 2004, vol.77, pp.859–863.
10. Cheung, A.W. et al. Short-term mechanical circulatory support for recovery from acute right ventricular failure: Clinical outcomes. *J Heart Lung Transplant*, 2014, vol.33, pp.794–799.
11. Riebandt, J. et al. Extracorporeal membrane oxygenation support for right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Eur J Cardio thorac Surg*, 2018, vol.53, pp.590–595.

Submitted 16.09.2019

Reviewer MD, prof. A. Zlotnik, date of review 20.09.2019

## ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Синьков С.В.<sup>1,2</sup>, Тарабрин О.А.<sup>3</sup>, Заболотских И.Б.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

<sup>3</sup> Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.37-002 / 616.15  
DOI 10.31379/2411.2616.14.2.6

## ГЕМОСТАЗИОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Синьків С.В., Тарабрин О.О., Заболотських І.Б.

Робота виконана в дизайні ретроспективного дослідження результатів лікування 482 пацієнтів з гострим панкреатитом. Багатофакторний регресійний аналіз показав, що найбільшу прогностичну значимість для розвитку важкого панкреатиту мав показник МА тромбоеластограмми ( $b = 0,685$ ,  $p < 0,033$ ). При формуванні нормального згустку за даними ТЕГ на ранній стадії патологічного процесу важкий панкреатит розвивався у 7,7% хворих, при реєстрації патологічно щільного згустку – у 22,2% пацієнтів, а при наявності патологічно пухкого згустку – у 65,5% хворих. Раннім предиктором розвитку важкого панкреатиту була наявність патологічно пухкого згустку за даними тромбоеластограмми. Проведений ROC-аналіз показав позитивну прогностичну значимість виявленої закономірності (AUROC = 0,808; 95% довірчий інтервал – 0,686-0,898;  $P = < 0,0001$ ).

**Ключові слова:** гострий панкреатит, порушення гемостазу, тромбоеластограма.

UDC 616.37-002 / 616.15  
DOI 10.31379/2411.2616.14.2.6

## HEMOSTASIOLOGICAL MARKERS PREDICTING THE SEVERITY OF ACUTE PANCREATITIS

Sinkov S.V., Tarabrin O.A., Zabolotskikh I.B.

The aim of the study was to identify a prognostically significant hemostasis marker for determining the severity of acute pancreatitis.

**Materials and methods.** The analysis of results of treatment of 482 patients with acute pancreatitis was carried out. The average score of the severity of patients on the APACHE II scale was 9 points, according to the Ranson system, 5 points. In the treatment of acute pancreatitis, minimally invasive technologies were used as the main and final method. Hemostasiological parameters were analyzed: activated partial thromboplastin time, prothrombin time, the number of platelets



and fibrinogen, the level of antithrombin and soluble fibrin-monomer complexes, aggregation activity of thrombocytes. Thromboelastography was used as an integral method for assessing the functional state of the hemostatic system. The prognostic significance of the identified patterns was evaluated on the basis of ROC analysis.

**Results.** According to the results of multivariate regression analysis, among the qualitative parameters, the most prognostically significant factor in the development of severe pancreatitis is the MA thromboelastogram score ( $b = 0.652$ ,  $p < 0.033$ ). In the formation of a normal clot according to the TEG data, at the early stage of the pathological process, severe pancreatitis developed in 7.7% of patients, with a pathologically dense clot recorded in 22.2% of patients, and in the presence of a pathologically loose clot in 65.5% of patients. An early predictor of the development of severe pancreatitis was the presence of a pathologically loose clot from the data of thromboelastogram. The ROC analysis showed good predictive value of the revealed regularity (AUROC = 0.808, 95% confidence interval – 0.686–0.898,  $P = < 0,0001$ ).

**Conclusion.** Hemostasiological marker for the prediction of severe degree of acute pancreatitis – the presence of a patient with a pathologically loose clot from entering a thromboelastogram.

**Key words:** acute pancreatitis, hemostasis disorders, thromboelastogram.

**Актуальность.** Острый панкреатит – одна из наиболее тяжелых хирургических патологий, летальность, при которой остается на уровне 30% [1]. Современным трендом, позволившим улучшить результаты лечения пациентов с данным заболеванием, стало использование методик малоинвазивной хирургии [1, 2]. Указанные технологии позволяют улучшить состояние большинства пациентов с острым панкреатитом легкой и средней степени тяжести, но все-же у 20-25% больных патологический процесс прогрессирует в тяжелый панкреатит с геморрагической деструкцией и последующим инфицированием, развитием сепсиса и полиорганной недостаточности [3, 4]. В данном случае, немаловажным условием ранней и целенаправленной терапии острого панкреатита является возможность прогнозирования тяжести течения заболевания.

Патофизиологические нарушения при остром панкреатите связаны с сосудистыми расстройствами, в том числе эндотелиальной активацией и повреждением, дисрегуляцией вазомоторного тонуса, повышенной проницаемостью сосудов, усилением миграция лейкоцитов в ткани и активацией коагуляции. Учитывая наличие патогенетической взаимосвязи между развитием воспалительной реакции и нарушениями гемостаза, опубликован ряд исследований, предлагающих использовать гемостазиологические маркеры для прогнозирования течения острого панкреатита, определения его степени тяжести. В проведенных ранее исследованиях для прогнозирования тяжести острого панкреатита изучалось изменение уровня D-димера и антитромбина III [5, 6], плазминогена и его ингибитора (PAI-1) [7], концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов [8].

**Целью исследования** было выявление прогностически значимого гемостазиологического маркера определения степени тяжести острого панкреатита.

#### **Материал и методы**

Работа выполнена в дизайне ретроспективного исследования результатов лечения 482 пациентов с острым панкреатитом. Возраст пациентов в диапазоне от 27 до 72 лет. Тяжесть состояния оценивалась по шкале APACHE II (средний бал

составил 9 баллов) и по системе Ranson (средний бал составил 5 баллов). Диагностика и интенсивная терапия острого панкреатита осуществлялась согласно рекомендациям International Association of Pancreatology и Acute Pancreatitis Classification Working Group [2]. В качестве хирургических методик использовались малоинвазивные технологии: чрескожные пункции и дренирования жидкостных скоплений, ограниченных гнойных полостей и забрюшинных флегмон под ультразвуковым контролем, эндоскопическая папиллотомия (ЭПТ), чресфи- стульная видеоскопическая некрсеквестрэктомия.

Из параметров системы гемостаза определялись: количество тромбоцитов и фибриногена, протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ), агрегационная активность тромбоцитов, уровень антитромбина, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК). Для комплексной оценки состояния системы гемостаза использовалась тромбоэласто- графия (ТЭГ).

Для статистической обработки данных применялся критерий Крускала-Уол- лиса. Для определения взаимосвязи зарегистрированных показателей и разви- тия тяжелого панкреатита использовался метод ранговой корреляции Спирмена (статистически значимой она считалась при  $p < 0,05$ ). Многофакторный регресси- онный анализ был применен для прогнозирования развития тяжелого панкреа- тита. Прогностическая значимость выявленных закономерностей была оценена на основании ROC-анализа.

### **Результаты и обсуждение**

У пациентов с острым панкреатитом при поступлении в клинику был про- анализирован характер нарушений системы гемостаза. Так как диагноз степени тяжести острого панкреатита устанавливается по факту законченного случая за- болевания [2], то интерпретация полученного при поступлении гемостазиоло- гического обследования была проведена ретроспективно. У всех анализируемых пациентов отмечалась активация коагуляционной системы, сопровождающаяся повышением уровня фибриногена и РФМК (таблица 1). При этом, у больных с тяжелым острым панкреатитом наблюдался достоверно более высокий уровень этих маркеров тромбообразования. При панкреатите легкой и средней тяжести агрегационная активность тромбоцитов была повышена, а при тяжелом панкреа- тите – закономерно снижалась, что указывало на истощение функциональной активности тромбоцитов. Также при тяжелом панкреатите наблюдалось сниже- ние количества тромбоцитов и уровня антитромбина III. Что касается анализа данных тромбоэластограммы, то для пациентов с легким панкреатитом было типично наличие нормального сгустка, при панкреатите средней тяжести реги- стрировался плотный сгусток, а при тяжелом панкреатите – рыхлый сгусток.

Была изучена связь между основными параметрами гемостаза, определенны- ми при поступлении пациента в клинику, и развитием тяжелой степени панкреа- тита. По результатам многофакторного регрессионного анализа (табл. 2), среди качественных параметров, наиболее прогностически значимым фактором раз- вития тяжелого панкреатита является показатель МА ( $b=0,652$ ,  $p < 0,033$ ).

Важна оценка окончательного значения скорректированного  $R_2$ . В настоящем исследовании  $R_2=0,678$ . Это достаточно хорошее значение, показывающее, что построенная регрессия объясняет 67,8% случаев развития тяжелого панкреа- та в выборке.

**Таблица 1.** Параметры системы гемостаза у больных с острым панкреатитом различной степени тяжести (медиана (персентиль 0,25-0,75))

Параметры	Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень тяжести
Тромбоциты (тыс/мкл)	268,5 (225,2-326,2)	232,2 (148,5-305,4)	104,5 (41,3-136,7)**
Фибриноген (г/л)	4,3 (3,1-5,2)	5,6 (4,5-7,4)*	6,8 (4,8-8,6)**
ПТВ (сек)	14,9 (11,8-16,3)	15,6 (12,7-17,1)	16,8 (14,9-18,7)
АЧТВ (сек)	36,8 (32,4-41,4)	35,7 (31,9-41,2)	31,9 (28,2-37,1)
РФМК (мг/100мл)	8,9 (7,5-12,1)	12,0 (8,6-15,0)*	14,5 (9,0-16,8)**
Антитромбин (%)	102,0 (91,4-106,4)	88,5 (72,4-100,1)*	74,8 (62,5-93,4)**
МА ТЭГ (мм)	52 (44-65)	67 (60-76)*	35 (29-45)**
LY30 ТЭГ (%)	6,5 (2,5-13,2)	12 (4,5-16,4)*	1,5 (0,0-5,6)**
R ТЭГ (мин)	12,2 (10,9-15,1)	10,1 (8,3-16,1)	18,6 (14,0-25,0)
Агрегация тромбоцитов(%)	22,9 (14,3-45,3)	20,9 (12,5-21,8)	10,7 (7,0-25,5)**

\* – $p < 0,05$  у больных с панкреатитом средней степени тяжести по сравнению с панкреатитом легкой степени на основании критерия Крускала – Уоллиса

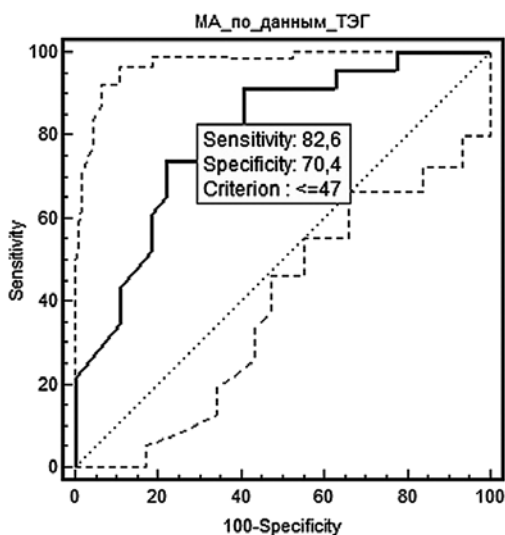
\*\* – $p < 0,05$  у больных с тяжелым панкреатитом по сравнению с пациентами с панкреатитом легкой степени тяжести на основании критерия Крускала – Уоллиса

**Таблица 2.** Результаты многофакторного регрессионного анализа

Показатель	Коэффициент регрессии (b)	Достоверность b
ТЭГ, R (мин)	-0,080	0,189
ТЭГ, МА (мм)	-0,652	0,033
ТЭГ, LY 30 (%)	0,121	0,200
Тромбоциты, (тыс./мкл)	0,045	0,72
АЧТВ (с)	0,013	0,336
ПТВ (с)	0,135	0,083
Фибриноген (г/л)	-0,110	0,412
АТ III (%)	-0,125	$p >$
Агрегация тромбоцитов (%)	0,042	$p >$
РФМК (мг/дл)	0,185	0,136

Анализ исследуемой когорты показал, что при формировании нормального сгустка по данным ТЭГ на ранней стадии патологического процесса тяжелый панкреатит развивался у 7,7% больных, при регистрации патологически плотного сгустка – у 22,2% пациентов, а при наличии патологически рыхлого сгустка – у 65,5% больных. Таким образом, ранним предиктором развития тяжелого панкреатита было наличие патологически рыхлого сгустка по данным ТЭГ, что являлось маркером формирования коагулопатии. Проведенный ROC-анализ показал хорошую прогностическую значимость выявленной закономерности (рис.1).

В многочисленных публикациях описан широкий спектр гемостазиологических нарушений, характерных для пациентов с острым панкреатитом. Описано снижение количества тромбоцитов и увеличение их активации на ранней стадии острого панкреатита [9]; постепенное уменьшение уровня протромбина, фибри-



**Рис. 1.** Прогностическая значимость наличия патологически рыхлого сгустка по данным ТЭГ в определении степени тяжести острого панкреатита.

**Fig. 1.** The prognostic significance of the presence of a pathologically loose clot according to TEG data in determining the severity of acute pancreatitis

AUROC = 0,808

95% доверительный интервал = 0,667-0,902

P = <0,0001

Точка отсечения для значения МА – ≤ 47 мм

ногена, фактора X и удлинение ПТВ, АЧТВ и тромбинового времени; снижении концентрации эндогенных антикоагулянтов, особенно протеина С и антитромбина [10]; увеличение активности тканевого активатора плазминогена (tPA), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и комплекса ингибитора плазмина-плазмин у пациентов с наиболее тяжелым острым панкреатитом [9]. Полученные в нашем исследовании результаты, таким образом, полностью соответствуют литературным.

Доказано, что описанные выше изменения, обусловленные активацией системы гемостаза и сопряженные со системной воспалительной реакцией, приводит к дисбалансу системы гемостаза и коагулопатии. При этом, степень расстройств системы гемостаза коррелирует с выраженностью воспаления. При легком панкреатите тромбогеморрагии ограничены микроциркуляцией поджелудочной железы, при выраженном системном воспалении развивается ДВС-синдром [11]. Активация фибринолиза вторична по отношению к активации коагуляции и сопровождается увеличением концентрации ПДФ, включая D-димер, что сильно коррелирует с тяжестью течения острого панкреатита [9].

В исследовании Radenkovic D. et al. было показано, что удлинение ПТВ и АЧТВ, более высокий уровень фибриногена и D-димера, снижение концентрации протеина С, антитромбина и плазминогена в сочетании с повышением уровня PAI-1 при поступлении и через 24 часа наблюдения связано с развитием полиорганной недостаточности и сепсиса [9]. Показано, что пациенты с тяжелым острым панкреатитом характеризовались более высоким уровнем D-димера и более низкой концентрацией белка С по сравнению с больными с легкой формой панкреатита [6]. Yang N., Nao J., Zhang D. [5], проведя анализ множественной логистической регрессии показали, что уровни D-димера >400 нг/мл и АТ-III <71% при поступлении были связаны с более высокой смертностью (OR 11,2, AUROC 0,70 и OR 16,6, AUROC 0,82, соответственно). Таким образом, делают заключение авторы, уровни D-димера и антитромбина III могут быть использованы для

оценки тяжести заболевания и прогнозирования исхода у пациентов с острым панкреатитом.

В нашем исследовании, наряду со стандартными клоттинговыми гемостазиологическими тестами анализировались параметры тромбоэластографии – метода интегральной оценки функционирования системы гемостаза. Характеристика образовавшегося сгустка – результатом взаимодействия всех звеньев и компонентов системы гемостаза. Формирование рыхлого сгустка, в данном случае, является суммарным следствием и дефицита факторов свертывания, и тромбоцитопении, и компенсаторного гиперфибринолиза [12, 13]. Статистический анализ показал, что именно наличие рыхлого сгустка на тромбоэластограмме являлся наиболее достоверным ранним прогностическим маркером развития тяжелого панкреатита в анализируемой когорте пациентов. Таким образом, использование тромбоэластографии (в частности, оценка структурных свойств образующегося сгустка) является оперативным и информативным методом прогнозирования развития тяжелого панкреатита, что может способствовать ранней упреждающей и целенаправленной терапии данного заболевания.

**Выводы.** Имеется четкая взаимосвязь между характером нарушений системы гемостаза и степенью тяжести острого панкреатита. Гемостазиологический маркер прогнозирования тяжелой степени острого панкреатита – наличие у пациента при поступлении патологически рыхлого сгустка по данным тромбоэластограммы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: Impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013;38:539–548.
2. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013; 62 (1): 102–111.
3. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Глущенко А.В., Колядко А.В., Ночная Ю.А. Острый панкреатит глазами анестезиолога-реаниматолога: комментарии к российским рекомендациям по лечению острого панкреатита. *Вестник интенсивной терапии.* 2016; 4:34-40.
4. Синьков С.В., Ройтман Е.В., Заболотских И.Б. Критерии сепсис-индуцированной коагулопатии: что нового? *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2019; 3:52-57.
5. Yang N, Hao J, Zhang D. Antithrombin III and D-dimer levels as indicators of disease severity in patients with hyperlipidaemic or biliary acute pancreatitis. *Journal of International Medical Research* 2017;45(1):147–158.
6. Yang N, Zhang D-L, Hao J-Y. Coagulopathy and the prognostic potential of D-dimer in hyperlipidemia-induced acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2015; 4:633–641.
7. Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, Olszanecki R, Drożdż R, Kuśnierz-Cabala B. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):E354.
8. Gris J-C, Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Faillie J-L, Lissalde-Lavigne G, Lefrant J-Y. Fibrin-related markers in patients with septic shock: Individual comparison of D-dimers and fibrin monomers impacts on prognosis. *Thromb Haemost* 2011;106:1228–1230.
9. Radenkovic DV, Bajec DD, Karamarkovic AR. Discussion on applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Pancreas.* 2006;33(1):106-107.

10. Chen P, Zhang Y, Qiao M, Yuan Y. Activated protein C, an anticoagulant polypeptide, ameliorates severe acute pancreatitis via regulation of mitogen-activated protein kinases. *J. Gastroenterol.* 2007;42:887–896.
11. Saif MW. DIC secondary to acute pancreatitis. *Clin. Lab. Haematol.* 2005;27:278–282.
12. Буланов А.Ю., Яцков К.В., Буланова Е.Л., Доброва Н.В. Тромбоэластография: клиническая значимость теста на функциональный фибриноген. *Вестник интенсивной терапии.* 2017; 1:5-11.
13. Спиридонова Е.А., Шукин В.В., Жарков П.А. и соавт. Периоперационный гемостазиологический мониторинг: цель и лабораторное сопровождение. *Вестник интенсивной терапии.* 2016; 1:37-46.

## REFERENCES

1. Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: Impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013;38:539–548.
2. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013; 62 (1): 102–111.
3. Orlov Yu.P., Govorova N.V., Glushchenko A.V., Kolyadko A.V., Night Yu.A. Acute pancreatitis through the eyes of an anesthetist-resuscitator: comments on Russian recommendations for the treatment of acute pancreatitis. *Intensive Care Herald.* 2016; 4: 34-40. (In Russ.).
4. Sinkov SV, Roitman EV, Zabolotskikh IB Criteria for sepsis-induced coagulopathy: what's new? *Intensive Care Herald.* 2019 3: 52-57. (In Russ.).
5. Yang N, Hao J, Zhang D. Antithrombin III and D-dimer levels as indicators of disease severity in patients with hyperlipidaemic or biliary acute pancreatitis. *Journal of International Medical Research* 2017;45(1):147–158.
6. Yang N, Zhang D-L, Hao J-Y. Coagulopathy and the prognostic potential of D-dimer in hyperlipidemia-induced acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2015; 4:633–641.
7. Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, Olszanecki R, Drożdż R, Kuśnierz-Cabala B. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):E354.
8. Gris J-C, Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Faillie J-L, Lissalde-Lavigne G, Lefrant J-Y. Fibrin-related markers in patients with septic shock: Individual comparison of D-dimers and fibrin monomers impacts on prognosis. *Thromb Haemost* 2011;106:1228–1230.
9. Radenkovic DV, Bajec DD, Karamarkovic AR. Discussion on applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Pancreas.* 2006;33(1):106-107.
10. Chen P, Zhang Y, Qiao M, Yuan Y. Activated protein C, an anticoagulant polypeptide, ameliorates severe acute pancreatitis via regulation of mitogen-activated protein kinases. *J. Gastroenterol.* 2007;42:887–896.
11. Saif MW. DIC secondary to acute pancreatitis. *Clin. Lab. Haematol.* 2005;27:278–282.
12. Bulanov A.Yu., Yatskov K.V., Bulanova E.L., Dobrova N.V. Thromboelastography: the clinical significance of a functional fibrinogen test. *Intensive Care Herald.* 2017; 1: 5-11. (In Russ.).
13. Spiridonova E.A., Schukin V.V., Zharkov P.A. et al. Perioperative hemostasiological monitoring: purpose and laboratory support. *Intensive Care Herald.* 2016; 1: 37-46. (In Russ.).

*Надійшла до редакції 26.07.2019 Рецензент член-кореспондент НАМН України,  
д-р мед. наук, проф. В. І. Черній, дата рецензії 29.07.2019*

## ЭНЕРГОДИНАМИКА КРОВООБРАЩЕНИЯ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, ПЕРЕНЁСШИХ АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

Михневич К.Г., Волкова Ю.В., Баранова Н.В., Науменко В.А.

*Харьковский национальный медицинский университет, кафедра медицины неотложных состояний, анестезиологии и интенсивной терапии*

УДК [612.13: 616-005]-072  
DOI 10.31379/2411.2616.14.2.7

## ЕНЕРГОДИНАМІКА КРОВООБІГУ В ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ АОРТОКОРОНАРНЕ ШУНТУВАННЯ

Міхневіч К.Г., Волкова Ю.В., Баранова Н.В., Науменко В.А.

У статті розглядається енергетичний підхід до оцінки стану системи кровообігу (СК) при серцевій недостатності у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС). З цієї точки зору всі показники СК діляться на кінетичні (кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка – КДО і кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка – КСВ, ударний об'єм – УО, фракція викиду – ФВ, серцевий викид – СВ), динамічні (артеріальний і центральний венозний тиск – АТ та ЦВТ, їх різниця – загальне перфузійний тиск системного кровообігу – ЗПТСК, загальний периферичний судинний опір – ЗПСО) і енергетичні (потужність серцевого викиду – ПСВ, споживана тканинами потужність – СТМ, кисневий резерв – КР та інтегральний енергетичний коефіцієнт – ІЕК). Фіксувалася необхідна доза добутаміну, тривалість штучного кровообігу (ШК) після зігрівання і тривалість післяопераційної штучної вентиляції легень (ШВЛ). Обстежено 36 пацієнтів (група 1, n = 18, група 2, n = 18) з ГКС з вихідною ФВ < 40 %, яким було проведено аортокоронарне шунтування (АКШ) при проведенні однакового анестезіологічного забезпечення, яке в групі 2 відрізнялося застосуванням кальцієвого сенситизатора левосимендана. **Результати.** В обох групах АКШ поліпшило кінетичні показники СК пацієнтів з ГКС в рівній мірі (за винятком УО, який в групі 2 був достовірно вище). Динамічні показники (ЗПТСК і ЗПСО) оптимізовані в групі 2 в достовірно більшою мірою, що дозволило у цій групі достовірно підвищити КР і ІЕК і достовірно знизити тривалість післяопераційних ШК і ШВЛ, а також необхідну дозу добутаміну. **Висновки.** 1. Традиційні кінетичні і динамічні показники СК не повністю відображають її стан при серцевій недостатності, викликаній ГКС. 2. Розрахунок у періопераційному періоді енергетичних показників СК пацієнтів з ГКС при виконанні АКШ дозволяє прогнозувати перебіг післяопераційного періоду.

**Ключові слова:** гострий коронарний синдром, аортокоронарне шунтування, енергодинаміка.

**ENERGODYNAMICS OF BLOOD CIRCULATION IN THE PERIOPERATIVE PERIOD OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WHO UNDERWENT AORTOCORONARY BYPASS**

**Mikhnevich K., Volkova Y., Baranova N., Naumenko V.**

The article discusses the energy approach to assessment of the state of the circulatory system (CS) in heart failure in patients with acute coronary syndrome (ACS). From this point of view all indicators of CS are divided into kinetic (end-diastolic volume of the left ventricle – LVEDV and end-systolic volume of the left ventricle – LVESV, stroke volume – SV, ejection fraction – EF, cardiac output – CO), dynamic (arterial blood pressure and central venous pressure – BP and CVP, their difference – total perfusion pressure of the systemic circulation –TPPSC, total peripheral vascular resistance – TPVR) and energy (power cardiac output – PCO, power consumption of tissue – PCT, oxygen reserve – OR and integrated energy coefficient – IEC). The required dose of dobutamine, the duration of cardiopulmonary bypass (CB) after heating, and the duration of postoperative mechanical ventilation of the lungs (MV) were fixed. 36 patients were examined (group 1, n = 18, group 2, n = 18) with ACS with an initial EF < 40%, who underwent coronary artery bypass grafting (CABG) during the same anesthetic management, which in group 2 was distinguished by the use of calcium sensitizer Levosimendan. **Results.** The CABG improved the kinetic indices of SC of patients with CABG equally in both groups (with the exception of SV, which was significantly higher in group 2). The dynamic indices (TPPSC and TPVR) were optimized in group 2 to a significantly greater degree, which allowed in this group to significantly increase OR and IEC and significantly reduce the duration of postoperative CB and MV, as well as the required dose of dobutamine. **Conclusions.** 1. Traditional kinetic and dynamic indicators of CS do not fully reflect its state in heart failure caused by ACS. 2. Calculation in the perioperative period of energy indicators of CS of patients with ACS during CABG allows predicting the course of the postoperative period.

**Key words:** acute coronary syndrome, coronary artery bypass grafting, energetodynamics.

## **Введение**

Заболевания системы кровообращения до сих пор прочно занимают первое место среди причин смерти взрослого населения Украины (около 68 % всех смертей). Значительная часть этих заболеваний приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) [1]. Все случаи обострения ИБС, протекающие в виде инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии, в связи с их одинаковым патогенезом и одинаковым подходом к лечению, объединяются в понятие острого коронарного синдрома (ОКС) [2]. У 15-28 % пациентов с ОКС развивается острая сердечная недостаточность вплоть (ОСН) до кардиогенного шока [3, 4]. Наиболее эффективным методом лечения ОКС является выполнение оперативных вмешательств, направленных на реваскуляризацию миокарда, причём у ряда пациентов оказывается возможным выполнение только аортокоронарного шунтирования (АКШ). И само оперативное вмешательство на сердце и необходимое для этого искусственное кровообращение (ИК) ухудшает кровообращение в миокарде на фоне уже существующей ишемии, что ещё в большей степени снижает сократительную способность миокарда (ССМ) [5]. Снижение ССМ неизбежно ска-



зывается на кинетических (ударный и сердечный индекс – УИ и СИ, фракция выброса – ФВ), динамических (прессорные параметры, общее периферическое сопротивление – ОПСС) и энергетических (мощность сердечного выброса – МСВ, коэффициент добычи энергии – КДЭ и другие) показателях кровообращения в частности и общих энергетических (потребляемая тканями мощность – ПТМ, интегральный энергетический индекс – ИЭИ) показателях организма [7].

### **Цель работы**

Оценить влияние периоперационного восстановления сократительной способности миокарда  $\beta_1$ -адреномиметиками и комбинацией  $\beta_1$ -адреномиметиков с кальциевыми сенситизаторами на энергодинамику кровообращения у больных с острым коронарным синдромом при выполнении аортокоронарного шунтирования.

### **Материалы и методы**

Исследование проведено на базе отделений анестезиологии и интенсивной терапии ГУ «Институт сердца МЗ Украины». Обследовано 36 пациентов (группа 1, n = 18, группа 2, n = 18) с ОКС с исходной ФВ < 40 %, которым было выполнено АКШ. По демографическим и антропометрическим показателям группы пациентов были однородными. В обеих группах проведено АКШ по одинаковой методике одной и той же хирургической бригадой с выполнением одинакового анестезиологического пособия одним и тем же анестезиологом.

*Методика анестезии.* За 2 часа до перевода пациента в операционную вводился  $\beta_1$ -адреноблокатор метопролол 2,5-5 мг (достижение коронаролитического эффекта и профилактика фибрилляции); за 20 минут – 10 мг морфина и 20 мг сибазона. В предоперационной катетеризировались верхняя полая вена и лучевая артерия. В течение 30 минут до операции проводили инфузию кристаллоидов под контролем ЦВД со скоростью 10 мл/кг·час, затем – 5 мл/кг·час. Индукция в наркоз – тиопентал-натрия ( $1,7 \pm 0,4$  мг/кг) и фентанил ( $2,2 \pm 0,6$  мкг/кг). После тотальной миоплегии ардуаном ( $0,08 \pm 0,01$  мг/кг) интубировали трахею и начинали ИВЛ. Анестезия поддерживалась севофлюраном (1,5-2,5 об%) по полузакрытому контуру с газотоком 2,5-3,5 л/мин и фентанилом (3-5 мкг/кг·час). Перед канюляцией магистральных сосудов вводили 300 ЕД/кг гепарина для достижения активированного времени свёртывания крови не менее 460 с. ИК осуществлялось аппаратом «Terumo system 1» (Япония). Скорость перфузии при нормотермии составляла 2,4-2,7 л/мин·м<sup>2</sup>, при гипотермии – 1,8-2,4 л/мин·м<sup>2</sup>. Испаритель севофлюрана подключался к газовой линии АИК, скорость введения севофлюрана составляла 1,5-2,5 об %, газоток кислорода в лёгкие – 0,45-0,9 л/мин под РЕЕР 4 мм рт. ст. На выходе из перфузии больного согревали с минимальным градиентом температуры, по достижении температурой тела уровня 34-35 °С проводили электрическую дефибрилляцию энергией в 10 Дж и начинали инфузию добутамина, скорость которой контролировали по давлению в левом предсердии, стремясь поддерживать его в пределах 8-12 мм рт. ст. Для нормализации ОПСС использовали норадреналин в дозе 20-200 нг/кг·мин. Для достижения коронаролитического и системного вазодилатационного эффекта вводили нитроглицерин в дозе  $2,5 \pm 1,6$  мкг/кг·мин. Для профилактики фибрилляции желудочков вводили  $\beta_1$ -адреноблокатор метопролол в дозе  $5,0 \pm 1,4$  мг болюсно. В раннем послеоперационном периоде в течение определённого периода (длительность которого изучалась в сопоставлении с другими показателями) проводилась продлённая ИВЛ аппаратом «Maquet» (Германия). Кровообращение управлялось добутамином,

периферическими вазодилататорами, при необходимости – антиаритмическими препаратами. Инфузионной терапией добивались поддержания главных составляющих гомеостаза. Агрегатное состояние крови поддерживали гепарином с последующим переходом на антиагрегант клопидогрель.

Методика проведения анестезии и послеоперационной интенсивной терапии у пациентов группы 2 отличалась дополнительным введением кальциевого сенситизатора левосимендана по следующей схеме: до индукции в наркоз 10 мг/кг в течение 10 минут, потом со скоростью 0,1 мг/кг·мин в течение 8 часов.

*Измерялись следующие показатели.*

*Антропометрические:* – рост и масса тела пациента.

*Кинетические:* конечно-диастолический объём левого желудочка (КДО) и конечно-систолический объём левого желудочка (КСО) с помощью аппарата «Aplio XG SSA-770A» («Toshiba», Япония) с секторальными датчиками с частотой излучения 2,5-5,0 МГц, частота сердечных сокращений (ЧСС).

*Динамические:* артериальное давление (АД), центральное венозное давление (ЦВД).

*Гемические:* концентрация гемоглобина, насыщение гемоглобина артериальной ( $S_{aO_2}$ ) и венозной ( $S_{vO_2}$ ) крови кислородом, парциальное напряжение кислорода в артериальной ( $p_{aO_2}$ ) и венозной ( $p_{vO_2}$ ) крови кислородом с помощью анализатора «ABL800 Flex Series 835» («Radiometer», Дания).

*Биохимические:* уровень лактата.

*Рассчитывались следующие показатели.*

*Антропометрические:* площадь поверхности тела (ППТ) по формуле Дюбуа [8]:

$$S_b [м^2] = 0,007184 \cdot m [кг]^{0,425} \cdot h [см]^{0,725} \quad (1)$$

*Кинетические:* ударный объём (УО) как разность между КДО и КСО, конечно-диастолический индекс левого желудочка (КДИ), конечно-систолический индекс левого желудочка (КСИ), ударный индекс (УИ) как отношение соответствующих показателей к ППТ; ФВ как отношение УО к КДО; сердечный выброс (СВ) как произведение УО на ЧСС и сердечный индекс как отношение СВ к ППТ.

*Динамические:* эффективное АД (АДэ) по общепринятой приближённой формуле (сумма диастолического и трети пульсового АД), общее перфузионное давление системного кровообращения (ОПДСК) как разность между АДэ и ЦВД, ОПСС как частное от деления ОПДСК на СВ, удельное периферическое сопротивление (УПСС) как частное от деления ОПДСК на СИ.

*Гемические:* содержание кислорода в крови по модифицированной нами формуле [7]:

$$C_{O_2} [моль/мл] = K_H [моль/г] \cdot C_{Hb} [г/мл] \cdot S_{O_2} + K_B [моль/мл \cdot б] \cdot (1 - C_{Ht}) \cdot p_{O_2} [б], \quad (2)$$

где  $K_H = 5,98 \cdot 10^{-5}$  моль/г – константа Гюфнера, отражающая массу кислорода, связываемый 1 граммом гемоглобина,

$C_{Hb}$  – концентрация гемоглобина, г/мл,

$S_{O_2}$  – доля насыщенного кислородом гемоглобина,

$(1 - C_{Ht})$  – доля объёма крови, приходящегося на плазму,

$p_{O_2}$  – парциальное давление кислорода в плазме,

$K_B = 1,04 \cdot 10^{-11}$  моль/мл·б – константа Бунзена, отражающий массу растворяющегося кислорода в единице объёма плазмы при единичном парциальном давлении кисло-

рода в ней; рассчитывали также артериовенозную разницу в содержании кислорода ( $C_{(a-v)O_2}$ ); транспорт кислорода по формуле [7]:

$$T_{O_2} [\text{моль/с}] = Q_I [\text{см}^3/\text{с}] \cdot C_{aO_2} [\text{моль/см}^3], \quad (3)$$

потребление кислорода по формуле [7]:

$$V_{O_2} [\text{моль/с}] = Q_I [\text{см}^3/\text{с}] \cdot C_{(a-v)O_2} [\text{моль/см}^3], \quad (4)$$

где в обеих последних формулах  $Q_I$  – СИ.

*Энергетические:* МСВ и её индекс (ИМСВ как отношение МСВ к ППТ):

$$P_{QI} = \frac{P_{sc}^2}{\rho_{sc}} \quad (5)$$

где  $P_{QI}$  – ИМСВ,  $\rho_{sc}$  – ОПДСК,  $\rho_{sc}$  – УПСС;

Потребляемая тканями мощность и её индекс (ИПТМ) как произведение  $VO_2$  и потенциальной химической энергии кислорода (количество энергии, выделяемое при окислении глюкозы 1 молекул кислорода –  $4,8 \cdot 10^{12}$  эрг/моль); коэффициент добычи энергии как отношение ИМСВ к ИПТМ; кислородный резерв (КР) как отношение артериовенозной разницы в содержании кислорода к утроенной концентрации лактата [7]; интегральный энергетический индекс (ИЭИ) по разработанной нами формуле, равный произведению ИМСВ и КР.

Все показатели измеряли и рассчитывали на двух этапах: исходный (при поступлении) и перед переводом из отделения интенсивной терапии (ОИТ).

### Результаты

*Кинетические показатели* представлены в таблице 1, из которой видно, что практически все они проявили тенденцию к статистически значимому улучшению, которое, однако было более выраженным в группе 2. Тем не менее СИ в обеих группах в результате лечения повысился в равной степени и в обеих группах достоверно не различался.

**Таблица 1.** Кинетические показатели ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Группа	Этап	
		До операции	Перед переводом в ОИТ
КДИ, мл/м <sup>2</sup>	1	63,8±6,3	70,4±8,1†
	2	66,7±9,2	71,3±9,4
КСИ, мл/м <sup>2</sup>	1	39,6±2,3	35,4±2,6†
	2	41,8±5,7	32,1±4,1†‡
УИ, мл/м <sup>2</sup>	1	24,2±4,5	35,0±6,5†
	2	24,9±4,2	39,2±6,4†‡
ФВ, %	1	37,7±3,8	49,4±4,2†
	2	37,3±3,1	54,8±3,4†‡
СИ, л/мин·м <sup>2</sup>	1	1,93±0,37	2,71±0,58†
	2	2,04±0,39	3,06±0,57†

Здесь и далее: † –  $p < 0,05$  при сравнении показателей на этапах исследования в одной группе;

‡ –  $p < 0,05$  при сравнении показателей в двух группах.

**Таблица 2.** Динамические показатели ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Группа	Этап	
		До операции	Перед переводом в ОИТ
ОПДСК, мм рт. ст.	1	83,1±6,7	85,1±6,2
	2	82,0±6,3	80,9±5,7†
УПСС, $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{м}^2 \cdot \text{см}^{-5}$	1	3574±785	2638±680†
	2	3349±811	2210±569††

Динамические показатели отображены в таблице 2. ОПДСК на обоих этапах в группе не различалось, однако УПСС в группе 2 в результате лечения снизилось в достоверно большей степени, чем в группе 1.

Гемические показатели (таблица 3) на протяжении исследования в группах не различались, причём в обеих группах произошло достоверное снижение содержания кислорода в артериальной крови в связи с необходимостью гемодилюции для обеспечения ИК. Тем не менее, в обеих группах транспорт кислорода и его потребление тканями повысились благодаря росту СИ.

Энергетические показатели приведены в таблице 4. ИМСВ и ИПТМ в обеих группах в результате лечения достоверно повысились и в конце исследования достоверно между собой не различались. Незначительное, но достоверное повышение КДЭ произошло в группе 2, но перед переводом из ОИТ он не отличался от уровня группы 1. КР в группе 2 повысился в достоверно большей степени, чем в группе 1. То же самое можно сказать и об ИЭИ.

Средняя доза добутамина в послеоперационном периоде, необходимая для коррекции кровообращения, длительность ИК после согревания пациента и длительность послеоперационной ИВЛ показаны в таблице 5. Введение левосимендана позволило достоверно снизить дозу добутамина, увеличивающего потребность миокарда в энергии. С учётом снижения возможностей кровоснабжения миокарда при ОКС это является очень важным эффектом. Применение левосимендана привело также к достоверному уменьшению длительности ИК

**Таблица 3.** Гемические показатели ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Группа	Этап	
		До операции	Перед переводом в ОИТ
СНб, г/л	1	136,6±9,2	102,3±9,4†
	2	135,9±8,4	99,9±9,0†
CaO <sub>2</sub> , мкмоль/мл	1	8,22±0,47	7,56±0,38†
	2	8,33±0,51	7,58±0,29†
C(a-v)O <sub>2</sub> , мкмоль/мл	1	2,25±0,26	2,25±0,49
	2	2,44±0,26	2,08±0,32†
TO <sub>2</sub> , мкмоль/с · м <sup>2</sup>	1	264±52	341±72†
	2	284±29	387±77†
VO <sub>2</sub> , мкмоль/с · м <sup>2</sup>		71,5±11,5	98,5±18,7†
		82,5±16,1	104,7±18,3†

**Таблица 4.** Энергетические показатели ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Группа	Этап	
		До операции	Перед переводом в ОИТ
ИМСВ, мВт/м <sup>2</sup>	1	357±78	512±123†
	2	372±78	548±99†
ИПТМ, Вт/м <sup>2</sup>	1	34,3±5,5	47,3±9,0†
	2	39,6±7,7	50,2±8,8†
КДЭ, %	1	1,04±0,14	1,11±0,29
	2	0,95±0,13	1,10±0,19†
КР, %	1	39,3±11,5	63,6±9,8†
	2	36,7±11,5	76,8±11,5††
ИЭИ, мВт/м <sup>2</sup>	1	144±64	332±115†
	2	137±53	424±105††

**Таблица 5.** Доза добутамина, длительность ИК и длительность послеоперационной ИВЛ, ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Группа	$M \pm \sigma$
Добутамин, мкг/кг · мин	1	5,8±1,1
	2	3,7±1,3†
Длительность ИК, мин	1	24,7±2,4
	2	13,8±1,4†
Длительность ИВЛ, мин	1	275,4±25,7
	2	109,4±16,0†

после согревания и послеоперационной ИВЛ. При этом Длительность ИК и ИВЛ после операции не проявили существенной зависимости от исходных кинетических и динамических показателей, тогда как от энергетических показателей зависимость была выраженной. Коэффициент корреляции длительности ИК и ИЭИ в группе 1 составил  $-0,80 \pm 0,08$ , в группе 2 –  $-0,71 \pm 0,12$ , длительности ИВЛ и ИЭИ соответственно  $-0,89 \pm 0,05$  и  $-0,73 \pm 0,11$ .

### Обсуждение

По результатам нашего исследования можно заключить, что кальциевый сенситизатор левосимендан, повышая ССМ без увеличения потребности миокарда в энергии (а значит, и в кислороде) способствует более эффективному улучшению кинетических показателей – прежде всего КСИ, УИ и ФВ. Хотя существенных различий в СИ между группами обследованных пациентов и не зафиксировано, не вызывает сомнений то, что компенсация у пациентов группы 1 достигалась с большим напряжением (за счёт ЧСС и ОПСС). Гемические показатели в обеих группах не различались, их изменения были обусловлены, в первую очередь, вынужденным снижением кислородной ёмкости крови, однако несмотря на это транспорт кислорода удалось повысить за счёт роста СИ. Однако анализ энергетических показателей кровообращения приводит к выводу, что поддержание СИ и транспорта кислорода в группе 1 достигалось с меньшим коэффициентом

действия, о чём свидетельствуют прежде всего уровни КР и ИЭИ, отражающие энергетические резервы системы кровообращения. Это даёт нам возможность утверждать, что кинетических и динамических показателей для оценки состояния кровообращения недостаточно и необходимо учитывать энергетическую составляющую гемодинамики.

### **Выводы**

1. Традиционные кинетические и динамические показатели кровообращения не полностью отражают состояние системы кровообращения при сердечной недостаточности, вызванной острым коронарным синдромом.
2. Расчёт в периоперационном периоде энергетических показателей системы кровообращения пациентов с ОКС, которым выполняется АКШ, позволяет прогнозировать течение послеоперационного периода, в частности необходимую для коррекции гемодинамики дозу  $\beta_1$ -адреномиметиков, длительность искусственного кровообращения после согревания организма и продолжительность послеоперационной ИВЛ.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Цілі сталого розвитку: Україна. Національна доповідь. Міністерство економічного розвитку і торгівлі України. Квітень, 2016. С. 24-31.
2. J.J. McMurray et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *Eur. Heart J.* 33 (14) (2012) 1787–1847.
3. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research / M. Gheorghide [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol.112 (25). – P.3958–3968.
4. Management of cardiogenic shock / H. Thiele [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol.36 (20). – P.1223–1230.
5. ACC/AHA Guidelines for coronary artery bypass graft surgery / K.A. Eagle [et al.] // *JACC*. – 2004. – Vol. 44. – P. 213-310.
6. London M.J., Mittnacht A.J., Kaplan J.A. Anesthesia for myocardial revascularisation // Kaplan's Cardiac Anesthesia, ed by Kaplan J.A., Reich D.L., Lake C.L., Konstadt S.N., 5th edition // Philadelphia, Saunders Elsevier. – 2006. – p. 585-644.
7. Михневич К.Г. Некоторые вопросы гидродинамики и энергетики циркуляторного и гемического звеньев системы транспорта кислорода (часть 3) / К.Г. Михневич // *Медицина неотложных состояний*. – 2018. – №6(93). – С. 28-34.
8. D. DuBois, E.F. DuBois. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known / D. DuBois, E.F. DuBois // *Arch Intern Med*. – 1916. – Vol.17. – P.863–71.

### **REFERENCES**

1. Tsili staloho rozvytku: Ukrayina. Natsional'na dopovid'. Ministerstvo ekonomichnoho rozvytku i torhivli Ukrainy. April, 2016. pp. 24-31.
2. McMurray, J.J. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *Eur. Heart J.*, 2012, vol.33 (14), pp.1787–1847.
3. Gheorghide, M. et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation*, 2005, vol.112 (25), pp.3958–3968.
4. Thiele, H. et al. Management of cardiogenic shock. *Eur. Heart J.*, 2015, vol.36 (20), pp.1223–1230.

5. Eagle, K.A. et al. ACC/AHA Guidelines for coronary artery bypass graft surgery. *JACC*, 2004, vol. 44, pp. 213-310.
6. London, M.J., Mittnacht A.J., Kaplan J.A. Anesthesia for myocardial revascularisation. *Kaplan's Cardiac Anesthesia*, ed by Kaplan J.A., Reich D.L., Lake C.L., Konstadt S.N., 5th edition. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006, p. 585-644.
7. Mikhnevich, K.G. Nekotoryye voprosy gidrodinamiki i energetiki tsirkulyatornogo i gemicheskogo zven'yev sistemy transporta kisloroda (chast' 3) *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*, 2018, volN№6(93), pp. 28-34.
8. DuBois, D., DuBois, E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*, 1916, vol.17, pp.863-71.

*Надійшла до редакції 21.08.2019*  
*Рецензент канд. мед. наук, доц. І. Л. Басенко,*  
*дата рецензії 30.08.2019*

## **ЗМІНИ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ НА ФОНІ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ОБЛІТЕРУЮЧИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ СУДИН НИЖНІХ КІНЦІВОК**

**Твердовський І.В.**

*Одеський національний медичний університет  
Валіховський провулок, 2, Одеса, Одеська область, Україна, 65082*

УДК 616.13 – 004.6 – 002.18 – 06:616.151.5] – 089 – 07 – 084  
DOI 10.31379/2411.2616.14.2.8

### **ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

**Твердовский И.В.**

Было оценено исходное состояние системы гемостаза у 90 больных проходивших лечение по поводу облитерирующего атеросклероза нижних конечностей в Одесской областной клинической больнице и МД «Одрекс». Всем больным было проведено оперативное вмешательство в объеме бедренно-подколенного шунтирования аутовеной. Добавление больного с ОА в ту или иную группу происходило случайным образом. Больные обеих групп были обследованы одинаковым образом, получали одну и ту же схему интенсивной терапии, показания к оперативному вмешательству выставлялись на основании одних критериев. Больные контрольной (1-й) группы (45 пациентов) получали обезболивание в течение оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде на основе эпидурального введения бупивакаина, также в их схему лечения входил эноксапарин 0,4 мл (40000 анти-Ха МЕ) 2 раза в сутки подкожно в передне-боковую поверхность брюшной стенки с первых послеоперационных суток и пентоксифиллин в / в капельно 200 мг два раза в сутки в течение 7 суток. Больные исследуемой (2-й) группы (45 пациентов) получали обезболивание в течение оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде на основе эпидурального введения бупивакаина, также в их схему лечения входил ривароксабан 15 мг 2 раза в сутки на с первых послеоперационных суток и пентоксифиллин в / в капельно 200 мг два раза в сутки в течение 7 суток.

Динамику состояния системы гемостаза у обеих группы больных ОА было оценено с помощью НПТЕГ в первые сутки до оперативного вмешательства и на 3, 5 и 7 послеоперационные сутки.

**Результаты.** До оперативного вмешательства и начала лечения у больных ОА на фоне активации сосудисто – тромбоцитарного звена гемостаза отмечается существенная структурная и хронометрическая гиперкоагуляция с активизацией тромбиновой активности и угнетением фибринолитической активности крови. На фоне лечения в 1-й группе агрегация тромбоцитов имеет тенденцию к нормализации и достоверные различия по сравнению с показателями до начала лечения в 1-й группе, сосудисто-тромбоцитарная и фибринолитическая системы не достигли до 7 суток нормальных величин, но продемонстрировали значительную тенденцию к снижению степени проявлений их нарушений. На фоне лечения 2-й группы наблюдались достоверные



изменения в сторону нормализации во всех составляющих системы гемостаза по методике НПТЕГ. Состояние коагуляционного звена системы гемостаза у больных ОА на 7 сутки терапии достоверно не отличается от показателей нормы, возможно отметить достоверные сдвиги в сторону гипокоагуляции в пределах нормы. Фибринолитическая система на 7 сутки лечения статистически не отличается от показателей нормы, имеет достоверную положительную динамику по сравнению с 1 сутками. Во второй группе выявлено статистически достоверную нормализацию всех показателей, характеризующих гемокоагуляционный потенциал крови КТА, ЧЗК, ИКД, ИПС, МА и показатели АО, R (t1) и ИКК, характеризующих агрегационную способность тромбоцитов, а также показателя, который отвечает за изменения фибринолитической системы крови.

**Ключевые слова:** облитерирующий атеросклероз, тромбообразование, гемостаз.

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

DOI 10.31379/2411.2616.14.2.8

## **HEMOSTATIC SYSTEM CHANGES AGAINST THE BACKGROUND OF THE DIFFERENT TREATMENT REGIMENS IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS OF LOWER EXTREMITIES**

**Tverdovsky I.V.**

**Relevance.** About 2-3% of the population and about 35-50% of people over 65 years suffer from obliterating atherosclerosis of the main arteries of the lower extremities. There are many known factors that potentiate atherosclerosis. Some of them are referred to as leading, such as hyperlipoproteinemia or hypertension, others to concomitant contributing to the defeat of the arteries. According to J.S.A. Fuchs include hypertension, hypercholesterolemia and smoking as major risk factors for atherosclerosis. They are less affected by obesity, diabetes, hypertriglyceridemia, sedentary lifestyle, stress

**Objective of the study.** The purpose of this study is to evaluate the functional status of the vascular – platelet, coagulation and fibrinolysis of the hemostasis system and their disorders using low – frequency piezoelectric thromboelastography (LPTEG) 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 90 patients undergoing treatment for obliterating atherosclerosis of the lower extremities in the Odessa Regional Clinical Hospital and MD Odreks. All patients underwent surgery in the amount of femoral-popliteal autologous bypass grafting. Adding a patient with OA to a particular group occurred randomly. Patients of both groups were examined in the same way, received the same intensive care regimen, indications for surgical intervention were set on the basis of the same criteria. Patients in the control (1st) group (45 patients) received analgesia during surgery and in the postoperative period based on epidural administration of bupivacaine, and their treatment regimen included enoxaparin 0.4 ml (40,000 anti-XA ME) 2 times a day subcutaneously into the anterolateral surface of the abdominal wall from the first postoperative day and pentoxifylline in / drip 200 mg twice a day for 7 days. Patients of the studied (2nd) group (45 patients) received analgesia during surgery and in the postoperative period on the basis of epidural administration of bupivacaine, also rivaroxaban 15 mg 2 times a day orally on the first postoperative

day and pentoxifylline in / drip 200 mg twice a day for 7 days was included in their treatment regimen.

The dynamics of the state of the hemostatic system in both groups of patients with OA was evaluated using LPTEG in the first day before surgery and on the 3rd, 5th and 7th postoperative days.

**Results.** Before surgery and the start of treatment in patients with OA, against the background of activation of the vascular – platelet link of hemostasis, significant structural and chronometric hypercoagulation with increased thrombin generation and depression of blood fibrinolytic activity are noted. Against the background of treatment in the 1st group, platelet aggregation tends to normalize and there are significant differences compared with the indicators before treatment in the 1st group, the vascular-platelet and fibrinolytic systems did not reach normal values before 7 days, but showed a significant downward trend the degree of manifestation of their violations. Against the background of treatment of the 2nd group, significant changes were observed towards normalization in all components of the hemostatic system according to the LPTEG technique. The state of the coagulation unit of the hemostasis system in patients with OA on the 7th day of therapy does not significantly differ from the norm, it is possible to note significant shifts towards hypocoagulation within the normal range. The fibrinolytic system on the 7th day of treatment does not statistically differ from normal indicators, it has significant positive dynamics compared to 1 day. The second group revealed a statistically significant normalization of all indicators characterizing the blood coagulation potential of the blood and the aggregation ability of platelets, as well as the indicator that is responsible for changes in the fibrinolytic blood system.

**Key words:** obliterating atherosclerosis, thrombus formation, hemostasis.

На облітеруючий атеросклероз магістральних артерій нижніх кінцівок страждає близько 2-3% населення і приблизно 35-50% людей віком старше 65 років. [3] Факторів, що потенціюють атеросклероз, відомо багато. Одні з них прийнято відносити до провідних, наприклад гіперліпопротеїнемією або гіпертензією, інші до супутніх які сприяють ураженню артерій. За даними J.S.A. Fuchs до основних факторів ризику розвитку атеросклерозу відносяться артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія і куріння. У меншій мірі впливають ожиріння, цукровий діабет, гіпертригліцеридемія, сидячий спосіб життя, стрес. [5]

Поруч з цим, безліч дослідників підкреслює полі факторність процесу атерогенезу, що включає шкідливу дію гемодинамічних факторів на артеріальну стінку, вазоактивних речовин, ендо- та екзогенних хімічних сполук, дисліпопротеїнемії атерогенного характеру, інших порушень обміну речовин, інфекцій. При цьому особлива увага приділяється ролі ранніх метаболічних порушень будови артеріальної стінки і значенню окислення ліпопротеїдів в ній. [2]

Зв'язок підвищеного рівня ряду факторів системи гемостазу з розвитком атеросклерозу і таких його ускладнень, як інсульт та інфаркт міокарда продемонстрована в ряді епідеміологічних досліджень. При гіперліпідемії, крім збільшення активності тромбоцитів, спостерігається зниження антитромбогенної (антиагрегаційної, антикоагулянтної, фібринолітичної) активності стінки судин, підвищення рівня фактора VII, фібриногену, фактора Віллебранда і інгібітора активатора плазміногену. Збільшення в крові концентрації фактора Віллебранда є маркером пошкодження і дисфункції ендотелію, його підвищення асоціюється з ризиком судинних ускладнень у пацієнтів з порушеннями ліпідного обміну. [4]

Пошкодження атеросклеротичної бляшки є головною ланкою подальшого тромбогенезу. Багата ліпідами бляшка містить тканинний фактор, який локально ініціює активацію системи згортання. [1]

**Мета дослідження.** Метою даного дослідження є оцінка функціонального стану судинно — тромбоцитарної, коагуляційної ланки і фібринолізу системи гемостазу та їх розладів за допомогою низькочастотної п'єзоелектричної тромбеластографії (НПТЕГ) у хворих на облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок на фоні лікування.

**Матеріали і методи.** Клінічний матеріал для дослідження представлений 90 пацієнтами, які пройшли курс лікування з приводу облітеруючого атеросклерозу (ОА) в період з 2017 по 2019 рр. на базі відділень хірургії та інтенсивної терапії Одеської обласної клінічної лікарні та МД «Одрекс». Критеріями включення до дослідження були: наявність у пацієнта облітеруючого атеросклерозу (ОА) ІІ та ІІІ стадії, верифікованого за допомогою комп'ютерної ангіографії або доплерографії, стенозу стегнового, підколінного або гомінкого сегменту, вік – 18 років і більше, відсутність факторів, позначених у складі критеріїв виключення, інформована письмово оформлена згода пацієнта на участь у дослідженні. Критеріями виключення з дослідження стали: відмова пацієнта від участі у дослідженні, відмова пацієнта від компонентів терапії: переливання компонентів крові (з релігійних причин), епідуральної анестезії та аналгезії (боязнь ускладнень пункції епідурального простору), наявність відносних або абсолютних протипоказань до катетеризації епідурального простору, наявність алергічних реакцій на лідокаїн або бупівакаїн, некомпенсовані хронічні захворювання або захворювання які мають вплив на систему гемостазу. Оцінка системи гемостазу проводилась за допомогою НПТЕГ. Збір крові для дослідження виконувався 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 згустку крові і його лізису.

Усім хворим було проведено оперативне втручання в обсязі стегново-підколінного шунтування ауто веною. Додавання хворого з ОА в ту чи іншу групу відбувалося випадковим чином, кожен новий пацієнт, що надійшов з ОА додавався почергово в 1-у або 2-у групу. Хворі обох груп були обстежені однаковим чином, отримували одну й ту ж схему інтенсивної терапії, показання до оперативного втручання виставлялися на підставі одних критеріїв. Хворі контрольної (1-ї) групи (45 пацієнтів) отримували знеболювання протягом оперативного втручання та в післяопераційному періоді на основі епідурального введення бупівакаїну, також в їх схему лікування входив еноксапарин 0,4 мл (40 000 анти-Ха МО) 2 рази на добу підшкірно в передньобічну поверхню черевної стінки з першої післяопераційної доби та пентоксифілін в/в крапельно 200 мг два рази на добу протягом 7 діб. Хворі досліджуваної (2-ї) групи (45 пацієнтів) отримували знеболювання протягом оперативного втручання та в післяопераційному періоді на основі епідурального введення бупівакаїну, також в їх схему лікування входив ривароксбан 15 мг всередину 2 рази на добу перорально з першої післяопераційної доби та пентоксифілін в/в крапельно 200 мг два рази на добу протягом 7 діб.

Динаміку стану системи гемостазу у обох груп хворих ОА було оцінено за допомогою НПТЕГ на першу добу до оперативного втручання, та на 3, 5 та 7 післяпе-

раційну добу. Лікування ОА включало в себе гастропротекторну, спазмолітину, реологічно активну, антиоксидантну, метаболічну та інфузійну терапію.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У хворих на ОА на фоні збільшення показників судинно – тромбоцитарної ланки гемостазу відмічається значна структурна і хронометрична гіперкоагуляція із збільшенням тромбінової активності та пригнічення фібринолізу.

Після операції за даними НПТЕГ (таблиця № 1) у першій групі встановлено зміни показників у бік гіперкоагуляції: у хворих на ОА на фоні активації судинно – тромбоцитарної ланки гемостазу відмічається численна структурна (збільшення МА) і хронометрична (скорочення ІКК, ІКД, КТА та ЧЗК) гіперкоагуляція зі збільшенням тромбінової активності (А0, R(t<sub>1</sub>), ІКК) та пригнічення фібринолізу (ІРЛЗ).

Зареєстрована амплітуда показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) 145,41±3,23 відн. од.(в 1-й групі), порівнюючи з нормою 84,3±10,91 відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час А0 435,49±26,88 відн. од.(в 1-й групі), норма 222,25±15,33 відн. од., час контактної фази коагуляції R(t<sub>1</sub>) 1,36±0,34 хвилин (в 1-й групі) – норма 2,36±0,34, вищезначене вказує на пришвидшення спонтанної агрегації тромбоцитів. Було відзначено збільшення амплітудних і вкорочення часових показників гемокоагуляції. При порівнянні показників із групою здорових добровольців отримане наступне: посилення показника константи тромбінової активності (КТА) на 104% у першій групі, пришвидшення часу згортання крові ЧЗК(t<sub>3</sub>) на 47,26% у першій групі, збільшення індексу коагуляційного драйву ІКД на 97,3% у першій групі, збільшення максимальної щільності згустку МА на 74,03% у першій групі, пришвидшення інтенсивності ретракції та лізису згустку (ІРЛЗ) на 47,29% у першій. У другій групі до початку лікування спостерігались подібні зміни у порівнянні з групою здорових добровольців. Так показник А0 збільшився на 88,81%, показник R(t<sub>1</sub>) пришвидшився на 40,38%, показник КТА збільшився на 97,89% у порівнянні з показником норми. Показник МА у другій групі збільшився на 57,16% у порівнянні з показником здорових добровольців (825,81±51,87 від.од. проти 525,45±60,50). Також у другій групі спостерігалось пригнічення системи фібринолізу, збільшення ІРЛЗ на 39,33% у порівнянні з показником норми.

**Таблиця № 1.** Стан системи гемостазу у хворих на ОА до початку лікування (М ± m)

№ п/п	Показник	Здорові добровольці	1 група	2 група
1	А0	222,25±15,33	435,49±26,88*	419,65±23,12*
2	R(t <sub>1</sub> )	2,36±0,34	1,36±0,34*	1,48±0,11*
3	ІКК	84,3±10,91	145,41±3,23*	139,74±3,03*
4	КТА	15,22±3,46	31,13±0,54*	30,12±0,51*
5	ЧЗК(t <sub>3</sub> )	8,42±1,68	4,44±0,39*	5,02±0,29*
6	ІКД	21,15±3,70	41,73±1,29*	37,59±0,93*
7	ІПЗ	14,45±1,4	31,47±0,87*	28,43±0,25*
8	МА	525,45±60,50	914,49±61,13*	825,81±51,87*
9	ІРЛЗ	16,45±1,40	8,67±0,66*	9,98±0,59*

*Примітка:* розбіжності достовірні порівнюючи з групою здорових добровольців, \* – p < 0,05;

На третю добу після оперативного втручання в обох групах ми відмічали статистично достовірні ( $p < 0,05$ ) зміни в сторону гіперкоагуляції з помірною динамікою показників в бік нормалізації. Так про збереження активації тромбоцитарного компонента гемостазу свідчило збільшення ступеня показників А0 на 88,81% у 1-й групі та 46,42% у 2-й групі;  $R(t_1)$  на 37,28% у 1-й групі та 10,16% у 2-й групі, також було відмічено зміни ІКК на 65,76% 1-й групі та 18,23% у 2-й групі у порівнянні з показниками здорових добровольців.

Визначено статистично достовірні відмінності від показників норми НПТЕГ, (таблиця № 2) а саме А0,  $R(t_1)$  та ІКК, що характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, зареєстрована амплітуда показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК)  $139,74 \pm 3,03$  відн. од. в 1 групі та  $119,23 \pm 1,78$  відн. од. в 2 групі, норма  $84,3 \pm 10,91$  відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час А0  $419,65 \pm 23,12$  відн. од. в 1 групі та  $325,44 \pm 22,34$  відн. од. в 2 групі, норма  $222,25 \pm 15,33$  відн. од., час контактної фази коагуляції  $R(t_1)$   $1,48 \pm 0,11$  хвилин в 1 групі та  $2,03 \pm 0,18$  хвилин в 2 групі, норма  $2,36 \pm 0,34$ , все це вказує на достовірне посилення спонтанної агрегації тромбоцитів. Відзначене збільшення амплітудних і укорочення часових констант гемокоагуляції. При порівнянні результатів із групою здорових добровольців отримані наступні дані: збільшення показника константи тромбінової активності (КТА) на 97,89% у 1-й групі та на 80,74% у 2-й групі, зменшення часу згортання крові ЧЗК( $t_3$ ) на 40,38% у 1-й групі та на 21,73% у 2-й групі, збільшення індексу коагуляційного драйву (ІКД) на 77,73% 1-й групі та на 54,04% у 2-й групі, збільшення максимальної щільності згустку МА на 57,16% у 1-й групі та на 33,1% у 2-й групі. Характер змін свідчить про гіперкоагуляцію за рахунок підвищення активності і судинно-тромбоцитарної і прокоагулянтної ланки гемостазу, а також відхилення від норми показника, що характеризує фібринолітичну активність (ІРЛЗ) пригнічення показника на 39,33% у 1-й групі та на 33,09% у 2-й групі у порівнянні з показниками здорових добровольців.

Із представлених даних видно, що у хворих 1-ї групи на фоні активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу відзначається більш виражена структурна і хронометрична гіперкоагуляція зі збільшенням тромбінової активності та при-

**Таблиця № 2.** Стан системи гемостазу у хворих на ОА на 3 добу після оперативного втручання ( $M \pm m$ )

№ п/п	Показник	Здорові добровольці	1 група	2 група
1	А0	$222,25 \pm 15,33$	$419,65 \pm 23,12^*$	$325,44 \pm 22,34^*$
2	$R(t_1)$	$2,36 \pm 0,34$	$1,48 \pm 0,11^*$	$2,03 \pm 0,18^*$
3	ІКК	$84,3 \pm 10,91$	$139,74 \pm 3,03^*$	$119,23 \pm 1,78^*$
4	КТА	$15,22 \pm 3,46$	$30,12 \pm 0,51^* \times$	$27,51 \pm 0,53^*$
5	ЧЗК( $t_3$ )	$8,42 \pm 1,68$	$5,02 \pm 0,29^*$	$6,59 \pm 0,31^*$
6	ІКД	$21,15 \pm 3,70$	$37,59 \pm 0,93^* \times$	$32,58 \pm 1,21^*$
7	ІПЗ	$14,45 \pm 1,4$	$28,43 \pm 0,25^* \times$	$22,81 \pm 0,49^*$
8	МА	$525,45 \pm 60,50$	$825,81 \pm 51,87^*$	$699,67 \pm 39,58^*$
9	ІРЛЗ	$16,45 \pm 1,40$	$9,98 \pm 0,59^*$	$11,02 \pm 0,44^*$

Примітка: розбіжності достовірні порівнюючи з групою здорових добровольців, \* –  $p < 0,05$ .

**Таблиця № 3.** Стан системи гемостазу у хворих на ОА на 5 добу після оперативного втручання (M ± m)

№ п/п	Показник	Здорові добровольці	1 група	2 група
1	A0	222,25±15,33	402,51±19,51*	259,49±19,87 *
2	R(t <sub>1</sub> )	2,36±0,34	2,02±0,17*	2,12±0,18*
3	ІКК	84,3±10,91	127,84±1,96*	99,67± 2,02*
4	КТА	15,22±3,46	26,49±1,36*	16,31± 0,50*
5	ЧЗК(t <sub>3</sub> )	8,42±1,68	6,04±0,43*	8,08±0,23 *
6	ІКД	21,15±3,70	32,44±0,84*	22,41± 1,02*
7	ІПЗ	14,45±1,4	21,54±0,48*	15,45± 0,51*
8	МА	525,45±60,50	759,47±39,34*	576,48± 22,71*
9	ІРЛЗ	16,45±1,40	12,22±0,56*	15,44± 0,37*

Примітка: розбіжності достовірні порівнюючи з групою здорових добровольців, \* – p < 0,05;

гнічення фібринолізу у порівнянні з 2-ю групою. Ці зміни у системі гемостазу свідчать про збереження гіперкоагуляції, гіперагрегації з спрямованістю обох груп у бік нормокоагуляції, які більш значні в другій групі, що на нашу думку пов'язано з використанням у пацієнтів другої групи ривароксабану, як компоненту лікування.

На 5 добу за даними (таблиця № 3) у першій групі виявлено статистично достовірні зміни показників від показників здорових добровольців. У другій групі ці показники майже не відрізняються від показників норми, що свідчить про більш суттєві зміни у бік нормалізації у пацієнтів другої групи.

Зареєстроване значення показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) 127,84±1,96 відн. од.(1-ша група), норма – 84,3±10,91 відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час А0 402,51±19,51 відн. од.(1-ша група), норма – 222,25±15,33 відн. од., час контактної фази коагуляції R(t<sub>1</sub>) 2,02±0,17 хвилин (1-ша група), норма – 2,36±0,34, вищезначені зміни вказують на збереження гіперагрегації на фоні тенденції у бік нормалізації у хворих першої групи. Було також відзначено збереження змін амплітудних і часових констант гемокоагуляції. При порівнянні результатів із групою здорових зареєстроване наступне: показник константи тромбінової активності (КТА) був більший на 74,04% у першій групі, зниження часу згортання крові ЧЗК(t<sub>3</sub>) змінився на 28,02% у першій групі, індекс коагуляційного драйву ІКД на 53,38% у першій групі, максимальна щільності згустку МА на 44,53% у першій групі, інтенсивність ретракції та лізису згустку (ІРЛЗ) на 25,71% у першій.

У другій групі виявлено статистично достовірні зміни у бік нормалізації показників зі збереженням помірної гіперкоагуляції: Показники, які визначають гемокоагуляційний потенціал крові КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, Т та показники А0, R(t<sub>1</sub>) та ІКК, які визначають агрегаційну здатність тромбоцитів, а також показника, що характеризує зміни фібринолітичної ланки гемостазу. Зареєстрована амплітуда показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) 99,67± 2,02 відн. од.(2-га група), норма – 84,3±10,91 відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час А0 259,49±19,87 відн. од.( 2-га група), норма – 222,25±15,33 відн. од., час контактної фази коагуляції R(t<sub>1</sub>) 2,12±0,18 хвилин (2-га група), нор-

ма –  $2,36 \pm 0,34$ , що характеризує достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення спонтанної агрегації тромбоцитів. Також відмічається збереження підвищення амплітудних і скорочення часових констант гемокоагуляції. Порівнюючи результати із групою здорових добровольців отримані наступні показники: посилення КТА на 7,16% у другій групі хворих, підвищення часу згортання крові ЧЗК( $t_3$ ) на 4,03%, збільшення показника ІКД на 5,95% та підвищення МА на 9,71%. Вище означені зміни свідчать, що у хворих другої групи відмічається виражена тенденція в бік нормалізації всіх показників системи гемостазу за збереженням незначної гіпекоагуляції, гіперагрегації та пригнічення фібринолізу.

На 7 добу за даними НПТЕГ (таблиця № 4) у першій групі виявлено статистично достовірні відмінності від нормальних показників у сторону збереження помірної гіперкоагуляції із збереженим пригніченням фібринолізу. У пацієнтів другої групи відмічається нормалізація всіх показників системи гемостазу.

Зареєстрована амплітуда показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК)  $114,74 \pm 1,78$  відн. од. (1-ша група), норма  $84,3 \pm 10,91$  відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час А0  $365,46 \pm 19,65$  відн. од. (1-ша група), норма  $222,25 \pm 15,33$  відн. од., час контактної фази коагуляції R( $t_1$ )  $2,19 \pm 0,08$  хвилин (1-ша група), норма  $2,36 \pm 0,34$ , все це показує збереження активації спонтанної агрегації тромбоцитів. Також відзначене збереження підвищення амплітудних і скорочення часових констант гемокоагуляції хворих першої групи у порівнянні з групою здорових добровольців. Порівнюючи результатів із групою здорових отримані наступні дані: збільшення показника константи тромбінової активності (КТА) на 9,59% у першій групі, скорочення часу згортання крові ЧЗК( $t_3$ ) на 4,51% у першій групі, збільшення індексу коагуляційного драйву ІКД на 3,26% у першій групі, збільшення максимальної щільності згустку МА на 15,2% у першій групі, активація інтенсивності ретракції та лізису згустку (ІРЛЗ) на 20,18% у першій.

У другій групі виявлено статистично достовірну ( $p < 0,05$ ) нормалізацію всіх показників НПТЕГ: КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, А0, R( $t_1$ ) та ІКК, а також показника, що характеризує фібринолітичну ланку системи гемостазу. Зареєстрована амплітуда показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК)  $84,41 \pm 1,61$  відн. од. (2-

**Таблиця № 4.** Стан системи гемостазу у хворих на ОА на 7 добу після оперативного втручання (М  $\pm$  m)

№ п/п	Показник	Здорові добровольці	1 група	2 група
1	А0	222,25 $\pm$ 15,33	365,46 $\pm$ 19,65*	220,43 $\pm$ 15,61*
2	R( $t_1$ )	2,36 $\pm$ 0,34	2,19 $\pm$ 0,08*	2,37 $\pm$ 0,15*
3	ІКК	84,3 $\pm$ 10,91	114,74 $\pm$ 1,78*	84,41 $\pm$ 1,61*
4	КТА	15,22 $\pm$ 3,46	16,68 $\pm$ 0,41*	15,16 $\pm$ 0,56*
5	ЧЗК( $t_3$ )	8,42 $\pm$ 1,68	8,04 $\pm$ 0,31*	8,49 $\pm$ 0,18*
6	ІКД	21,15 $\pm$ 3,70	21,84 $\pm$ 0,58*	20,48 $\pm$ 0,87*
7	ІПЗ	14,45 $\pm$ 1,4	14,74 $\pm$ 0,67*	14,21 $\pm$ 0,47*
8	МА	525,45 $\pm$ 60,50	605,36 $\pm$ 29,47*	529,49 $\pm$ 31,65*
9	ІРЛЗ	16,45 $\pm$ 1,40	13,13 $\pm$ 0,63*	16,39 $\pm$ 0,36*

*Примітка:* розбіжності достовірні порівнюючи з групою здорових добровольців, \* –  $p < 0,05$ ;

га група), норма  $84,3 \pm 10,91$  відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час А0  $220,43 \pm 15,61$  відн. од. (2-га група), норма  $222,25 \pm 15,33$  відн. од., час контактної фази коагуляції  $R(t_1)$   $2,37 \pm 0,15$  хвилин (2-га група), норма  $2,36 \pm 0,34$ , все це вказує на достовірну нормалізацію цих показників. Також відмічається нормалізація амплітудних і часових показників гемокоагуляції. Характер тромбоеластограми в другій групі свідчить про нормалізацію показників всіх ланок системи гемостазу на тлі лікування на 7-му добу після оперативного втручання.

#### Висновки.

До оперативного втручання та початку лікування у хворих на ОА на фоні активізації судинно – тромбоцитарного компонента гемостазу відмічається значна структурна і хронометрична гіперкоагуляція зі збільшенням тромбінової активності та пригнічення фібринолітичної ланки гемостазу.

На фоні лікування у 1-й групі складі епідурального введення бупівакаїну, еноксапарину 0,4 мл (40 000 анти-Ха МО) 2 рази на добу з першої післяопераційної доби та пентоксифілін в/в крапельно 200 мг два рази на добу спостерігались достовірні зміни у бік нормалізації у всіх складових системи гемостазу за методикою НПТЕГ ( $p < 0,001$ ). Фібринолітична система у 1-й групі пригнічена на 7 добу лікування ( $p < 0,001$ ) порівняно з нормою, але має позитивну динаміку у порівнянні з 1 добою ( $p < 0,001$ ). Агрегація тромбоцитів посилена у порівнянні з нормою ( $p < 0,001$ ) і має достовірні ( $p < 0,001$ ) відмінності у порівнянні з показниками до початку лікування 1-й групі. Інтенсивна терапія 1-й групі на фоні системного патологічного процесу призвела до часткової нормалізації показників коагуляційної ланки системи гемостазу у хворих на ОА. Судинно-тромбоцитарна і фібринолітична системи не досягли за 7 діб нормальних величин, але продемонстрували значну тенденцію до зниження ступеню проявів їх порушень ( $p < 0,001$ ).

На фоні лікування 2-ї групи у складі епідурального введення бупівакаїну, ривароксабану 15 мг 2 рази на добу перорально з першої післяопераційної доби та пентоксифілін в/в крапельно 200 мг два рази на добу спостерігались достовірні зміни у бік нормалізації у всіх складових системи гемостазу за методикою НПТЕГ ( $p < 0,001$ ). Стан коагуляційної ланки системи гемостазу у хворих на ОА на 7 добу терапії достовірно не відрізняється від показників норми, можливо відмітити достовірні зрушення до гіпокоагуляції у межах норми. ( $p < 0,05$ ). Фібринолітична система на 7 добу лікування статистично не відрізняється від показників норми, має достовірну позитивну динаміку у порівнянні з 1 добою ( $p < 0,001$ ). Агрегація тромбоцитів теж статистично не відрізняється від показників норми і має достовірні відмінності у порівнянні з показниками 5 та 1 доби ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ).

У другій групі виявлено статистично достовірну ( $p < 0,05$ ) нормалізацію всіх показників, які характеризують систему гемостазу судинно – тромбоцитарну (КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА), агрегаційну (показники А0,  $R(t_1)$  та ІКК), а також фібринолітичну ланку (ІРЛЗ).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Compared to Acenocumarol after Intrainguinal Surgical Revascularization / V. Ferreira [et al.] // Annals of vascular surgery. – 2019. – Vol. 55. – P.78–84.
2. Profundoplasty in treatment of patients with chronic lower limb ischaemia / A.V. Gavrilenko [et al.] // Angiology and vascular surgery. – 2019. – Vol.25 (3). – P.122-127.



3. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis / F.G. Fowkes [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Vol.382 (9901). – P.1329–1340
4. I.J. Kullo, T.W. Rooke. CLINICAL PRACTICE. Peripheral artery disease / I.J. Kullo, T.W. Rooke. // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol.374 (09). – P.861–871
5. Anand S; on Behalf of COMPASS Investigators. Rivaroxaban in stable peripheral or carotid artery disease. Presented at the European Society of Cardiology Congress 2017, Barcelona, Spain; 2017

#### REFERENCES

1. Ferreira, V. et al. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Compared to Acenocumarol after Infrainguinal Surgical Revascularization. *Annals of vascular surgery*, 2019, vol. 55, pp.78–84.
2. Gavrilenko, A.V. et al. Profundoplasty in treatment of patients with chronic lower limb ischaemia. *Angiology and vascular surgery*, 2019, vol.25(3), pp.122-127.
3. Fowkes, F.G. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*, 2013, vol.382 (9901), pp.1329–1340.
4. Kullo, I.J., Rooke, T.W. CLINICAL PRACTICE. Peripheral artery disease. *N Engl J Med*, 2016, vol.374(09), pp.861–871.
5. Anand, S.: on Behalf of COMPASS Investigators. Rivaroxaban in stable peripheral or carotid artery disease. *Presented at the European Society of Cardiology Congress 2017*, Barcelona, Spain; 2017.

*Надійшла до редакції 12.09.2019*  
*Рецензент член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук,*  
*проф. В. І. Черній, дата рецензії 16.09.2019*

## ВПЛИВ АДЕМОЛУ НА ФОРМУВАННЯ СТЕРОЇДНОЇ НЕЙРОТОКСИЧНОСТІ ЗА РІВНЕМ КОРТИЗОЛУ В УМОВАХ МОДЕЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Семененко С.І.

*Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Вінниця, Україна*

УДК: 616-001.34 616.8-085  
DOI 10.31379/2411.2616.14.2.9

### ВЛИЯНИЕ АДЕМОЛА НА ФОРМИРОВАНИЕ СТЕРОИДНОЙ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ ЗА УРОВНЕМ КОРТИЗОЛА В УСЛОВИЯХ МОДЕЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Семененко С.И.

Одной из клеточных мишеней для патогенетического влияния на ход черепно-мозговой травмы (ЧМТ) является использование фармакологических агентов, которые способны противодействовать негативному влиянию избыточных концентраций глюкокортикоидов (глюкокортикоидная нейротоксичность) на нейроны головного мозга при церебральной патологии. **Цель работы.** Оценить влияние применения производной адамантана 1-адамантилетилокси-3-морфолино-2-пропанола гидрохлорида (Адемола) по сравнению с амантадином сульфата и 0,9% раствором NaCl на формирование стероидной нейротоксичности по уровню кортизола у крыс с острой ЧМТ. **Материалы и методы.** Терапевтическое действие Адемола при экспериментальной ЧМТ оценивалось при применении дозы 2 мг/кг (в/в) каждые 12 часов в течение 8 суток. Псевдооперированные животные и контрольная группа получали 0,9% раствор NaCl в дозе 2 мл/кг в/в, а группа сравнения – амантадин сульфат в дозе 5 мг/кг в том же режиме. Для определения эффективности исследуемых препаратов при ЧМТ использовали уровень кортизола. **Результаты.** Применена фармакотерапия в виде Адемола и амантадина сульфата предупреждала нарастание уровня кортизола в крови у животных с ЧМТ, однако ее эффективность зависела от выбранного препарата. У крыс, получавших Адемола (2 мг/кг в/в) уровень кортизола в крови колебался от 179 до 188 нг/мл (P5-P95) и был меньше в 2,58 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контрольной патологии. Зато эффект амантадина сульфата (10 мг/кг в/в) на уровень кортизола в крови сагитального синуса был достоверно меньше, чем в группе Адемола. В этих условиях концентрация кортизола в крови находилась в диапазоне 271-280 нг/мл (P5-P95), была меньше в 1,73 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контрольной патологии, и на 49,2% ( $p < 0,05$ ) превышала соответствующий показатель у животных, леченных Адемолом. **Выводы.** Курсовая лечебная терапия крыс с ЧМТ тяжелой степени раствором Адемола дозой 2 мг/кг в/в, вероятно лучше крыс группы контрольной патологии с 0,9% NaCl и группы амантадина сульфата способствует формированию стероидной нейротоксичности по уровню кортизола, причем Адемола преобладал референт – препарат в среднем на 49,2% ( $p < 0,05$ ). Одним из патогенетических механизмов защитного действия на головной мозг при ЧМТ является способность Адемола корректировать фор-

мирование стероидной нейротоксичности по уровню кортизола при тяжелой церебральной травме.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, адемо́л, кортизол, стероидная нейротоксичность.

UDC: 616-001.34 616.8-085

DOI 10.31379/2411.2616.14.2.9

## **THE EFFECTS OF ADEMOL ON THE FORMATION OF STEROID NEUROTOXICITY BY THE LEVEL OF CORTISOL IN CONDITIONS OF MODELAL CURRENT BRAIN INJURY**

**Semenenko S.I.**

One of the cellular targets for pathogenetic influence on the course of traumatic brain injury (TBI) is the use of pharmacological agents that are able to counteract the negative effects of excess concentrations of glucocorticoids (glucocorticoid neurotoxicity) on brain neurons in cerebral pathology. **The goal of the work.** To evaluate the effect of adamantane derivative 1-adamantylethoxy-3-morpholino-2-propanol hydrochloride (Ademol) in comparison with amantadine sulfate and 0.9% NaCl solution on the formation of steroidal neurotoxicity in rats with acute TBI. **Materials and methods.** The therapeutic effect of Ademol in rats with TBI was evaluated with a dose of 2 mg/kg (i\ν) every 12 hours for 8 days. The pseudoperated animals and control group received 0.9% NaCl solution at a dose of 2 ml/kg (i\ν), and the comparison group received amantadine sulfate at a dose of 5 mg/kg in the same mode. Cortisol levels were used to determine the efficacy of the test drugs in TBI. **Results.** Applied pharmacotherapy in the form of ademol and amantadine sulfate prevented an increase in blood cortisol levels in TBI animals, but its effectiveness depended on the drug selected. In rats treated with ademol (2 mg/kg), the level of cortisol in the blood ranged from 179 to 188 ng/ml (P5-P95) and was 2.58-fold lower ( $p < 0.05$ ) compared to control pathology group. Instead, the effect of amantadine sulfate (10 mg/kg) on the level of cortisol in the blood of the sagittal sinus was significantly less than that of ademol. Under these conditions, the concentration of cortisol in the blood ranged from 271-280 ng/ml (P5-P95), was 1.73 times lower ( $p < 0.05$ ), compared with the control pathology group, and by 49.2% ( $p < 0.05$ ) exceeded the corresponding value in animals treated with ademol. **Conclusions.** Therapeutic treatment of rats with severe TBI with a solution of 2 mg/kg ademol dose, preferably better than rats in the control pathology group with 0.9% NaCl and the group with amantadine sulfate promotes the formation of steroid neurotoxicity by cortisol, with overdose being cortisol the drug averaged 49.2% ( $p < 0.05$ ). One of the pathogenetic mechanisms of brain protective action in TBI is the ability of Ademol to correct the formation of steroidal neurotoxicity by cortisol levels in severe cerebral trauma.

**Keywords:** traumatic brain injury, ademol, cortisol, steroid neurotoxicity.

Черепно-мозкову травму (ЧМТ) у практичній охороні здоров'я сьогодні називають "тихою епідемією" внаслідок зростання масштабів цієї проблеми, низькою обізнаністю стосовно її значущості та неповнотою епідеміологічних даних [11, 13, 15]. Важкі форми ЧМТ (важкий забій мозку, здавлення мозку внутрішньочерепними гематомами, дифузне аксональне ушкодження) діагностують у 20–40% хворих з ЧМТ [12, 2]. Залежно від характеру травми мозку та тяжкості постраждалих летальність при ЧМТ коливається від 5 до 65% [17]. Інвалідність внаслідок

ЧМТ, як правило, є тривалою, і в 30–35% випадків встановлюється безстроково [14]. Отже, на сьогоднішній день, ЧМТ є основною та найроповсюдженішою причиною інвалідизації і смертності осіб віком 20–40 років, коли смертність від ЧМТ у 10 разів вище, ніж від серцево-судинних захворювань, і в 20 разів вище, ніж від злоякісних новоутворень [9, 12, 14, 17].

Великі сподівання сучасної медицини на нейропротекторну терапію, стимулювали науковців всього світу на активний пошук нових ефективних засобів впливу на патофізіологічні каскади розвитку нейронального пошкодження [18]. Неоднозначність результатів клінічних випробувань по вивченню ефективності нейропротекторних впливів вплинула на те, що доцільність нейропротекторної терапії, на сьогоднішній день, залишається предметом гострих дискусій [10]. Говорячи про нейропротекцію, в першу чергу слід мати на увазі попередження і зменшення пошкодження нейронів, що мають чітке доказове обґрунтування, тобто підтверджені в експериментальних і рандомізованих клінічних дослідженнях [4, 10, 18].

Дослідження продемонстрували, що при ЧМТ спостерігається підвищений синтез нейротрансмітерів, що корелює з погіршенням прогнозу пацієнта із травмою головного мозку [3]. Однією із клітинних мішеней для патогенетичного впливу на перебіг ЧМТ є використання фармакологічних агентів, які здатні протидіяти негативному впливу надлишкових концентрацій глюкокортикоїдів (глюкокортикоїдна нейротоксичність) на нейрони головного мозку при цереброваскулярній патології. Високі рівні глюкокортикостероїдів в ЦНС, які зберігаються тривалий час, призводять до когнітивних порушень, відіграють важливу роль у розвитку деменції та інших деструктивно-дегенеративних захворювань. Саме тому одним із можливих шляхів реалізації патогенетичних засад нейропротекції при мозковій травмі може бути зменшення проявів глюкокортикоїдної ексайтотоксичності [8].

У дослідженнях продемонстровано наявність у нових церебропротекторів, а саме похідної адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (адемолу) стимулюючої дії на мозковий кровоплин в басейні внутрішньої сонної артерії при гострому порушенні мозкового кровообігу за ішемічним типом, подібний позитивний вплив на церебральну гемодинаміку отримано і на моделях геморагічного інсульту [5, 6]. Слід зауважити, що інтегративними показниками впливу нейропротектора на ішемізований головний мозок є, поряд із зменшенням летальності, швидка ліквідація неврологічного дефіциту та відновлення когнітивно-мнестичних функцій, що і мало місце у проведених дослідженнях адемолу. Нейропротекторні ефекти, продемонстровано при гострому порушенні мозкового кровообігу [5].

В літературі [5, 6] добре описані стрес- та актопротекторні ефекти адемолу. Зважаючи на це було доцільним охарактеризувати вплив адемолу на рівень кортизолу, як одного із маркерів стероїдної нейротоксичності при модельній ЧМТ.

**Мета роботи.** Оцінити вплив застосування похідної адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (адемолу) в порівнянні з амантадином сульфату та 0,9% розчином NaCl на формування стероїдної нейротоксичності за рівнем кортизолу у щурів з гострою ЧМТ.

**Матеріали та методи.** Досліди проведено на білих щурах-самцях масою 160–190 г, які перебували у стандартних умовах віварію, з дотриманням етичних норм проведення експериментальних досліджень згідно з “Загальними принципами

роботи на тваринах”, затвердженими I Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001) та Законом України “Про захист тварин від жорстокого поводження” від 26.02.2006 р. Експериментальну модель ЧМТ викликали дією потоку вуглекислого газу під тиском, що створювали із використанням газобалонного пневматичного пістолету марки «Байкал МР-654К» (РФ, Іжевськ, № сертифікату РОСС RU МЖ03.В02518) та балонів вуглекислого газу (маса зрідженого CO<sub>2</sub> – 12 г) під тиском (Crosman, США, №серії 456739). Щурам в умовах пропофолового наркозу (60 мг/кг), після катетеризації стегнової вени та налагодження можливості здійснювати інфузію через інфузомат, здійснювали правобічну кістково-пластичну трепанацію черепа проєкції середньої мозкової артерії, з діаметром отвору 5 мм<sup>2</sup>. Після фіксації щура в положенні на животі вниз головою здійснювали постріл з фіксованої відстані (постріл впритул), кістковий фрагмент на окісті разом із апоневрозом, повертали на місце і рану зашивали пошарово. Таким чином моделювалася ЧМТ важкого ступеня.

Терапевтичну дію адемолу («Адемол-Дарниця», Дарниця, Україна, 10 ампул по 5 мл концентрацією 1 мг/мл) на модельній ЧМТ оцінювали при застосуванні дози 2 мг/кг внутрішньовенно. Лікування відбувалось шляхом повільної внутрішньовенної інфузії інфузоматом, яка тривала 2 год з інтервалом 2 р/д (через кожні 12 год) впродовж 8-ми діб. Лікування розпочинали через 1 год після моделювання патологічного стану Псевдооперованих тварин піддавали всім втручанням (наркоз, розріз шкіри, кістково-пластична трепанація черепа) за виключенням маніпуляцій, які безпосередньо могли б призвести до травматичного ураження мозку, що нівелювало вплив травматичних умов експерименту. Їм також вводили еквівалентну кількість 0,9 % розчину NaCl до дози адемолу. В якості лікарських засобів для контрольної групи застосовували 0,9% розчин NaCl в дозі 2 мл/кг в/в у тому ж режимі, а для групи порівняння – амантадину сульфат («ПК-Мерц», Merz Pharmaceuticals, Швейцарія, 200мг/500мл) на модельній ЧМТ оцінювали при застосуванні дози 5 мг/кг внутрішньовенно у тому ж режимі.

Для визначення рівня кортизолу, по закінченні терапії при ЧМТ (на 8-му добу) у щурів, шляхом пункції сагітального синуса, брали проби крові (0,2-0,4 мл). Рівень кортизолу вимірювали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням набору CORTISOL KIT (Німеччина) на приладі фірми «Hipson» (Чехія) [7].

Кількісні дані обробляли за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009. Використовували параметричний критерій t Ст'юдента у випадках нормального розподілу варіаційного ряду, непараметричний критерій W Уайта – за його відсутності, парний критерій Т Вілкоксона [1]. Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Дослідження концентрації кортизолу у щурів в умовах ЧМТ показав, що на 8-му добу після моделювання патології його рівень вірогідно підвищився (табл. 1). Так, в групі псевдооперованих щурів вміст кортизолу в крові сагітального синусу головного мозку коливався в межах 60,9-106 нг/мл (P<sub>5</sub>-P<sub>95</sub>). Натомість, у тварин з ЧМТ рівень цього глюкокортикоїду був вищим в 5,65 разів і знаходився в діапазоні 424-516 нг/мл (P<sub>5</sub>-P<sub>95</sub>). Отримані результати підтверджують формування глюкокортикоїдної ексайтотоксичності за ЧМТ. Підвищення рівня нейроглюкокортикоїдів має морфогенетичний вплив на функціонування та диференціацію клітин головного мозку [16]. Патогенетично, з висо-

ким рівнем кортизолу в умовах гострої церебральної ішемії корелює зменшення щільності пірамідних нейронів зони CA1 гіпокампу, нейроапоптоз, погіршення неврологічного статусу, розвиток церебральної коми, порушення здатності до запам'ятовування та значна летальність.

**Таблиця 1.** Вплив курсової 8-ми денної інфузії адемолу та амантадин сульфату на концентрацію кортизолу в крові сагітального синуса головного мозку щурів із черепно-мозковою травмою (M±m, n=5)

Групи тварин	Кортизол (нг/мл)
Псевдооперовані тварини + 0,9% розчин NaCl	84,3±6,80
ЧМТ + 0,9 % розчин NaCl (контрольна патологія)	477±16,0 <sup>o</sup>
ЧМТ + адемола, 2 мг/кг в/в	185±1,53 <sup>o*</sup>
ЧМТ + амантадину сульфат, 10 мг/кг в/в	276±1,35 <sup>o*</sup>

*Примітки:*

1. ЧМТ – черепно-мозкова травма;
- 2<sup>o</sup> – p<0,05 відносно псевдооперованих тварин;
3. \* – p<0,05 відносно групи контрольної патології;
4. # – p<0,05 відносно амантадину сульфату (10 мг/кг в/в).

З отриманих результатів, що представлені в таблиці 1, ми бачимо значне підвищення рівня кортизолу в 5,6 разів у групі контрольної патології (ЧМТ+0,9% розчин NaCl) в порівнянні з псевдооперованими тваринами на 8 добу ЧМТ.

Застосована фармакотерапія у вигляді адемолу та амантадину сульфату попереджувала наростання рівня кортизолу в крові у тварин з ЧМТ, однак її ефективність залежала від обраного препарату. У щурів, які отримували адемола (2 мг/кг в/в) рівень кортизолу в крові коливався від 179 до 188 нг/мл (P<sub>5</sub>-P<sub>95</sub>) і був меншим в 2,58 рази (p<0,05), порівняно з групою контрольної патології. Натомість ефект амантадину сульфату (10 мг/кг в/в) на рівень кортизолу в крові сагітального синуса був вірогідно меншим, ніж у адемолу. За цих умов концентрація кортизолу в крові знаходилась в діапазоні 271-280 нг/мл (P<sub>5</sub>-P<sub>95</sub>), була меншою в 1,73 рази (p<0,05), порівняно з групою контрольної патології, і на 49,2% (p<0,05) перевищувала відповідний показник у тварин, лікованих адемолом.

Отримані результати засвідчують наявність у адемолу та в меншій мірі амантадину сульфату коригувального впливу на баланс стероїдів в ЦНС. Антистероїдний ефект адемолу є важливим чинником, який забезпечує його здатність перешкоджати розвитку деструктивних змін в ішемізованому мозку та сприяти збереженню морфофункціональної активності нейронів.

Проведені дослідження продемонстрували, що нейропротекторна дія адемолу пов'язана зі здатністю позитивно впливати на зменшення формування стероїдної нейротоксичності, що ми можемо бачити за рівнем кортизолу, також встановлено, що препарат володіє комплексним впливом, проявляючи властивості як первинного, так і вторинного церебропротектора, зі значними перевагами, порівняно з іншими, представленими на сучасному фармацевтичному ринку, нейропротекторами [4, 5, 6]. Гостра ексайтотоксична нейродегенерація, зумовлена надмірною активацією NMDA-рецепторів та патологічними реакціями глутамат-кальцієвого ушкодження, розвивається не лише при мозкових інсультах, дове-

деним на сьогоднішній день є її визначальна роль у ініціації вторинних пошкоджень при травматичних враженнях головного мозку [4, 5, 6]. Отримані в нашому дослідженні результати є патогенетично обґрунтованими та істотною мірою відкривають перспективи подальших досліджень.

#### **Висновки:**

1. Курсова лікувальна терапія щурів із ЧМТ важкого ступеня розчином адемолу дозою 2 мг/кг в/в, вірогідно краще щурів групи контрольної патології з 0,9% NaCl та групи з амантадином сульфату сприяє формуванню стероїдної нейротоксичності за рівнем кортизолу, при чому адемолу переважав референс-препарат в середньому на 49,2% ( $p < 0,05$ ).
2. Одним із патогенетичних механізмів захисної дії на головний мозок при ЧМТ є спроможність адемолу корегувати формування стероїдної нейротоксичності за рівнем кортизолу при важкій церебральній травмі.

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.
2. Пат. на винахід 106032 Україна, МПК (2014.01) C07C 13/615 (2006.01). Фармацевтична композиція 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанол гідрохлорид або його фармацевтично прийнятних солей для створення лікарських засобів для лікування цереброваскулярної патології патології / Загорій Г. В., Ходаківський О. А. ; заявник та патентовласник Загорій Г. В. ; № 106032; заявл. 24.12.2013; опубл. 10.07.2014, Бюл. № 13. – 4 с.
3. Дослідження впливу різних за якісним складом інфузійних розчинів на динаміку активності нейронспецифічної енолази хворих з гострим ішемічним інсультом / Семененко А.І. [та ін.] // Запорізький медичний журнал. – 2018. – 6(111). – С.757–761.
4. Ходаківський О.А. Порівняльна оцінка впливу похідних адамантану сполук ЮК-1 та ЮК-4 на активність NMDA-рецепторів / Ходаківський О.А. // Клін. фармація. – 2011. – №4. – С.60–63.
5. Ходаковский А.А., Маринич Л.И., Багаури О.В. Особенности формирования постреперфузионного повреждения нейронов – характеристика модели «ишемия-реперфузия». Новые направления и перспективы развития современной церебропротекторной терапии ишемического инсульта / Ходаковский А.А., Маринич Л.И., Багаури О.В. // Врач-аспирант. – 2013. – №3(58). – С.69–76.
6. Порівняльна оцінка впливу адемолу та німодипіну на церебральну гемодинаміку в корі головного мозку за умов експериментального субарахноїдального крововиливу / Ходаківський О.А. [та ін.] // Світ медицини та біології. – 2016. – №3. – С.150–153.
7. Cortisol evaluation during the acute phase of traumatic brain injury—A prospective study / M. Bensalah [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 2018. – Vol.88 (5). – P.627–636.
8. A pharmacological screening approach for discovery of neuroprotective compounds in ischemic stroke / S. Beraki [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol.8 (7).
9. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition Reviewed for evidence-based integrity and endorsed by the American Association of Neurological Surgeons and the Congress of Neurological Surgeons / N. Carney [et al.] // Електронний ресурс. Посилання [https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines for Management of Severe TBI 4th\\_Edition.pdf](https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines%20for%20Management%20of%20Severe%20TBI%204th%20Edition.pdf). [Дата останнього успішного входу 12 вересня 2016 року].
10. Management of severe traumatic brain injury (first 24hours) / T. Geeraerts [et al.] // Anaesth Crit Care Pain Med. – 2018. – Vol.37 (2). – P.171–186.
11. Management of Adult Traumatic Brain Injury: A Review / K. Janish [et al.] // Journal of Trauma & Treatment. – 2016. – Vol.5. – P.300–320.

12. A prospective neurosurgical registry evaluating the clinical care of traumatic brain injury patients presenting to Mulago National Referral Hospital in Uganda / B.J. Kuo [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol.12 (10). – P.182–185.
13. Effects of Age and Sex on Hospital Readmission in Traumatic Brain Injury / C.Y. Li[et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol.17. – P.1466–1471.
14. Llompart-Pou, J.A., Pérez-Bárcena, J. Geriatric traumatic brain injury: An old challenge / J.A. Llompart-Pou, J. Pérez-Bárcena // *Med Intensiva*. –2019. – Vol.43 (1). – P.44–46.
15. Long, B., Koyfman, A. Secondary Gains: Advances in Neurotrauma Management / B. Long, A. Koyfman // *Emerg Med Clin*. – North Am. – 2018. – Vol.36 (1). – P.107–133.
16. M. J. Mac.Lulich, K. J. Ferguson, M. L. Reid. 11-hydroxysteroid dehydrogenase type 1, brain atrophy and cognitive decline / M. J. Mac.Lulich, K. J. Ferguson, M. L. Reid // *Neurobiology of Aging*. – 2012. – Vol. 33. – P 207–207.
17. E. Rickels. Focus on traumatic brain injury / E. Rickels // *Eur J Trauma Emerg Surg*. – 2017. – Vol.43 (6). – P.729–730.
18. Correction of neurological deficiency in patients with acute ischemic stroke by application of different qualitative composition of infusion solutions / A.I. Semenenko [et al.] // *Wiad Lek*. – 2019. – LXXII(4). – P.543–547.

## REFERENCES

1. Lapach, S.N., Chubenko, A.V., Babich, P.N. *Statisticheskiye metody v mediko–biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniyem Excel*. K.: MORION, 2000, 320 p.
2. Pat. na vynakhid 106032 Ukrayina, MPK (2014.01) S07S 13/615 (2006.01). Farmatsevtichna kompozytsiya 1–adamantyletoksy–3–dietylamino–2–propanol hidrokhloryd abo yoho farmatsevtichno pryynatnykh soley dlya stvorenniya likars'kykh zasobiv dlya likuvannya tserebrovaskulyarnoyi patolohiyi patolohiyi / Zahoriy H. V., Khodakivs'kyi O. A. ; zayavnyk ta patentovlasnyk Zahoriy H. V. ; № 106032; zayavl. 24.12.2013; opubl. 10.07.2014, Byul. № 13. – 4 s.
3. Semenenko, A.I. et al. Doslidzhennya vplyvu riznykh za yakisnym skladom infuziynykh rozchyniv na dynamiku aktyvnosti neyronsypetsyfichnoyi enolazy khvorykh z hostryim ishemicnym insult'om. *Zaporiz'kyi medychny zhurnal*, 2018, vol.6(111), pp.757–761.
4. Khodakivs'kyi O.A. Porivnyal'na otsinka vplyvu pokhidnykh adamantanu spoluk YUK–1 ta YUK–4 na aktyvnist' NMDA–retseptoriv. *Klin. farmatsiya*, 2011, vol.4, pp.60–63.
5. Khodakovskiy, A.A., Marinich, L.I., Bagauri, O.V. Osobennosti formirovaniya postreperfuzionnogo povrezhdeniya neyronov – kharakteristika modeli «ishemiya–reperfuziya». *Novyye napravleniya i perspektivy razvitiya sovremennoy tserebroprotektornoy terapii ishemiceskogo insult'a*. *Vrach–aspirant*, 2013, vol.3(58), pp.69–76.
6. Khodakivs'kyi, O.A. et al. Porivnyal'na otsinka vplyvu ademolu ta nimodypinu na tserebral'nu hemodynamiku v kori holovnoho mozku za umov eksperymental'noho subarakhnoyidal'noho krovovylyvu. *Svit medytyny ta biolohiyi*, 2016, vol.3, pp.150–153.
7. Bensalah, M. et al. Cortisol evaluation during the acute phase of traumatic brain injury–A prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, vol.88 (5), pp. 627–636.
8. Beraki, S. et al. A pharmacological screening approach for discovery of neuroprotective compounds in ischemic stroke. *PLoS One*, 2013, vol.8 (7).
9. Carney, N. et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition Reviewed for evidence–based integrity and endorsed by the American Association of Neurological Surgeons and the Congress of Neurological Surgeons. Last access: September 2016 [https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines for Management of Severe TBI 4th\\_Edition.pdf](https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines%20for%20Management%20of%20Severe%20TBI%204th%20Edition.pdf).
10. Geeraerts, T. et al. Management of severe traumatic brain injury (first 24hours). *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2018, vol.37 (2), pp.171–186.



11. Janish, K. et al. Management of Adult Traumatic Brain Injury: A Review. *Journal of Trauma & Treatment*, 2016, vol.5, pp.300–320.
12. Kuo, B.J. et al. A prospective neurosurgical registry evaluating the clinical care of traumatic brain injury patients presenting to Mulago National Referral Hospital in Uganda. *PLoS One*, 2017, vol.12 (10), pp.182–185.
13. Li, C.Y. et al. Effects of Age and Sex on Hospital Readmission in Traumatic Brain Injury. *PLoS One*, 2018, vol.17, pp.1466–1471
14. Llompарт-Pou, J.A., Pérez-Bárcena, J. Geriatric traumatic brain injury: An old challenge. *Med Intensiva*, 2019, vol.43 (1), pp.44-46.
15. Long, B., Koyfman, A. Secondary Gains: Advances in Neurotrauma Management. *Emerg Med Clin. – North Am*, 2018, vol.36 (1), pp.107–133.
16. MacLulich, M. J., Ferguson, K. J., Reid, M. L. 11-hydroxysteroid dehydrogenase type 1, brain atrophy and cognitive decline. *Neurobiology of Aging*, 2012, vol. 33, pp.207–207.
17. Rickels, E. Focus on traumatic brain injury. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2017, vol.43 (6), pp.729–730.
18. Semenenko, A.I. et al. Correction of neurological deficiency in patients with acute ischemic stroke by application of different qualitative composition of infusion solutions. *Wiad Lek*, 2019, LXXII(4), pp.543-547.

*Надійшла до редакції 11.07.2019*  
*Рецензент д-р мед. наук, проф. Ю.Ю. Кобеляцький,*  
*дата рецензії 17.07.2019*

## **ВЛИЯНИЕ СТРАТЕГИИ ПРОТЕКТИВНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ НА ЧАСТОТУ КРИТИЧЕСКИХ ИНЦИДЕНТОВ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ: РОЛЬ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ТРАНЗИТОРНОЙ ГИПОКСИИ И ГИПЕРКАПНИИ**

**<sup>1,2</sup> Трёмбач Н.В., <sup>1,2</sup> Заболотских И.Б.**

*<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия*

*<sup>2</sup>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия*

УДК 617-089.5  
DOI 10.31379/2411.2616.14.2.10

### **ВПЛИВ СТРАТЕГІЇ ПРОТЕКТИВНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНІВ НА ЧАСТОТУ КРИТИЧНИХ ІНЦИДЕНТІВ В АБДОМІНАЛЬНІЙ ХІРУРГІЇ: РОЛЬ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ТРАНЗИТОРНОЇ ГІПОКСІЇ ТА ГІПЕРКАПНІЇ**

**Трёмбач Н.В., Заболотских І.Б.**

Метою дослідження було вивчення впливу стратегії вентиляції легенів на частоту критичних інцидентів у пацієнтів з різною толерантністю до транзитornoї гіпоксії і гіперкапнії.

**Методи дослідження.** 300 пацієнтів, що зазнали великих абдомінальних операцій, були розділені на дві групи: з тривалістю проби з затримкою дихання 34 і менше секунд, (n=150); та тривалістю проби більш 34 секунд (n=150). В обох групах пацієнти були рандомізовані в три підгрупи: РЕЕР 5 см вод. ст., РЕЕР 10 см вод. ст., РЕЕР 10 см вод. ст. та маневром відкриття легень (МВЛ).

**Результати.** Частота гемодинамічних інцидентів була вище в групі з тривалістю проби з затримкою дихання 34 і менше секунд у всіх підгрупах. Застосування МВЛ значно збільшувало їхню кількість у порівнянні з РЕЕР 10 см вод. ст.

**Висновок.** У пацієнтів з низькою толерантністю до транзитornoї гіпоксії і гіперкапнії (тривалістю проби з затримкою дихання 34 секунд і менше) застосування маневру відкриття легень пов'язано з ризиком гемодинамічних інцидентів.

**Ключові слова:** протективна вентиляція, гемодинамічні інциденти, проба з затримкою дихання на вдику.

UDC 617-089.5  
DOI 10.31379/2411.2616.14.2.10

### **THE INFLUENCE OF PROTECTIVE VENTILATION STRATEGY ON THE RATE OF CRITICAL INCIDENTS IN ABDOMINAL SURGERY: THE ROLE OF TOLERANCE TO TRANSIENT HYPOXIA AND HYPERCAPNIA**

**Trembach N. V., Zabolotskikh I. B.**

The aim of the research was to study the effect of the intraoperative ventilation strategy on the rate of critical incidents during major abdominal surgery in patients

with different tolerance to transient hypoxia and hypercapnia determined by the duration of the breath-holding test.

**Methods.** The study included 300 patients undergoing major abdominal surgery, all of them were divided into two groups: with a breath-holding duration of 34 seconds or less, (n=150); and a breath-holding duration of more than 34 seconds (n=150). In both groups, patients were randomized into three subgroups: PEEP 5 cm H<sub>2</sub>O, PEEP 10 cm H<sub>2</sub>O, and PEEP 10 cm H<sub>2</sub>O with recruitment maneuver (RM). We evaluated the frequency of critical incidents, oxygenation and the respiratory mechanics g.

**Results.** The rate of hemodynamic incidents was higher in the group with a breath-holding duration of 34 seconds or less in all subgroups. The use of RM significantly increased their number compared to PEEP 10 cm H<sub>2</sub>O. There were no significant differences in the rate of hemodynamic incidents between ventilation strategies in the group of patients with a breath-holding duration of more than 34 seconds.

**Conclusion.** In patients with low tolerance to transient hypoxia and hypercapnia (the duration of the breath-holding test is 34 seconds or less), the use of the lung opening maneuver is associated with the risk of hemodynamic incidents.

**Key words:** protective ventilation, hemodynamic incidents, breath-holding test.

Патофизиология ИВЛ-индуцированного повреждения легких и факторы риска послеоперационных легочных осложнений в абдоминальной хирургии хорошо изучена на данный момент, она включает в себя баротравму, волюмотравму и ателектотравму [1]. Учитывая указанные повреждающие факторы, была разработана концепция периоперационной защиты легких. В последние десятилетия появляется все больше убедительных данных о том, что протективная вентиляция легких с использованием малых дыхательных объемов, различных уровней конечно-экспираторного давления (РЕЕР) и маневра открытия лёгких (МОЛ) могут снизить частоту встречаемости послеоперационных легочных осложнений по сравнению с ИВЛ с высоким дыхательным объемом и низким уровнем РЕЕР без применения МОЛ при обширных абдоминальных операциях [2-5]. Несмотря на преимущества, результаты последних исследований показали, что интраоперационная ИВЛ до сих пор не получила широкого применения в современной анестезиологической практике. И если низкий дыхательный объем применяется более чем в половине случаев, то РЕЕР 5 см вод. ст. и более используют не более 15% всех анестезиологов, а МОЛ – не более 10% [6, 7]. Одной из главных причин такого положения дел – потенциальные побочные эффекты увеличения давления в дыхательных путях, в первую очередь – гемодинамических. Повышенное давление в дыхательных путях и в грудной клетке может оказывать неблагоприятное гемодинамическое воздействие из-за анатомической близости легких и сердца в грудной полости [8]. Тем не менее, как показывает клиническая практика, увеличение давления до очень высоких цифр может не вызывать нестабильность гемодинамики [9]. Известно, что стабильность артериального давления зависит о нескольких факторов, одним из которых является функциональное состояние компенсаторных механизмов, самым важным из которых является артериальный барорефлекс, функционирование которого обеспечивает поддержание артериального давления в пределах нормальных значений, несмотря на внешнее воздействие [10]. Прогрессирование хронических заболеваний кардиореспираторной системы приводит к снижению чувствительности этого

рефлекса, что делает больных более склонными к девиациям гемодинамики. Фундаментальные и клинические исследования показали, что оценка толерантности к транзиторной гипоксии и гиперкапнии, определяемая пробой с задержкой дыхания на вдохе, является простым, но точным методом оценки состояния рефлекторной регуляции кардиореспираторной системы, отражающим увеличение чувствительности периферического хеморефлекса и снижение чувствительности артериального барорефлекса вследствие прогрессирования хронических заболеваний.

Целью исследования было изучение влияния стратегии интраоперационной ИВЛ на частоту критических инцидентов при обширных абдоминальных операциях у пациентов с различной толерантностью к транзиторной гипоксии и гиперкапнии определяемой с помощью длительностью пробы с задержкой дыхания на вдохе.

### **Материал и метод исследования**

Исследование проводилось у 300 пожилых больных (средний возраст 69 (66 – 77) лет), которым в плановом порядке выполнялись обширные оперативные вмешательства на органах верхнего этажа брюшной полости по поводу онкологических заболеваний желудка, тонкого кишечника (средняя продолжительность операций –  $4 \pm 1$  час). Физический статус по классификации American Society of Anesthesiologists соответствовал 3 классу. К критериям исключения относились: сопутствующая легочная патология, торакальные операции в анамнезе, значительная систолическая дисфункция (ФВЛЖ менее 40%), индекс массы тела более 35 кг/м<sup>2</sup>.

За день до операции до премедикации проводили пробу с задержкой дыхания на вдохе. После вдоха объемом 2/3 максимального вдоха производилась задержка дыхания, длительность произвольного порогового апноэ (ППА) измерялась от начала пробы до появления рефлекторных сокращений диафрагмы, определяемых пальпаторно.

Все больные были разделены на две группы, в зависимости от толерантности к транзиторной гипоксии и гиперкапнии: группа 1 характеризовалась низкой ТТГГ (длительность пробы Штанге 34 и менее секунд, n=150); группа С – средней ЧПХР (длительность пробы Штанге более 34 секунд, n=150).

Введение в анестезию осуществлялось во всех группах следующими препаратами: пропофол в дозе 2 мг/кг, фентанил в дозе 3 мкг/кг, недеполяризующий релаксант – атракуриум 0,5 мг/кг. Для поддержания анестезии применяли севофлюран, глубина анестезии контролировалась с помощью определения биспектрального индекса, который поддерживался на уровне 40-60. Эпидуральное пространство катетеризировалось иглой Туохи 18G на уровне Th7-Th8 перед индукцией с введением 40 мг лидокаина в качестве тест-дозы. Для обезболивания в эпидуральное пространство методом постоянной инфузии вводили 0,2 % раствор ропивакаина – 6-10 мл/ч. Введение продолжали в послеоперационный период.

Всем больным проводилась ИВЛ аппаратом S/5 AESPIRE (Datex-Ohmeda (GE); США) с контролем по объему (дыхательный объем 6 мл/кг, частота дыхания 10-14 в минуту с целью поддержания нормокапнии, FiO<sub>2</sub> – 40-50%).

Методом конвертов пациенты обеих групп были распределены в три подгруппы по 50 пациентов: в подгруппе А применяли РЕЕР равное 5 см вод. ст., в подгруппе Б применяли РЕЕР равное 10 см вод. ст., в подгруппе В применяли РЕЕР

равное 10 см вод. ст. и маневр открытия легких после интубации трахеи и далее каждый час анестезии. МОЛ выполнялся по следующей схеме – РЕЕР увеличивалось с исходных 10 до 20 см вод. ст. поэтапно с шагом в 2 см вод.ст. с перерывами между этапами в 10 вдохов, после чего РЕЕР снижали до 10 см вод. ст..

Регистрировали пиковое (Рпик) и среднее (Рср) давление в дыхательных путях, дыхательный объем, минутную вентиляцию, производили расчет динамической податливости дыхательной системы ( $C_{dyn}$ , мл×см вод.ст.<sup>-1</sup>, отношение между дыхательным объемом к разнице между Рпик и РЕЕР).

До индукции под местной анестезией производилась катетеризация лучевой артерии с целью забора крови для газоанализа и измерения артериального давления. С помощью монитора Datex-Ohmeda Cardiacap/5 (GE, США) регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС, мин-1), систолическое (АДс, мм рт.ст.) и диастолическое (АДд, мм рт.ст.) артериальное давление, среднее артериальное давление (САД, мм рт.ст.).

Регистрировали следующие критические инциденты:

- а) гемодинамические инциденты: гипотензия (снижение систолического артериального давления (АДс) на 30% ниже обычного или <90 мм рт. ст.); гипертензия (подъем АДс на 30% выше обычного или >160 мм рт. ст.); брадикардия (снижение ЧСС более чем на 30% от обычной или <50 в минуту); аритмия и тахикардия (повышение ЧСС более чем на 30% от обычной или >100 в минуту и все случаи нарушения сердечного ритма);
- б) респираторные инциденты: гипоксемия ( $SpO_2 < 95\%$ ); гиперкапния ( $PaCO_2 > 45$  мм рт. ст.), продленная ИВЛ (более 3 часов после операции).

Анализ мощности исследования показал, что необходимо включение 300 пациентов (6 групп по 50 пациентов в группе) при мощности исследования в 80% и значении  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде средней (стандартное отклонение) учитывая параметрическое распределение данных. Характер распределения оценивался по критерию Колмогорова-Смирнова. Для сравнения непрерывных переменных между группами 1 и 2 на этапах исследования использовался двухвыборочный тест или тест Манна-Уитни, для сравнения между подгруппами внутри групп – дисперсионный анализ. Для сравнения категориальных переменных использовали критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера для трех подгрупп.

### **Результаты исследования и их обсуждение.**

Частота гемодинамических инцидентов была достоверно выше в группах высокого риска по сравнению с группами низкого риска. Тем не менее, применение РЕЕР 10 см вод. ст. не приводило к увеличению частоты гемодинамических инцидентов, а количество респираторных инцидентов, в частности – гипоксемии, было ниже. Применение маневра же маневра рекрутмента хоть и снижало частоту гипоксемии, приводило к увеличению частоты гипотензий в группе с низкой ТТГГ (но не в группе высокой ТТГГ) (таблица 1).

Как показали результаты исследования, оксигенация была статистически значимо выше в группах с РЕЕР 10 и РЕЕР 10+PM. (таблица 2). Также биомеханические свойства легких улучшались с увеличением РЕЕР и после применения МОЛ.

Основным выводом нашей работы можно считать тот факт, что применение РЕЕР как в 5, так и в 10 см вод.ст. не вызывает увеличение частоты гемодинами-

**Таблица 1.** Характеристика критических инцидентов

Группа	Группа 1 Низкая ТТГГ (ППА≤34 сек)			Группа 2 Средняя ТТГГ (ППА>34 сек)		
	РЕЕР 5	РЕЕР 10	РЕЕР+МОЛ	РЕЕР 5	РЕЕР 10	РЕЕР+МОЛ
Подгруппа						
Гемодинамические	30 (60%)	32 (64%)	41* (82%) <sub>2,3</sub>	11 (22%) <sub>2,3</sub>	12 (24%)	12 (24%)
Гипотензия	20 (40%)	21 (42%) <sub>1</sub>	29* (56%)	5 (2,6%)	6 (12%)	4 (8%)
Гипертензия	3 (6%)	3 (6%)	1 (2%)	2 (1,7%)	2 (4%)	2 (4%)
Аритмия	2 (4%)	3 (6%)	7 (14%)	2	3 (6%)	3 (6%)
Брадикардия	5 (10%)	5 (10%)	6 (0,8%)	2 (1,7%)	3 (6%)	3 (6%)
Респираторные	18* (36%)	9* (18%)	3 (6%)	19 (38%) <sub>2,3</sub>	13 (26%)	9 (18%)
Гипоксемия	9* (18%)	4* (8%)	1 (2%)	11 (22%)	6 (12%)	4 (8%)
Гиперкапния	8 (16%)	5 (10%)	2 (4%) <sub>2,3</sub>	8 (16%)	6 (12%)	4 (8%)
Продленная ИВЛ	1 (2%)	-	-	-	1 (2%)	1 (2%)

\* – p&lt;0,05 между подгруппами

**Таблица 2.** Динамика оксигенации и податливости легких

Параметр	Этап	Группа 1 Низкая ТТГГ (ППА≤34 сек)			Группа 2 Средняя ТТГГ (ППА>34 сек)		
		РЕЕР			РЕЕР		
		РЕЕР 5	РЕЕР 10	10+МОЛ	РЕЕР 5	РЕЕР 10	10+МОЛ
PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	До интубации	312 (44)	311 (44)	287 (44)	307 (46)	318 (46)	306 (46)
	Перед экстубацией	316 (41)	339*# (57)	336*# (45)	316 (41)	348*# (58)	345*# (43)
C <sub>dip</sub> , мл×см вод. ст.-1	До интубации	59 (15)	64 (16)	63 (12)	69 (10)	64 (11)	62 (14)
	Перед экстубацией	72* (16)	86*# (17)	85*# (16)	73 (15)	84*# (16)	82*# (19)

\* – p&lt;0,05 по сравнению с исходной величиной

# – p&lt;0,05 по сравнению с РЕЕР 5

ческих критических инцидентов, независимо от состояния рефлекторной регуляции кардиореспираторной системы. Однако, применение МОЛ в группе с низкой толерантностью к транзиторной гипоксии и гиперкапнии вызывает увеличение частоты гемодинамических инцидентов, в первую очередь – гипотензии и аритмии.

Отмеченные нами изменения оксигенации и биомеханических свойств респираторной системы соотносятся с результатами других исследователей, наблюдавших увеличение податливости легких и снижение сопротивления дыхательных путей, а также увеличение отношения PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> в ответ на увеличение РЕЕР и проведение МОЛ. Полученные результаты подтверждают мнение о том, что

при операциях на верхнем этаже брюшной полости РЕЕР 5 см вод. ст. может быть недостаточно для поддержания легких открытыми, поскольку только 10 см вод. ст. позволяют вернуть функциональную остаточную емкость к дооперационным значениям [11]. Применение МОЛ также закономерно снижало частоту респираторных инцидентов, эта закономерность отмечена рядом автором, изучавших влияние протективной вентиляции на биомеханику дыхания в абдоминальной хирургии. Таким образом, с точки зрения респираторной системы, РЕЕР 10 см. вод. ст. в сочетании с МОЛ обладает преимуществом.

Тем не менее, влияние увеличения давления в дыхательных путях на гемодинамику может ограничивать применение указанной стратегии. Частота критических инцидентов в абдоминальной хирургии по-прежнему остается высокой [12], что подтверждает и наша работа. Однако, как показывает анализ данных, частота их зависит в том числе от функционального состояния кардиореспираторной системы. Так, применение РЕЕР 10 см вод. ст. и МОЛ у пациентов со средней толерантностью к транзиторной гипоксии и гиперкапнии не привело к увеличению гемодинамических инцидентов, что подтверждает данные о безопасности пошагового МОЛ [13]. В группе же пациентов с низкой толерантностью мы наблюдали увеличение частоты гипотензии и аритмии. Влияние вентиляции с положительным давлением на параметры гемодинамики в литературе описано противоречиво. Исследователи наблюдали как полную стабильность центральной гемодинамики после проведения МОЛ даже у пожилых людей [14], при этом пошаговый МОЛ рекомендуется к применению у пожилых пациентов [15]. Однако, сохранение стабильности сердечно-сосудистой системы при приложении значительного уровня положительного давления в дыхательных путях зависит не только от его уровня, но и от того, в каком функциональном состоянии находится кардиореспираторная система. Фундаментальные исследования показали, что приложение давления в 20 см вод. ст. хотя и вызывает значительное снижение СИ, не оказывает при этом существенного влияния на артериальное давление, вследствие компенсаторного увеличения ОПСС [10]. Однако, этот механизм, как показывают экспериментальные модели, функционирует только в условиях сохранности нейрорефлекторной регуляции кардиореспираторной системы, нормальной чувствительности периферического хеморефлекса и артериального барорефлекса. Когда же эта регуляция нарушена, наблюдается критическое падение гемодинамики в ответ на вентиляцию с положительным давлением [16]. Изменения параметров центральной гемодинамики при проведении МОЛ у больных с низкой толерантностью к транзиторной гипоксии и гиперкапнии в нашем исследовании отражали неспособность кардиореспираторной системы компенсировать снижение сердечного выброса изменением периферического сосудистого сопротивления, что и привело к наблюдаемому увеличению частоты гемодинамических инцидентов.

**Заключение.** У пациентов с низкой толерантностью к транзиторной гипоксии и гиперкапнии (длительностью пробы с задержкой дыхания 34 секунд и менее) применение маневра открытия легких связано с риском гемодинамических инцидентов. Применение стратегии протективной вентиляции у пациентов со средней толерантностью к транзиторной гипоксии и гиперкапнии (длительностью пробы с задержкой дыхания более 34 секунд) является безопасным и эффективным методом снижения частоты респираторных критических инцидентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ball, L. Intraoperative mechanical ventilation: state of the art / L. Ball // *Minerva anesthesiologica*. – 2017. – Vol.83 (10). – P.1075-88
2. Fernández-Pérez, E.R. et al. Intraoperative ventilator settings and acute lung injury after elective surgery: A nested case control study / E.R. Fernández-Pérez [et al.] // *Thorax*. – 2009. – Vol.64. – P.121-7
3. Hemmes, S.N., Serpa Neto, A., Schultz, M.J. Intraoperative ventilatory strategies to prevent postoperative pulmonary complications: A meta-analysis / S.N. Hemmes, A. Serpa Neto, M.J. Schultz // *Curr Opin Anaesthesiol*. – 2013. – Vol.26. – P.126-33
4. Protective lung ventilation in operating room: A systematic review / E. Futier, J.M. Constantin, S. Jaber // *Minerva Anesthesiol*. – 2014. – Vol.80. – P.726-35
5. Gajic, O. et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: Evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study / O. Gajic [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2011. – Vol.183. – P.462-70
6. Jaber, S. et al. A multicentre observational study of intra-operative ventilatory management during general anaesthesia: tidal volumes and relation to body weight / S. Jaber [et al.] // *Anaesthesia*. – 2012. – Vol.67. – P.999-100
7. LAS VEGAS investigators. Epidemiology, practice of ventilation and outcome for patients at increased risk of postoperative pulmonary complications: LAS VEGAS – an observational study in 29 countries / LAS VEGAS investigators // *Eur J Anaesthesiol*. – 2017. – Vol.34 (8). – P.492-507.
8. Lovas, A., Szakmány, T. Haemodynamic Effects of Lung Recruitment Manoeuvres / A. Lovas, T. Szakmány // *Biomed Res Int*. – 2015.
9. Tusman, G. Noninvasive monitoring of lung recruitment maneuvers in morbidly obese patients: the role of pulse oximetry and volumetric capnography / G. Tusman // *Anesth Analg*. – 2014. – Vol.118 (1). – P.137-44
10. Valipour, A. et al. Heart rate variability and spontaneous baroreflex sequences in supine healthy volunteers subjected to nasal positive airway pressure / A. Valipour [et al.] // *J Appl Physiol*. – 2005. – Vol.99 (6). – P.2137-43.
11. Satoh, D. et al. Impact of changes of positive end-expiratory pressure on functional residual capacity at low tidal volume ventilation during general anesthesia / D. Satoh [et al.] // *J Anesth*. – 2012. – Vol.26 (5). – P.664-9.
12. Возможность прогноза развития критических инцидентов при плановых оперативных вмешательствах в абдоминальной хирургии / К.А. Цыганков и т.д. // *Вестник интенсивной терапии*. – 2016. – №2. – С.80-84
13. Сравнение различных методик проведения рекрутмент-маневра у пациентов с различной реактивностью сердечно-сосудистой и дыхательной систем / Р.В. Вейлер // *Вестник интенсивной терапии*. – 2016. – №5 (S1). – С.4-7.
14. Comparison of two ventilatory strategies in elderly patients undergoing major abdominal surgery / T.N. Weingarten et al. // *Br J Anaesth*. – 2010. – Vol.104 (1). – P.16-22.
15. Заболотских И.Б., Горобец Е.С., Григорьев Е.В., Козлов И.А. и соавт. Периоперационное ведение гериатрических пациентов. Проект клинических рекомендаций ФАР / И.Б. Заболотских и др. // *Вестник интенсивной терапии*. – 2018. – №1. – С.60-74.
16. Blevins, S.S., Connolly, M.J., Carlson, D.E. Baroreceptor mediated compensation for hemodynamic effects of positive end-expiratory pressure / S.S. Blevins, M.J. Connolly, D.E. Carlson // *J Appl Physiol*. – 1999. – Vol.86. – P.285-293.

## REFERENCES

1. Ball, L. Intraoperative mechanical ventilation: state of the art. *Minerva anesthesiologica*, 2017, vol.83(10), pp.1075-88



2. Fernández-Pérez, E.R. et al. Intraoperative ventilator settings and acute lung injury after elective surgery: A nested case control study. *Thorax*, 2009, vol.64, pp.121–7
3. Hemmes, S.N., Serpa Neto, A., Schultz, M.J. Intraoperative ventilatory strategies to prevent postoperative pulmonary complications: A meta-analysis. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2013, vol.26, pp.126–33
4. Futier, E., Constantin, J.M., Jaber, S. Protective lung ventilation in operating room: A systematic review. *Minerva Anesthesiol*, 2014, vol.80, pp.726–35
5. Gajic, O. et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: Evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, vol.183, pp.462–70
6. Jaber, S. et al. A multicentre observational study of intra-operative ventilatory management during general anaesthesia: tidal volumes and relation to body weight. *Anaesthesia*, 2012, vol.67, pp.999–100
7. LAS VEGAS investigators. Epidemiology, practice of ventilation and outcome for patients at increased risk of postoperative pulmonary complications: LAS VEGAS – an observational study in 29 countries. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, vol.34 (8), pp.492-507.
8. Lovas, A., Szakmány, T. Haemodynamic Effects of Lung Recruitment Manoeuvres. *Biomed Res Int*, 2015.
9. Tusman, G. Noninvasive monitoring of lung recruitment maneuvers in morbidly obese patients: the role of pulse oximetry and volumetric capnography. *Anesth Analg*, 2014, vol.118 (1), pp.137-44
10. Valipour, A. et al. Heart rate variability and spontaneous baroreflex sequences in supine healthy volunteers subjected to nasal positive airway pressure *J Appl Physiol*, 2005, vol.99 (6), pp.2137-43.
11. Satoh, D. et al. Impact of changes of positive end-expiratory pressure on functional residual capacity at low tidal volume ventilation during general anesthesia. *J Anesth*, 2012, vol.26 (5), pp.664-9.
12. Tsygankov, K. A. et al. The possibility of predicting the development of critical incidents during elective abdominal surgery. *Intensive Care Herald*, 2016, vol.2, pp.80-84 (In Russ)
13. Veiler, R. V. Comparison of different methods of recruitment maneuver in patients with different reactivity of cardiovascular and respiratory systems. *Intensive Care Herald*, 2016, vol.5 (S1), pp.4-7. (In Russ)
14. Weingarten, T.N. et al. Comparison of two ventilatory strategies in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth*, 2010, vol.104(1), pp.16-22.
15. Zabolotskikh, I. B. et al. Perioperative management of geriatric patients. Project of clinical recommendations. *Intensive Care Herald*, 2018, vol.1, pp.60-74. (In Russ)
16. Blevins, S.S., Connolly, M.J., Carlson, D.E. Baroreceptor mediated compensation for hemodynamic effects of positive end-expiratory pressure. *J Appl Physiol*, 1999, vol.86, pp.285–293.

*Надійшла до редакції 26.07.2019 Рецензент канд. мед. наук,  
доц. А. Л. Бобир, дата рецензії 31.07.2019*

УДК 616.62-089.819.8; 616-035.4; 616-089.166-06  
DOI 10.31379/2411.2616.14.2.11

## **ТЕХНІКИ З УНИКНЕННЯ СТИМУЛЯЦІЇ ОБТУРАТОРНОГО НЕРВА ПРИ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЇ РЕЗЕКЦІЇ ПУХЛИН СЕЧОВОГО МІХУРА**

**Басенко І.Л., Суслов О.С., Обєщик Д.К., Володичев Д.С.**

*Одеський національний медичний університет  
Валіховський провулок, 2, Одеса, Одеська область, Україна, 65082*

УДК 616.62-089.819.8; 616-035.4; 616-089.166-06  
DOI 10.31379/2411.2616.14.2.11

### **ТЕХНИКИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СТИМУЛЯЦИИ ОБТУРАТОРНОГО НЕРВА ПРИ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

**Басенко И.Л., Суслов А.С., Обьещик Д.К., Володичев Д.С.**

В нижеприведённой статье изложены техники превентивной терапии так называемого «тика обтураторного нерва», возникновение которого в свою очередь приводит к перфорации стенки мочевого пузыря в интраоперационном периоде во время трансуретральной резекции опухолей мочевого пузыря. Особое внимание уделено анестезиологическим техникам, в частности блокаде запирающего нерва (БЗН), и развитию этой техники с момента первого описания G. Labat (1922 г.) до наших дней; приведены алгоритмы проведения БЗН для специалистов клиник разного уровня материального обеспечения; продемонстрирована соноанатомия зоны блокады во время проведения дистальных техник БЗН под УЗ-навигацией.

**Ключевые слова:** запирающий нерв, урология, анестезиология, блокада запирающего нерва, региональная анестезия, тик обтураторного нерва, профилактика перфорации мочевого пузыря, онкология.

UDC 616.62-089.819.8; 616-035.4; 616-089.166-06  
DOI 10.31379/2411.2616.14.2.11

### **TECHNIQUES FOR PREVENTION OF OBTURATOR NERVE STIMULATION IN CASE OF TRANSURETHRAL RESECTION OF BLADDER TUMORS**

**Basenko I., Suslov O., Obieshchik D., Volodychev D.**

The following article outlines the preventive therapy techniques for the so-called "obturatory jerk", the occurrence of which usually leads to perforation of the bladder wall during the intraoperative period of transurethral resection of bladder tumors. Particular attention is paid to anesthesiological techniques, mostly – the obturator nerve blockade (ONB), and the development of this technique from the first presentation of G. Labat (1922) to the present day; algorithms for the performance of ONB for specialists in clinics with different levels of income; the sonoanatomy of the blockade zone was demonstrated during distal ONB techniques under ultrasound navigation.

**Key words:** obturator nerve, urology, anaesthesiology, obturator nerve blockade, regional anaesthesia, obturatory jerk, prevention of bladder perforation, oncology.

## **Введення**

Рак сечового міхура (PCM) залишається до цього часу однією з актуальних проблем онкоурології: за даними статистики, PCM займає 6те місце у структурі онкологічних захворювань (11,4 на 100 тис. населення), 3те місце серед урологічної та 2ге (відповідно 50–72%) серед онкоурологічної патології. Захворюваність чоловічого населення перевищують таку у жінок майже в 7 разів [1, 2]. Більшість новоутворень сечового міхура (60–70%) належать до поверхневих [2]. Ці пухлини схильні до рецидивування та прогресування в 10–20% випадків у інвазивні з негативним прогнозом [2]. При поверхневому PCM методом вибору є ТУР, при інвазивному — цистектомія з різними методами деривації сечі. ТУР у цьому випадку має свої ускладнення, одне з найсерйозніших – перфорація стінки сечового міхура петлею резектоскопа; це збільшує ризик виникнення ТУРП-синдрому, а також може погіршити онкологічні результати [3] через неповну резекцію, неможливість введення хімотерапевтичних препаратів у порожнину міхура та можливість диссемінації клітин пухлини. Перфорація сечового міхура також може спричинити необхідність лапаротомії, збільшуючи смертність серед пацієнтів. Найпоширенішим місцем перфорації протягом ТУР для пухлин на цій ділянці є бічна стінка сечового міхура [4]. Електрична стимуляція сусіднього обтураторного нерва під час електрорезекції пухлини бічної стінки може призвести до потужного спазму аддуктора ноги, відомого як «тік обтураторного нерва» (ТОН). ТОН під час ТУР значно підвищує ризик виникнення перфорації сечового міхура.

## **Мінімум анатомії**

Обтураторний (затульний) нерв – це змішаний нерв з руховими та сенсорними волокнами. Він утворений первинними передніми гілками сегментів L2, L3 та порцією L4 з поперекового сплетіння. Це великий нерв, який спускається вертикально у товщі *m. psoas major*, перш ніж вийти з внутрішньої межі м'яза в животі. Потім він проходить разом з попереково-крижовим стовбуром, входить у таз на рівні крижово-клубового суглоба (L5) під загальною клубовою артерією і веною, і проходить спереду/бічно до сечоводу. На цьому рівні він розміщений близько до стінки сечового міхура на його нижній/бічній частині, та потім розташовується спереду до затульних судин у верхній частині затульного отвору. Він виходить з малого таза нижче верхньої гілки лобкової кістки, проходячи через затульний канал перед входом в аддукторну ділянку стегна [4]. На цьому відрізку нерв поділяється на передню і задню гілки. Точка поділу варіює, і за даними одного з патанатомічних досліджень розташована внутрішньотазово у 23% випадків, всередині затульного каналу – у 52%, на стегні – у 25% [5]. У своєму внутрішньотазовому ході, нерв відокремлений від стегнового нерва іліопсоасним м'язом та клубовою фасцією. На цій ділянці він іннервує парієтальну очеревину бічної стінки тазу та розгалужується на гілки до зовнішнього затульного м'яза та кульшового суглобу. Передній відділ нерва входить до медіального компартменту стегна і віддає гілки, які іннервують короткий привідний м'яз, довгий привідний м'яз, тонкий м'яз, а також чутливі гілки до шкіри середньої частини медіальної ділянки стегна. Задня порція проходить крізь товщу зовнішнього затульного м'яза та іннервують як зовнішній затульний м'яз, так і великий привідний м'яз.

## **Які техніки запобіганню «тіку обтураторного нерва» наразі існують?**

### *Хірургічні методи*

Зменшення напруги діатермічного струму, що використовується під час резекції, знижує ризик ТОН. Широко розповсюджене твердження про те, що використання біполярної діатермії призводить до зниження ризику ТОН. Однак дослідження демонструють суперечливість доказів щодо переваги біполярної діатермії над монополярною. Volat et al. [6] продемонстрував, що використання біполярної діатермії мало значно нижчу частоту ТОН та перфорації сечового міхура. Xishuang et al. [7] у своїй роботі також відобразив нижчий рівень ускладнень (у т.ч. ТОН та перфорації сечового міхура) при застосуванні біполярної діатермії у порівнянні з використанням монополярної діатермії. Масштабне японське дослідження, що було проведене Sugihara et al. [8], продемонструвало, що резекції з використанням біполярної техніки притаманна суттєво нижча частота тяжких травм сечового міхура на противагу монополярній резекції.

Однак дослідження інших авторів не свідчать на користь подібних результатів: нещодавні дослідження демонструють еквівалентну ефективність та безпеку при застосуванні біполярної та монополярної діатермії [9, 10].

Ozer et al. [11] виявив статистично достовірну різницю при частоті виникнення затульного рефлексу та перфорації сечового міхура. На відміну від вищезгаданих досліджень, згідно його дослідження частота ускладнень була вища при застосуванні біполярної діатермії. Гіпотеза авторів пов'язує це явище з вищою температурою резекційної петлі під час використання біполярної діатермії, що в свою чергу призводить до збільшення ризику тяжких ускладнень.

Роздування сечового міхура ще більше наближає його латеральну стінку до зони розміщення затульного нерва; таким чином, уникання перероздування міхура знижує ризик стимуляції вищезазначеної структури. Незчисленна кількість інших методик також описані у літературі, такі як резекція пухлини більш тонкими шарами, лазерна резекція, реверсія полярності діатермічного струму та зміна зони розташування неактивного електроду [12].

### *Анестезіологічні техніки*

Трансуретральну резекцію пухлини сечового міхура можна проводити під загальною або регіонарною анестезією (нейроаксіальний блок). Поширеним є хибне уявлення відносно того, що нейроаксіальний (спінальний) блок буде мати пригнічуючий вплив на ТОН. Це не так. ТОН відбудеться у відповідь на пряму активацію затульного нерва діатермією. Спінальна анестезія залишається популярною технікою, зокрема завдяки її загальновідомій емпіричній безпеці серед літніх пацієнтів [13]. Дослідження серед пацієнтів, які перенесли трансуретральну резекцію простати (аналогічна когорта пацієнтів з тими, що викладені тут) не виявили жодної суттєвої переваги спінальної анестезії над загальною анестезією [14]. Загальноживані методи для зменшення ризику ТОН включають:

- використання міорелаксантів, що зумовлює необхідність використання загальної анестезії та ендотрахеальної інтубації для забезпечення прохідності дихальних шляхів;
- селективна блокада затульного нерва.

### **Використання міорелаксантів**

Нейром'язової блокади можна досягнути шляхом використання недеполяризуючих або депольаризуючих міорелаксантів. Обидві ці техніки вимагають загаль-

ної анестезії. Ендотрахеальна інтубація дозволяє у цьому випадку забезпечити штучну вентиляцію легень з позитивним тиском та захист дихальних шляхів від аспірації шлункового вмісту.

#### *Деполаризуючі міорелаксанти*

Cesur et al. у своїх роботах продемонстрували дані 8-річного досвіду робочої групи щодо профілактики ТОН при трансуретральній резекції пухлин сечового міхура за допомогою введення сукцинілхоліну безпосередньо перед резекцією новоутворення [15]. Жоден з 56 пацієнтів не продемонстрував явищ ТОН. Однак, варто зазначити: усі з цих пацієнтів потребували загальної анестезії з ШВЛ.

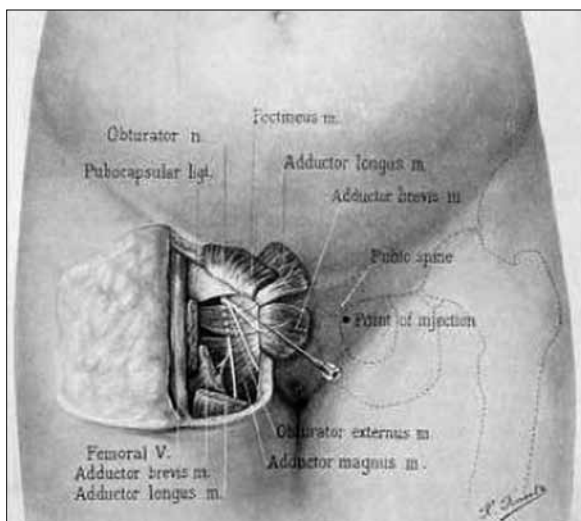
#### *Недеполаризуючі міорелаксанти*

Механізм дії препаратів у контексті теми суттєво не відрізняється від такого у деполаризуючих агентів. Серед недеполаризуючих агентів частіше за все використовуються атракурійум, рокуроній та векуроній.

#### **Блокада затульного нерва (БЗН)**

Для селективної блокади затульного нерва описані різноманітні техніки. Основними показаннями для виконання даної маніпуляції є боротьба з больовим синдромом в ділянці стегна, терапія спазму привідного м'язу стегна пов'язаного з гемі-або параплегією, та виконання її як компоненту анестезіологічного забезпечення уразі ортопедичних операцій (наприклад, при артропластії колінного суглоба).

Вперше описана Лабатом у 1922 році [16], класична БЗН проводилась за методом парестезії до розквіту технології нейростимуляції (наразі навіть при використанні класичного доступу за Лабатом пошук затульного нерва проводиться за допомогою нейростимуляції, сила струму 1.5–3 мА; наближення – при силі струму 0.3–0.5 мА; електрод встановлений на м'язі, що приводить стегно). Під час виконання цієї методики пацієнт знаходиться у положенні на спині з відведеною на 30° іпсилатеральною ногою. Введення голки проводиться перпендикулярно шкірі у точці, що розміщена на 1.5 см латеральніше та 1.5 см каудальніше від лобкового горбика. Класичний підхід включає у себе три послідовних маневри голкою після встановлення її у верхній частині затульного отвору дещо медіально, саме у місці проходження затульного нерва. Спочатку голка просувається до встановлення контакту з нижньою межею верхньої гілки лобкової кістки; після контакту, голку дещо підтягують та просувають вздовж лобка; нарешті, голку знов підтягують, перенаправляють дещо краніально та латерально під кутом 45° до моменту появи скорочень привідного м'язу стегна [17].



**Рис. 1.** Оригінальна ілюстрація G.Labat; зображені анатомічні орієнтири та хід голки [16].

Wassef [18] описав у 1993 році інтерадукторну техніку. У цьому випадку голка вводиться за верхнім краєм *m. adductor longus* та спрямовується латерально, з незначним нахилом доверху та дозаду, в напрямку до затульного каналу. Нейростимуляція у цьому випадку є обов'язковою. Pladzyk et al. [19] у своїй роботі продемонстрували перевагу інтерадукторної техніки при літотомічному положенні пацієнта: з 542 БЗН ефективними визнано 94%, ризик ускладнень при цьому залишався низьким.

Дослідження продемонстрували високу ефективність обох вищезазначених підходів для зниження частоти виникнення ТОН. У дослідженнях Kakinohana et al. [20] 2002 року зазначається, що інтерадукторна техніка дозволяє дещо швидше ідентифікувати затульний нерв; однак обидві техніки не мають достовірної статистичної різниці в аспектах успішності, тривалості блокади чи плазових рівнів анестетика.

Khorrami et al. [21] у 2010 описали досвід застосування трансвезікального доступу для блокади затульного нерву у 60 пацієнтів. Під контролем нейростимулятора, дослідники проводили введення 10 мл 1% розчину лідокаїну через робочий канал цистоскопу. У 6 випадках ідентифікувати затульний нерв було неможливо, та лідокаїн був введений сліпим методом. Незважаючи на проведене втручання, 1 пацієнт демонстрував скорочення привідного м'язу стегна. Згідно висновку авторів, місцева анестезія затульного нерва під час цистоскопії трансвезікальним доступом є ефективною методикою запобігання його стимуляції при трансуретральній резекції пухлин сечового міхура.

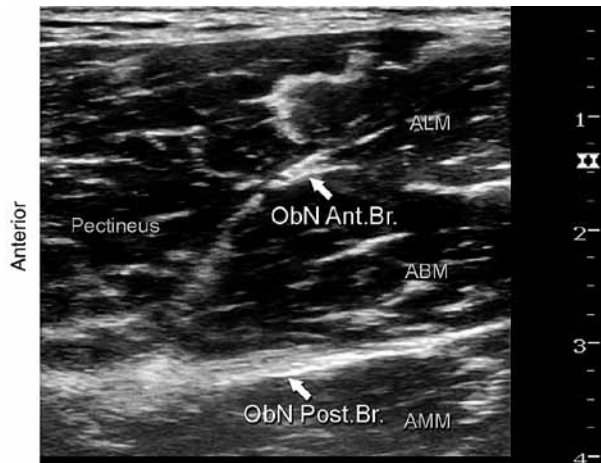
Sharma et al. [12] порівняли БЗН, що проводилася під спінальною анестезією з застосуванням нейростимулятора та БЗН трансвезікальним доступом. Ними знайдена статистично значуща різниця між досліджуваними групами стосовно виникнення ТОН, та наведено висновок про більшу ефективність БЗН з використанням нейростимулятора у порівнянні з трансвезікальною.

Нещодавно, Choquet et al. [22] описали паховий доступ до затульного нерва. Пацієнт розміщений на спині з дещо розведеними ногами. Відмітка на шкірі робиться в зоні пахової складки на середині уявного відрізка, котрий з'єднує внутрішню поверхню сухожилку *m. adductor longus* та місце пульсації стегнової артерії на паховій складці. У зоні даної відмітки вводиться голка в краніальному напрямку під контролем нейростимулятора до появи скорочень *m. gracilis* або *m. adductor longus*. Після зниження сили струму та підтвердження вірного розміщення голки, вводиться місцевий анестетик для блокади передньої гілки. Далі голка проводиться глибше та латеральніше до виникнення скорочень *m. adductor magnus*; локальний анестетик після підтвердження розміщення голки вводиться у цій зоні для анестезії задньої гілки. Авторами відмічене зниження дискомфорту та болю при проведенні блоку у порівнянні з іншими доступами, а також зниження кількості малих ускладнень.

Серія останніх досліджень порівняла техніку сонографічної ідентифікації затульного нерва з нейростимуляційними [23, 24]. УЗ-техніки можна поділити на дистальні та проксимальні у залежності від доступу.

Дистальний доступ являє собою такий, при якому УЗ-датчик встановлюється в паховій складці, та проводиться блокада передньої та задньої гілки нерва двома ін'єкціями анестетика, спрямованими у міжфасціальні площини розміщення вищевказаних гілок. Проксимальним є доступ, за допомогою якого блокада про-

**Рис. 2.** УЗ-анатомія при БЗН дистальним доступом. Скорочення на малюнку: ObN Ant.Br. – передня гілка затульного нерву; ObN Post.Br. – задня гілка затульного нерву; Pectineus – m. pectineus; ALM – m. adductor longus; ABM – m. adductor brevis; AMM – m. adductus magnus [17].



водиться однією ін'єкцією місцевого анестетика у міжфасціальну площину поміж m. pectineus та m. obturator externus [25].

Smith et al. [26] у 2016 році описав комбінацію УЗ та нейростимуляторного підходів до ідентифікації затульного нерва. В положенні пацієнта на спині з іпсилатеральною ногою дещо відведеною та ротованою назовні, датчик встановлюється у медіальному відділі стегна нижче пахової зв'язки для ідентифікації mm. adductor longus, brevis et magnus. Голка під УЗ-навігацією проводиться до затульного нерву, що розміщений у площині між m. adductor longus et m. adductor brevis, медіальніше до m. pectineus.

### **Заключення**

Трансуретральна резекція пухлини сечового міхура є відносно поширеною операцією серед пацієнтів похилого віку. Будь-яка з можливостей уникнути тяжких ускладнень з боку анестезії та техніки хірургічного втручання має бути використаною. Одним з найтяжчих ускладнень при проведенні трансуретральної резекції пухлин сечового міхура є «тік обтураторного нерва» (ТОН). З боку хірургічних технік для зниження частоти виникнення ТОН можливе зниження сили струму для діатермії, використання біполярних електродів замість монополярних та уникання перерозтягнення сечового міхура. Анестезіолог має пам'ятати про можливість такого ускладнення та індивідуально для кожного пацієнта оцінити можливість використання міорелаксації та/або блокади затульного нерва з метою профілактики ТОН.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. NHS Choices: Bladder cancer, 2015 / Електронне видання // Перегляд від 4 квітня 2017, посилання <http://www.nhs.uk/conditions/cancer-of-the-bladder/Pages/Introduction.aspx>, Дата останнього входу 20.09.2019.
2. Онкоурологія сьогодні: досягнення, проблеми, перспективи / Возіанов О.Ф., Романенко А.М., Клименко І.О. // Онкологія. – 2009. – Т. 2. – №2. – С. 152 – 158.
3. Impact of obturator nerve block on the short-term recurrence of superficial bladder tumors on the lateral wall. / Z.T. Tekgül [et al.] // Urol J. – 2014. – Vol. 11. – P. 1248–1252.

4. The actual incidence of bladder perforation following transurethral bladder surgery / M.D. Balbay [et al.] // *J Urol.* – 2005. – Vol. 174. – P.2260–2262.
5. Anatomic variations of the obturator nerve in the inguinal region: implications in conventional and ultrasound regional anesthesia techniques / S. Anagnostopoulou [et al.] // *Reg Anesth Pain Med.* – 2009. – Vol. 34. – P. 33–39.
6. Comparing the short-term outcomes and complications of monopolar and bipolar transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancers: a prospective, randomized, controlled study / D. Bolat [et al.] // *Arch Esp Urol.* – 2016. – Vol. 9. – P.225–233.
7. Comparing the safety and efficiency of conventional monopolar, plasmakinetic, and Holmium laser transurethral resection of primary non-muscle invasive bladder cancer / S. Xishuang [et al.] // *J Endourol.* – 2010. – Vol. 24. – P.69–73.
8. Comparison of perioperative outcomes including severe bladder injury between monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumors: a population based comparison / T. Sugihara [et al.] // *J Urol.* – 2014. – Vol.192. – P.1355–1359
9. Comparison of monopolar and bipolar transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer / M. Balci [et al.] // *Urol Int.* – 2018. – Vol. 100. – P. 100–104.
10. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial / V. Venkatramani [et al.] // *J Urol.* – 2014. – Vol.191. – P. 1703–1707.
11. Bladder injury secondary to obturator reflex is more common with plasmakinetic transurethral resection than monopolar transurethral resection of bladder cancer / K. Ozer [et al.] // *Cent European J Urol.* – 2015. – Vol. 68. – P.284–288.
12. Obturator nerve block in transurethral resection of bladder tumor: a comparative study by two techniques / D. Sharma [et al.] // *Anesth Essays Res.* – 2017. – Vol.11. – P.101–104.
13. Anaesthesia for transurethral resection of the prostate (TURP) / M. Porter, B. McCormick // *Up-date in Anaesthesia.* – 2003. – Vol. 16.
14. M.D. Reeves, P.S. Myles . Does anaesthetic technique affect the outcome after transurethral resection of the prostate? / M.D. Reeves, P.S. Myles // *BJU Int.* – 1999. – Vol.84. – P.982–986.
15. The role of succinylcholine in the prevention of the obturator nerve reflex during transurethral resection of bladder tumors / M. Cesur [et al.] // *Saudi Med J.* – 2008. – Vol.29. – P.668– 671.
16. Labat, G. Regional anesthesia: its technic and clinical application. / G. Labat // *WB Saunders Company.* – Philadelphia, 1922. – 525 pages.
17. NYSORA: Obturator nerve block. Retrieved April 4, 2017, from <http://www.nysora.com/techniques/nerve-stimulator-and-surface-based-ra-techniques/lower-extremitya/3028-obturator-nerve-block.html>. Дата останнього переходу за посиланням 06 Жов 2019.
18. Wassef, M.R. Interadductor approach to obturator nerve blockade for spastic conditions of adductor thigh muscles / M.R. Wassef // *Reg Anesth.* – 1993. – Vol.18. – P.13–17.
19. Over 500 obturator nerve blocks in the lithotomy position during transurethral resection of bladder tumor / K. Pladzyk [et al.] // *Cent European J Urol.* – 2012. – Vol.65. – P.67–70.
20. Interadductor approach to obturator nerve block for transurethral resection procedure: comparison with traditional approach / M. Kakinohana [et al.] // *J Anesth.* – 2002. – Vol.16. – P.123– 126.
21. Transvesical blockade of the obturator nerve to prevent adductor contraction in transurethral bladder surgery / M.H. Khorrani [et al.] // *J Endourol.* – 2010. – Vol.24. – P.1651–1654.
22. A new inguinal approach for the obturator nerve block: anatomical and randomized clinical studies / O. Choquet [et al.] // *Anesthesiology.* – 2005. – Vol.103. – P.1238–1245.
23. Ultrasound-guided obturator nerve block: interfascial injection versus a neurostimulation-assisted technique / A. Manassero [et al.] // *Reg Anesth Pain Med.* – 2012. – Vol.37. – P.67–71.
24. Ultrasound guided obturator nerve block: a single interfascial injection technique / S.H. Lee [et al.] // *J Anesth.* – 2011. – Vol.25. – P.923–926.



25. Ultrasound-guided obturator nerve block: a focused review on anatomy and updated techniques / T. Yoshida, T. Nakamoto, T. Kamibayashi // *Biomed Res Int.* – 2017. – Vol. 31. – P.12-24.
26. Avoiding the obturator jerk during TURBT / P.I. Panagoda, N. Vasdev, S. Gowrie-Mohana // *Curr Urol.* – 2018. – Vol.12. – P.1-5.

## REFERENCES

1. NHS Choices: Bladder cancer, 2015. Re-trrieved April 4, 2017, from <http://www.nhs.uk/conditions/cancer-of-the-bladder/Pages/Introduction.aspx>, Last access 20th of September, 2019.
2. Voziyanov, O., Romanenko, A., Klymenko I. Oncology today: achievements, challenges, prospects [Onkourolohiya s'ohodni: dosyahnennya, problemy, perspektyvy]. *Onkologiya.*, 2009, vol. 8, № 2, pp. 152 – 158.
3. Tekgül, Z.T. et al. Impact of obturator nerve block on the short-term recurrence of superficial bladder tumors on the lateral wall. *Urol J*, 2014, vol. 11, pp. 1248–1252.
4. Balbay, M.D., et al. The actual incidence of bladder perforation following transurethral bladder surgery. *J Urol*, 2005, vol. 174, pp. 2260–2262.
5. Anagnostopoulou, S., et al. Anatomic variations of the obturator nerve in the inguinal region: implications in conventional and ultrasound regional anesthesia techniques. *Reg Anesth Pain Med*, 2009, vol. 34, pp. 33–39.
6. Bolat, D., et al. Comparing the short-term outcomes and complications of monopolar and bipolar transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancers: a prospective, randomized, controlled study. *Arch Esp Urol*, 2016, vol. 9, pp.225–233.
7. Xishuang, S., et al. Comparing the safety and efficiency of conventional monopolar, plasmakinetic, and Holmium laser transurethral resection of primary non-muscle invasive bladder cancer. *J Endourol*, 2010, vol. 24, pp. 69–73.
8. Sugihara, T., et al. Comparison of perioperative outcomes including severe bladder injury between monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumors: a population based comparison. *J Urol*, 2014, vol.192, pp.1355–1359.
9. Balci, M. et al. Comparison of monopolar and bipolar transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Int*, 2018, vol. 100, pp. 100-104.
10. Venkatramani, V. et al. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial. *J Urol*, 2014, vol.191, pp. 1703–1707.
11. Ozer, K. et al. Bladder injury secondary to obturator reflex is more common with plasmakinetic transurethral resection than monopolar transurethral resection of bladder cancer. *Cent European J Urol*, 2015, vol. 68, pp.284–288.
12. Sharma, D. et al. Obturator nerve block in transurethral resection of bladder tumor: a comparative study by two techniques. *Anesth Essays Res*, 2017, vol.11, pp.101–104.
13. Porter, M., McCormick, B. Anaesthesia for transurethral resection of the prostate (TURP). *Update in Anaesthesia*, 2003, vol. 16.
14. Reeves, M.D., Myles, P.S. Does anaesthetic technique affect the outcome after transurethral resection of the prostate? *BJU Int*, 1999, vol.84, pp.982–986.
15. Cesur, M. et al. The role of succinylcholine in the prevention of the obturator nerve reflex during transurethral resection of bladder tumors. *Saudi Med J*, 2008, vol.29, pp.668– 671.
16. Labat, G. Regional anesthesia: its technic and clinical application. *WB Saunders Company*, Philadelphia, 1922.
17. NYSORA: Obturator nerve block. Retrieved April 4, 2017, from <http://www.nysora.com/techniques/nerve-stimulator-and-surface-based-ra-techniques/lower-extremitya/3028-obturator-nerve-block.html>. Last access 06 Oct 2019.

18. Wassef, M.R. Interadductor approach to obturator nerve blockade for spastic conditions of adductor thigh muscles. *Reg Anesth*, 1993, vol.18, pp.13-17.
19. Pladzyk, K. et al. Over 500 obturator nerve blocks in the lithotomy position during transurethral resection of bladder tumor. *Cent European J Urol*, 2012, vol.65, pp.67-70.
20. Kakinohana, M. et al. Interadductor approach to obturator nerve block for transurethral resection procedure: comparison with traditional approach. *J Anesth*, 2002, vol.16, pp.123-126.
21. Khorrami, M.H. et al. Transvesical blockade of the obturator nerve to prevent adductor contraction in transurethral bladder surgery. *J Endourol*, 2010, vol.24, pp.1651-1654.
22. Choquet, O. et al. A new inguinal approach for the obturator nerve block: anatomical and randomized clinical studies. *Anesthesiology*, 2005, vol.103, pp.1238-1245.
23. Manassero, A. et al. Ultrasound-guided obturator nerve block: interfascial injection versus a neurostimulation-assisted technique. *Reg Anesth Pain Med*, 2012, vol.37, pp.67-71.
24. Lee, S.H. et al. Ultrasound guided obturator nerve block: a single interfascial injection technique. *J Anesth*, 2011, vol.25, pp.923-926.
25. Yoshida, T., Nakamoto, T., Kamibayashi, T. Ultrasound-guided obturator nerve block: a focused review on anatomy and updated techniques. *Biomed Res Int*, 2017, vol. 31, pp.12-24.
26. Panagoda, P.I., Vasdev, N., Gowrie-Mohana, S. Avoiding the obturator jerk during TURBT. *Curr Urol*, 2018, vol.12, pp. 1-5.

Надійшла до редакції 16.09.2019

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. В. Суслов, дата рецензії 19.09.2019

## **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. Особливо 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 (Суг) 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 загальноживаними.

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 кожену 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 83G2:2G15. 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* 2GG5; 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., 2GG9, 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. *Poslednepravitel'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 3GG-6GG dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) – 2GG-3GG 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 статтю вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, 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, відслані 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. 6В, м. Одеса, 65016.

26. Контактний телефон 063323BB53.

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 – вказуються 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:

- 1) UDC index;
- 2) initials and the last name of the author (authors);
- 3) title of the article;
- 4) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- 5) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- 6) analysis of the modern researches and publications in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- 7) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- 8) formulation of the aim of the article (raising a task);
- 9) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;

- 10) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- 11) references;
- 12) 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. *Poslednepravitel'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](mailto:aicjournal@gmail.com)

26. Website [aicjournal.com.ua](http://aicjournal.com.ua)

**Editorial Board**

### **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.

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 Ministry 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 № 11 від 26.06.2019 р.

Printed by the resolution of Academic Council  
of the Odesa National Medical University.  
Report № 11 from 26.06.2019

Klinična anesteziologija ta intensivna terapija. Clinical Anesthesiology and Intensive Care [Text] : science journal / founders the Odesa National Medical University, Public Organization "The Odesa Scientific and Practical Society of Hemostasiology, Anesthesiology and Intensive Care". – Odesa : ONMedU, 2019

**Науковий журнал «Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія»  
Scientific Journal «Clinical Anesthesiology and Intensive Care»**

**№ 2 (14) 2019**

**ISSN 2411-9164 (Print)**

**ISSN 2616-5945 (Online)**

**DOI 10.31379/2411.2616.14.2**

**Передплатний індекс 86806**

**Адреса редакції:** 65082, Україна, Одеса, Валіховський пров., 2

**Телефон:** (096) 797-59-79. **E-mail:** aicjournal@gmail.com

**Web-сайт:** aicjournal.com.ua

Журнал зареєстровано Державною реєстраційною службою України

Свідоцтво про реєстрацію КВ № 19036-7916Р

Підписано до друку 17.10.2019. Формат 70x100/16. Папір офсетний

Обл.-вид. арк. 13,0. Тираж 200. Замовлення Д19-07/04

Видано Одеським національним медичним університетом  
65082, м. Одеса, Валіховський пров., 2. Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Надруковано ПФ «Видавництво "Університетська книга"»  
40000, м. Суми, Покровська площа, 6. Свідоцтво ДК № 5966 від 24.01.2018  
www.book.sumy.ua