

ISSN 2411-9164

КЛІНІЧНА
АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ
та **ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ**
НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

SCIENTIFIC JOURNAL

**Clinical Anesthesiology
& Intensive Care**

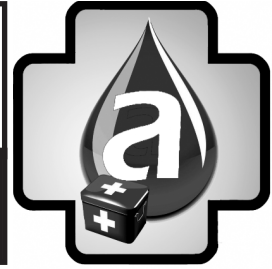


№ 2 (8)
2016



Засновано у 2012 році

КЛІНІЧНА АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ
та **ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ**
Clinical Anesthesiology
& Intensive Care



Засновники

Одеський національний медичний університет

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

Головний редактор академік НАМН України В. М. Запорожан

Заступник головного редактора О. О. Тарабрін

Відповідальний секретар С. С. Щербаков

Редакційна колегія

О. О. Буднюк, В. Є. Вансович, А. С. Владика, Д. Г. Гавриченко, Л. С. Годлевський, В. Г. Дубініна, Б. С. Запорожченко, Ю. І. Карпенко, Ф. І. Костев, Ч. М. Самама (Париж, Франція), В. В. Суслов (Київ, Україна), Ю. В. Сухін, О. О. Тарабрін (*заступник головного редактора*), Р. О. Ткаченко (Київ, Україна), С. С. Щербаков (*відповідальний секретар*)

Редакційна рада

М. А. Георгіянц — Харківський національний медичний університет (Харків, Україна), Ф. С. Глумчер — Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (Київ, Україна), С. М. Гриценко — Запорізька медична академія післядипломної освіти (Запоріжжя, Україна), К. Вернер — Університетська клініка (Майнц, Німеччина), Ю. Ю. Кобеляцький — Дніпропетровська державна медична академія (Дніпропетровськ, Україна), К. М. Лебединський — Північно-Західний державний медичний університет ім. І. І. Мечникова (Санкт-Петербург, Росія), Х. В. Ллау — Католицький університет Валенсії «Сан Вісент Мартір» (Валенсія, Іспанія), Й. Надставек — Університетська клініка Бонна (Бонн, Німеччина), П. Пелозі — Університет Інсубрія (Варезе, Італія), Я. М. Підгірний — Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького (Львів, Україна), І. І. Тігов — Івано-Франківський національний медичний університет (Івано-Франківськ, Україна), І. І. Тютрін — Сибірський державний медичний університет (Томськ, Росія), Л. В. Усенко — Дніпропетровська державна медична академія (Дніпропетровськ, Україна), В. І. Черній — Донецький національний медичний університет (Красний Лиман, Україна), Є. Чумаченко — Госпітальний центр Євро-Сейн (Париж, Франція), С. Шандру — Державний медичний та фармацевтичний університет ім. Н. Тестеміцану (Кишинів, Молдова), Є. М. Шифман — науковий центр акушерства, гінекології та перинатології імені академіка В. І. Кулакова (Москва, Росія)



Зміст Contents

Оригінальні дослідження Original Researches

- Protective Ventilation Improves Gas Exchange, Reduces Incidence of Atelectases and Hospital Length of Stay in Major Pancreatoduodenal Surgery
L. N. Rodionova, Ya. Yu. Ilyina, A. A. Ushakov, M. M. Sokolova, E. V. Fot, B. L. Duberman, V. V. Kuzkov, M. Yu. Kirov
Защитная периоперационная вентиляция улучшает исход и позволяет снизить частоту послеоперационных легочных осложнений
Л. Н. Родионова, Я. Ю. Ильина, А. А. Ушаков, М. М. Соколова, Е. В. Фот, Б. Л. Дуберман, В. В. Кузьков, М. Ю. Киров 4
- Therapeutic Hypothermia for Organ Protection in Critical Care
N. S. Tihonov, A. A. Zhukovsky, G. P. Plotnikov, E. V. Grigorev, D. M. Galimzyanov, D. L. Shukevich
Терапевтическая гипотермия для защиты органов в критических случаях
Н. С. Тихонов, А. А. Жуковский, Г. П. Плотников, Е. В. Григорьев, Д. М. Галимзянов, Д. Л. Шукевич 17
- Зміни функціонального стану тромбоцитів у хворих на гострий панкреатит
Б. Я. Підгірний
Changes of Platelet Morphology in Patients with Acute Pancreatitis
B. Ya. Pidhirny 23
- Динаміка показників цереброкардіальних взаємовідношень у хворих з апалічним синдромом на фоні нейрофармакотерапії
К. В. Назаренко, В. І. Черній, Г. А. Городник, І. А. Андронова
Performance Indicators of the Cerebro-Cardiac Relations in Patients with Vegetative State During Neuropharmacotherapy
K. V. Nazarenko, V. I. Cherniy, G. A. Gorodnik, I. A. Andronova 28



Комплексна корекція тромбоеморагічних розладів у хворих з гігантськими міомами матки <i>В. Г. Дубініна, О. О. Тарабрін, Г. І. Мазуренко, О. В. Лук'янчук, В. А. Бедрега, Д. С. Сажин</i> Complex Correction of Hemorrhagic Disorders in Patients with Giant Uterine Myomas <i>V. G. Dubinina, O. O. Tarabrin, G. I. Mazurenko, O. V. Lukianchuk, V. A. Bedrega, D. S. Sazhyn</i>	37
Вплив левосимендану на показники центральної гемодинаміки у пацієнтів із синдромом низького серцевого викиду після кардіохірургічних операцій в умовах штучного кровообігу <i>І. М. Кузьмич, О. В. Станішевський, М. Г. Мельник, Г. І. Ковтун, Н. Б. Іванюк</i> Influence of Levosimendan on the Indicators of Central Hemodynamics in Patients with Low Cardiac Output Syndrome that Underwent Cardiopulmonary Bypass for Cardiac Surgery <i>I. M. Kuzmich, O. V. Stanishevskiy, M. G. Melnyk, G. I. Kovtun, N. B. Ivanyuk</i>	45
Порівняльний аналіз схем призначення антифібринолітичних засобів у хворих із скелетною травмою <i>В. О. Іванова, С. С. Щербаків, К. П. Кірпічнікова, Ю. О. Потанчук</i> Comparative Analysis of Antifibrinolytic Agents Prescribed in Patients with Skeletal Trauma <i>V. O. Ivanova, S. S. Shcherbakov, K. P. Kirpichnikova, Yu. O. Potapchuk</i>	56
Анестезіологічний менеджмент феохромоцитом при лапароскопічних адреналектоміях: аналіз п'ятирічного досвіду застосування <i>М. В. Кунатовський, С. М. Черенько, О. А. Товкай</i> Anesthetic Management of Pheochromocytomas Laparoscopic Adrenalectomy: A 5-Year Analysis of the Application Experience <i>M. V. Kunatovsky, S. M. Cherenko, O. A. Tovkay</i>	62
Анальгетична ефективність білатеральної блокади поверхневого шийного сплетення при загальній анестезії севофлураном при тиреоїдектомії <i>С. О. Тарасенко, С. О. Дубров, М. Б. Горобейко, І. І. Кузьменко</i> The Analgesic Efficacy of Bilateral Blockade of Superficial Cervical Plexus Under Sevoflurane General Anesthesia in Thyroidectomy Patients <i>S. O. Tarasenko, S. O. Dubrov, M. B. Gorobeiko, I. I. Kuzmenko</i>	74

Проблеми анестезіології та інтенсивної терапії **Problems of Anesthesiology and Intensive Care**

Brain Protection Strategies and Controversies <i>Christian P. Werner</i> Стратегии и обсуждения мозговой протекции <i>Кристиан П. Вернер</i>	87
Анестезіологічне забезпечення операцій у хворих з деякими шкірними захворюваннями <i>А. С. Владика, Л. В. Роценюк, В. М. Воронцов, К. О. Подоплелов</i> Anesthetic Management of Operations Patients with Some Skin Diseases <i>A. S. Vladyka, L. V. Roshchenyuk, V. M. Vorontsov, K. O. Podoplelov</i>	94

Огляди **Reviews**

Perioperative Management of the Patients with Obstructive Sleep Apnea. Systematic Review of the Literature <i>Tatiana Ambrosii, Serghei Sandru</i>	
--	--

Периоперационное лечение больных с обструктивным апноэ сна. Систематический обзор литературы <i>Татьяна Амбросий, Сергей Шандру</i>	101
Thoracic Wall Nerve Block <i>B. Tsyakov, Z. Stepien, D. Onichimowski, E. Mayzner-Zawadzka</i> Блокады нервов грудной стенки <i>Б. Туяков, З. Степ'єн, Д. Оничимовский, Е. Майзнер-Завадска</i>	107

**Авторам
To authors**

Правила підготовки статей до журналу «Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія»	114
The Manual of the Article Style for “Clinical Anesthesiology and Intensive Care” Journal	117

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.

*Друкуються за рішенням Вченої ради
Одеського національного медичного університету.
Протокол № 4 від 8.12.2016 р.*

Klinična anesteziologija ta intensivna terapija. Clinical Anes-
thesiology and Intensive Care [Text] : science journal / founders the
Odessa National Medical University, Public Organization “The
Odessa Scientific and Practical Society of Hemostasiology, Anesthe-
siology and Intensive Care”. – 2012; Odessa : ONMedU, 2016.
2016 N 2 (8). – 200 copies.
ISSN 2411-9164

Журнал «Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. Clinical Anesthesiology and Intensive Care» № 2 (8) 2016 р. ISSN 2411-9164. Передплатний індекс 86806.	
<p><i>Адреса редакції</i> 65082, Україна, Одеса, Валіховський пров., 2</p> <p><i>Телефон</i> (097) 253-42-56</p> <p><i>E-mail</i> aicjournal@gmail.com</p> <p><i>Web-caim</i> aicjournal.com.ua</p>	<p><i>Редактор випуску</i> В. М. Попов</p> <p><i>Літературні редактори і коректори</i> А. А. Гречанова, І. К. Каневський, Р. В. Мерешко, О. В. Сидоренко, О. В. Титова, К. М. Цвігун</p> <p><i>Художній редактор</i> А. В. Попов</p> <p><i>Комп'ютерний дизайн, оригінал-макет</i> В. М. Попов, А. В. Попов</p> <p><i>Поліграфічні роботи</i> М. Р. Мерешко, Л. В. Титова</p>
<p>Журнал зареєстровано Державною реєстраційною службою України. Свідоцтво про реєстрацію КВ № 19036-7916Р. Підписано до друку 29.12.2016. Формат 70x100/16. Папір офсетний. Обл.-вид. арк. 13,0. Тираж 200. Зам. 1946. Видано і надруковано Одеським національним медичним університетом. 65082, Одеса, Валіховський пров., 2. Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001</p>	

UDC 616.345-006.6

L. N. Rodionova^{1, 2}, Ya. Yu. Ilyina^{1, 2}, A. A. Ushakov¹, M. M. Sokolova^{1, 2},
E. V. Fot^{1, 2}, B. L. Duberman³, V. V. Kuzkov^{1, 2}, M. Yu. Kirov^{1, 2}

**PROTECTIVE VENTILATION IMPROVES GAS
EXCHANGE, REDUCES INCIDENCE OF ATELECTASES
AND HOSPITAL LENGTH OF STAY IN MAJOR
PANCREATODUODENAL SURGERY**

*¹ Department of Anesthesiology and Intensive Care, Northern State Medical University,
Arkhangelsk, Russian Federation,*

² Department of Anesthesiology, City Hospital # 1, Arkhangelsk, Russian Federation,

*³ Department of Surgery, Northern State Medical University,
Arkhangelsk, Russian Federation*

УДК 616.345-006.6

Л. Н. Родионова, Я. Ю. Ильина, А. А. Ушаков, М. М. Соколова,
Е. В. Фот, Б. Л. Дуберман, В. В. Кузьков, М. Ю. Киров

**ЗАЩИТНАЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ УЛУЧШАЕТ
ИСХОД И ПОЗВОЛЯЕТ СНИЗИТЬ ЧАСТОТУ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ
ЛЕГОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Актуальность. Показано, что защитная периоперационная вентиляция улучшает исход и позволяет снизить частоту послеоперационных легочных осложнений.

Цель данного исследования – оценить влияние вентиляции с низким уровнем дыхательного объема (VT) либо отдельно, либо в сочетании с умеренной гиперкапнией при крупных панкреатодуоденальных вмешательствах.

Материалы и методы. Шестьдесят взрослых пациентов, запланированных на выборочную панкреатодуоденальную операцию длительностью >2 ч, были включены в проспективное исследование одного центра и рандомизированы на три группы: получающих высокий VT (10 мл/кг «идеальной» массы тела (PBW), группа HVT, n=20), низкий VT (6 мл/кг PBW, группа LVT, n=20) и низкий VT в сочетании с умеренной гиперкапнией и ацидозом (6 мл/кг PBW, PaCO₂ 45–60 мм рт. ст. в LVT+HC группе, n=20). Частота пневмокардиальных заболеваний и осложнений была зарегистрирована во время операции и в послеоперационном периоде.

Результаты и обсуждение. Значения VT были 619 (570–716), 370 (321–403) и 340 (312–430) мл/кг для HVT, в LVT и LVT+HC группах соответственно (p<0,001). По сравнению с группой HVT, соотношение PaO₂/FiO₂ было увеличенное в группе LVT – 392 (349–437) против 321 (289–358) мм рт. ст. через 24 ч после операции (p<0,05). Группа HVT имела более высокую частоту развития ателектазов (n=6), несмотря на более низкую распространенность курения, по сравнению с LVT (n=1) группой (p=0,017), и показала более длительный период пребывания в стационаре. Пациенты группы LVT+HC имели более низкие показатели артериального лактата и бикарбоната к концу оперативного вмешательства.

Выводы. При крупных панкреатодуоденальных вмешательствах превентивное использование защитного дыхательного объема улучшает послеоперационную оксигенацию, снижает частоту ателектазов, а также сокращает продолжительность пребывания в стационаре. Сочетание низкого дыхательного объема и допустимых параметров гиперкапнии и гиперкапнического ацидоза, снижающего концентрацию лактата, не имеет никаких дополнительных преимуществ и требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: защитная вентиляция, послеоперационные легочные осложнения, ателектазы, допустимая гиперкапния, панкреатодуоденальная хирургия.

UDC 616.345-006.6

L. N. Rodionova, Ya. Yu. Ilyina, A. A. Ushakov, M. M. Sokolova, E. V. Fot, B. L. Duberman, V. V. Kuzkov, M. Yu. Kirov

PROTECTIVE VENTILATION IMPROVES GAS EXCHANGE, REDUCES INCIDENCE OF ATELECTASES AND HOSPITAL LENGTH OF STAY IN MAJOR PANCREATODUODENAL SURGERY

Background: Protective perioperative ventilation has been shown to improve outcomes and reduce the incidence of postoperative pulmonary complications (PPC). The goal of this study was to assess the effects of ventilation with low tidal volume (V_T) either alone or in a combination with moderate permissive hypercapnia in major pancreatoduodenal interventions.

Materials and methods: Sixty adult patients scheduled for elective pancreatoduodenal surgery with duration >2 hrs were enrolled into a prospective single-center study. All patients were randomized to three groups receiving high V_T (10 mL/kg of predicted body weight (PBW), the HVT group, $n=20$), low V_T (6 mL/kg PBW, the LVT group, $n=20$), and low V_T combined with a moderate hypercapnia and hypercapnic acidosis (6 mL/kg PBW, PaCO₂ 45–60 mm Hg, the LVT+HC group, $n=20$). Cardiopulmonary parameters and the incidence of complications were registered during surgery and postoperatively.

Results and Discussion: The values of V_T were 619 (570–716), 370 (321–403), and 340 (312–430) mL/kg for the HVT, the LVT and the LVT+HC groups, respectively ($p<0.001$). Compared to the HVT group, PaO₂/FiO₂ ratio was increased in the LVT group: 392 (349–437) vs. 321 (289–358) mm Hg at 24 hrs postoperatively ($p<0.05$). The HVT group had higher incidence of atelectases ($n=6$) despite lower incidence of smoking compared with the LVT ($n=1$) group ($p=0.017$) and demonstrated longer length of hospital stay. The patients of the LVT+HC group had lower arterial lactate and bicarbonate excess values by the end of surgery.

Conclusions: In major pancreatoduodenal interventions, preventively protective tidal volume improves postoperative oxygenation, reduces the incidence of atelectases, and shortens length of hospital stay. The combination of low tidal volume and permissive hypercapnia results in hypercapnic acidosis decreasing the lactate concentration but adding no additional benefits and warrants further investigations.

Key words: protective ventilation, postoperative pulmonary complications, atelectasis, permissive hypercapnia, pancreatoduodenal surgery.

Introduction

Postoperative pulmonary complications (PPC) can significantly worsen the outcomes of major surgery, increasing the resource utilization and length of hospital stay. [1] The benefits of the protective mechanical ventilation with low tidal volume (V_T) resulting in improved outcome have been convincingly proved in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) in large clinical studies and meta-analyses. [2, 3] Respiratory support with protective tidal volume (V_T) of 6–8 mL/kg to limit volumotrauma as well as setting of an adequate positive end-expiratory pressure (PEEP) to prevent atelectotrauma can be considered as key measures for prevention and therapy of ARDS. [4] Beyond the lower V_T , the subgroup of protectively ventilated patients with ARDS with permissive hypercapnia might have certain additional benefits. The precise mechanism of this

effect is not completely clear and may involve the suppression of inflammation, mitigation of cell apoptosis, and, finally, counteraction the biotrauma. [5–7]

During the past two decades, we observe a “paradigm shift” of preventive approach from “tertiary”, targeted on the prevention of the complication and mortality in ARDS, to “secondary”, aimed in the prevention of development of PPC and ARDS *per se*. [8] In patients with initially intact lungs, *i. e.* those without ARDS, the use of protective perioperative ventilation as “secondary” preventive measure can dramatically improve postoperative outcomes and reduce the risk of PPC. [9] The prevention of PPC including its most severe form, postoperative ARDS is of utmost interest in major abdominal surgery when patients have initially intact lungs but are in a risk group postoperative respiratory adverse events. [10,11]

The important components of protective perioperative ventilation are low V_T and moderate PEEP targeting low plateau and driving pressures to avoid ventilator-associated lung injury. [12] However, the independent contributing role of both parameters as well as their interaction with specific pulmonary characteristics like lung compliance and non-modifiable risk factors are to be further explored and debated. In addition, the use of the relatively low tidal volume can be accidentally accompanied by permissive hypercapnia that can interact with systemic inflammatory response, biotrauma, and extrapulmonary organ function. [6, 13]

The major pancreatoduodenal interventions include the extensive and complex resection of pancreas, liver, as well as biliary and duodenal structures. This branch of elective surgery may be potentially associated with a high risk of pulmonary and extrapulmonary postoperative complications due to history of smoking, alcohol consumption, high bleeding potential, hypoalbuminemia, and advanced age. [14–16] We hypothesized that both the protective ventilation with low V_T and combination of low V_T with moderate permissive hypercapnia and hypercapnic acidosis can reduce risk of postoperative pulmonary complications after major pancreatoduodenal surgery. The aim of our study was to assess the effects of protective ventilation on hemodynamics, gas exchange, incidence of PPC and extrapulmonary complications, and clinical outcome in this type of surgery.

Methods

The study protocol and informed consent were approved by the Ethical Committee of the Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation. During the period 2014–2016 yrs., sixty patients (28 females/32 males, 54 (45–60) yrs.) scheduled for major pancreatoduodenal and/or hepatobiliary surgery (mostly, resection for pancreatobiliary cancer and chronic calcific pancreatitis) with expected duration of the intervention exceeding two hours were included into a prospective randomized study. All patients were visited 12 hrs before the intervention in the surgical ward and signed an informed consent.

Perioperative ventilation

Before anesthesia and start of mechanical ventilation, the patients were randomized using the envelope method to three groups receiving either high V_T (10 mL/kg of predicted body weight (PBW); the HVT group, $n=20$) or low V_T (6 mL/kg PBW; the LVT group, $n=20$). An additional group combined low V_T with moderate permissive hypercapnia (V_T 6 mL/kg PBW and PaCO_2 45–60 mm Hg; the LVT+HC group, $n=20$). In all groups, PEEP of 4 cm H_2O was set (Table 1).

The standard preoxygenation lasting for at least 3 minutes was performed in all the patients using 80 % oxygen (Datex Ohmeda Avance, GE, Madison, WI, USA). Initial FiO_2 was set at 30 % to achieve SpO_2 at least 95 %. In case of SpO_2 below 95 %, FiO_2 was increased with increment of 5 % to achieve the target SpO_2 value. In all patients, the respiratory support was discontinued using standard criteria and spontaneous breathing trial; the tracheal extubation was performed in the ICU by an independent ICU physi-

Ventilator settings in the studied groups

Group	Acronym	Settings
High tidal volume	HVT	Tidal volume 10 mL/kg PBW . Initial respiratory rate was set at 12 per min and tailored to achieve EtCO ₂ 35 mm Hg. Goal: PaO₂ 90–150 mm Hg, PaCO₂ 32–48 mm Hg
Low tidal volume	LVT	Tidal volume 6 mL/kg PBW . Initial respiratory rate was set at 14 per min and tailored to achieve EtCO ₂ 35 mm Hg. Goal: PaO₂ 90–150 mm Hg; PaCO₂ 32–48 mm Hg
Low tidal volume + permissive hypercapnia	LVT+HC	Tidal volume 6 mL/kg PBW . Initial respiratory rate was set at 8–10 per min and tailored to achieve EtCO ₂ 45 mm Hg. Goal: PaO₂ 90–150 mm Hg; PaCO₂ 45–60 mm Hg

Note. PBW — predicted body weight.

cian. The criteria for discontinuation of respiratory support were as follows: the ability to tolerate 30 minutes of spontaneous breathing trial *via* the pressure support ventilation with pressure support level of 6–8 cm H₂O, PaO₂/FiO₂ > 200 mm Hg, spontaneous minute volume < 10 L/min and respiratory rate < 30/min ($f/V_T < 65$ and $V_T > 6$ mL/kg PBW) as well as normal body temperature, no obvious bleeding or anemia, hemodynamic stability and adequate analgesia.

Anesthesia

Before the interventions, all patients received premedication with sedative (phenazepam 1.0 mg) and antacid (omeprazol 20 mg). After transfer to the operating room, the catheterization of peripheral vein was performed and sedation with diazepam 5–10 mg intravenously was provided. The radial arterial line and thoracic epidural catheterization (Th₇–Th₉) were set in all patients. Combined epidural anesthesia (ropivacain 20 mg and fentanyl 100 mcg) was provided prior the start of surgery. General anesthesia was induced using propofol (1.5–2.0 mg/kg) and fentanyl (100 mcg); muscular blockade was achieved with atracurium besilate (0.6 mg/kg). Thereafter the anesthesia was maintained with sevoflurane 1.5–2.5 vol. % with fresh gas flow of 1 L/min and continuous infusion of fentanyl (100 mcg/hr) and atracurium (25 mg/hr). Gastric tube and urinary catheter were set after the induction and intubation of the patients. Mean arterial pressure was maintained >65 mm Hg, if necessary using the titrated infusion of norepinephrine. Continuous infusion of a balanced crystalloid solution (4–5 mL/kg/hr) was performed intraoperatively.

Perioperative measurements and monitoring

Hemodynamics, gas exchange, and laboratory parameters were registered at the beginning of surgery, at the end of the intervention and during 72 hrs of the postoperative period. The invasive arterial blood pressure (radial artery), central venous pressure, and SpO₂ were monitored continuously (B40 Patient monitor, GE Medical Systems, Freiburg, Germany). Inspiratory and end-expiratory sevoflurane concentration, FiO₂ and FeO₂, and EtCO₂ were monitored using integrated monitor of anesthesia machine and Capnostream™ 20 monitor (Covidien, USA). Intra- and postoperatively, arterial and venous blood gases, lactate concentration, bicarbonate excess (BE) and hemoglobin concentration were regis-

tered. The incidence of the postoperative complications including atelectases (plain chest x-ray), postoperative ileus, pneumonia, bleeding, and anastomosis leakage, lengths of the ICU and hospital stay and mortality were analyzed up to the Day 28 after surgery.

Statistics

The data distribution was assessed using Shapiro–Wilk test. The data are presented as median (25th–75th percentiles). For data analysis, we used SPSS Statistics software (ver. 17, IBM, USA). Intergroup comparisons was performed using Kruskal–Wallis *H*-test followed by pairwise post-hoc Mann–Whitney *U*-test or χ^2 -test for nominal data when appropriate. The intragroup differences were explored using Wilcoxon test. A *p* value below 0.05 was regarded as statistically significant.

Results

We did not find any significant baseline differences between the groups except for the history of smoking that was lower in the HVT group (Table 2). The duration of both intra — and postoperative respiratory support as well as the overall duration of surgery were not different between the groups.

The values of V_T and $PaCO_2$ at the start and completion of the surgery for the HVT, the LVT, and the LVT+HC groups are depicted in Figure 1. Compared with the HVT group, PaO_2/FiO_2 ratio at 24 hrs postoperatively was higher in the LVT group: 333 (301–381) vs. 382 (349–423) mm Hg ($p=0.027$), but not in the LVT+HC group (Figure 2). Notably, the transient improvement of the postoperative oxygenation was achieved regardless the significantly higher incidence of smokers in the LVT group compared with the HVT group ($p=0.025$; Table 1).

During surgery, we observed significantly increased V_E and peak pressure in the HVT group (Figure 1, Table 3). The LVT+HC group had higher $PaCO_2$ and $EtCO_2$ compared with other groups. In parallel with development of hypercapnia, arterial pH, BE and lactate concentration reduced significantly ($p<0.03$ and <0.02 compared with the HVT and the LVT groups, respectively, Table 3).

The length of hospital but not the length of ICU stay was significantly longer in the HVT group compared with the LVT group (Figure 3). The overall mortality at Day 28 was 5 % ($n=1$ in the HVT group and $n=2$ in the LVT+HC group), and the overall incidence of postoperative complications was 40 % ($n=24$). We registered higher incidence of the postoperative complications, particularly, atelectases (Figure 4) in the HVT group compared with the LVT group. We found no differences in the overall incidence of complications and atelectases between the HVT and the LVT+HC groups.

Discussion

Our study demonstrated transiently improved postoperative oxygenation, reduced incidence of postoperative pulmonary atelectases, and shortened length of hospital stay in the patients ventilated with protective tidal volume of 6 mL/kg PBW during major pancreatoduodenal surgery. The combination of protective V_T with moderate hypercapnia and hypercapnic acidosis did not affect pulmonary function, but could potentially interplay with perioperative acid-base balance.

The improvement of oxygenation (PaO_2/FiO_2) was transient and registered at 24 hrs of the postoperative period only in the LVT, but not LVT+HC group. Moreover, we showed the decreased incidence of atelectases and tendency to reduced overall incidence of the postoperative complications in the LVT group that was accompanied by increased length of the hospital stay in the group ventilated with high V_T . In compliance with our results, Severgnini P. *et al.* have shown that in open abdominal surgery lasting more than two hours ventilation with relatively high V_T of 9 mL/kg and zero PEEP, resulted in com-

The characteristics of the patients

Data	HVT	LVT	LVT+HC	P value
Age, yrs	56 (48–61)	53 (45–63)	51 (41–58)	0.345
Weight, kg	70 (64–80)	62 (60–77)	69 (56–83)	0.539
Predicted Body Weight, kg	64 (56–71)	59 (53–67)	66 (52–71)	0.533
Gender (F / M)	8 / 12	11 / 9	9 / 11	0.626
Duration of surgery, min	160 (135–250)	190 (138–234)	225 (180–264)	0.269
Duration of mechanical ventilation, min	360 (270–525)	370 (265–499)	400 (295–473)	0.961
Length of ICU stay, hrs	44 (24–85)	43 (22–68)	45 (27–76)	0.711
Hospital stay, days	42 (25–51)	28 (21–38)	31 (26–41)	0.117
Smoking history, n (%)	6 (30)*	14 (70)	13 (65)	0.025
All complications, n (%)	11 (55)	5 (25)	8 (40)	0.131
Atelectases, n (%)	6 (30)*	1 (5)	2 (10)	0.047
Mortality, n (%)	1 (5)	0 (0)	2 (10)	0.315

Note. HVT, high tidal volume group; LVT, low tidal volume group; LVT+HC, high tidal volume group combined with hypercapnia. Data are presented as median (25th–75th percentiles), numbers or percentage. *p* values are calculated using Kruskal–Wallis H-test with *post hoc* Mann–Whitney *U*-test or χ^2 -test when appropriate for nominal data. * $p < 0.05$ between the HVT and LVT groups.

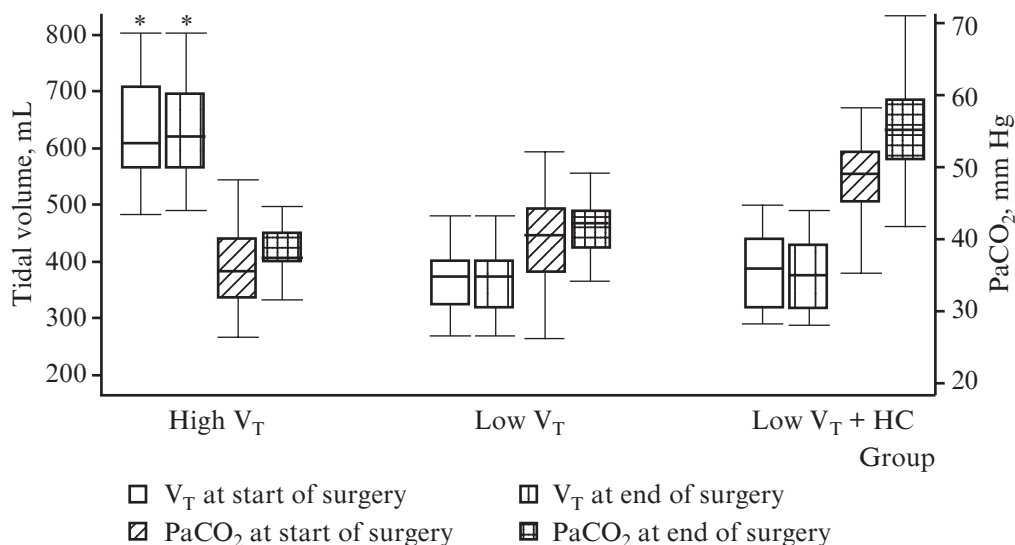


Fig. 1. The values of tidal volume and arterial partial pressure of CO₂ in the groups at the beginning and end of the surgery.

Note. Data are presented as median (25th–75th percentiles). *p* values are calculated using Kruskal–Wallis *H*-test followed by *post hoc* Mann–Whitney *U*-test. for the LVT group vs. the HVT group for tidal volume and the LVT group vs. the LVT+HC group for PaCO₂ at the start and end of surgery. * — $p < 0.001$.

Mean arterial pressure, mm Hg			
HVT	65 (57-79)	78 (64-83)	—
LVT	73 (58-80)	74 (63-83)	
LVT+HC	63 (56-81)	75 (68-78)	
Heart rate, 1/min			
HVT	72 (67-83)	69 (63-79)	
LVT	68 (57-76)	72 (61-83)	
LVT+HC	65 (55-77)	72 (66-89)	
pH of arterial blood			
HVT	7.41 (7.32-7.47)	7.30 (7.28-7.38)	7.36 (7.34-7.40)
LVT	7.35 (7.30-7.40)	7.28 (7.25-7.32)	7.37 (7.35-7.39)
LVT+HC	7.27 (7.23-7.33)*	7.16 (7.13-7.24)*	7.33 (7.31-7.37)†
BE, mmol/L			
HVT	-2.2 (-3.9-0.0)	-5.9 (-7.5...-3.1)	-5.2 (-7.8...-3.1)
LVT	-3.0 (-4.7...-1.4)	-6.8 (-7.4...-3.2)	-5.1 (-6.1...-3.4)
LVT+HC	-3.8 (-5.5...-2.1)	-8.0 (-8.8...-6.3)*	-6.1 (-7.8...-5.4)†
Arterial lactate, mmol/L			
HVT	0.8 (0.6-1.1)	1.1 (0.8-1.8)	1.7 (0.8-2.3)
LVT	0.7 (0.5-0.8)	1.1 (0.7-1.5)	1.5 (1.0-3.1)
LVT+HC	0.6 (0.5-0.7)*	0.7 (0.5-1.0)*, †	1.3 (1.0-2.4)
EtCO ₂ , mm Hg			
HVT	32 (28-35)	32 (29-35)	—
LVT	36 (35-42)	36 (34-38)	
LVT+HC	45 (42-47)*, †	47 (45-50)*, †	

Note. HVT — high tidal volume group; LVT — low tidal volume group; LVT+HC — high tidal volume group combined with hypercapnia. Data are presented as median (25th-75th percentiles), numbers or percentage, *p* values are calculated using Kruskal-Wallis *H*-test followed by post hoc Mann-Whitney *U*-test when appropriate. * — *p*<0.05 compared with the HVT group, † — *p*<0.05 compared with the LVT group.

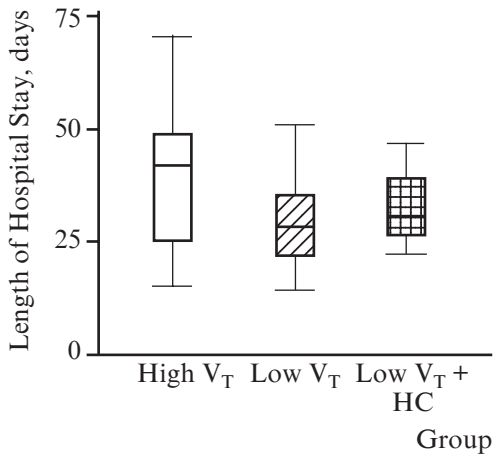


Fig. 3. The length of the hospital stay.

Note. Data are presented as median (25th–75th percentiles). p values are calculated using Kruskal–Wallis H -test followed by *post hoc* Mann–Whitney U -test. between the HVT and the LVT groups; * — $p=0.049$ compared with the LVT group.

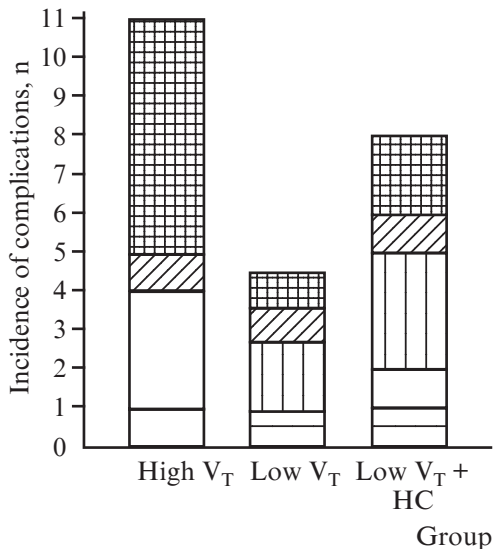


Fig. 4. The incidence of the postoperative complications in the study groups.

Note. Data are presented as stacked numbers of the complications. p values are calculated using χ^2 -test between the HVT and the LVT groups; * — $p=0.02$ for the incidence of atelectases between the HVT and LVT groups and $p=0.13$ for incidence of all complications between the HVT and the LVT groups.

The ability of preventive low V_T to counteract the potential injurious and pro-inflammatory effects of inadvertent lung overdistension related to conventional ventilation is still a matter of debates [18, 19]. Thus, Cai H. *et al.* showed by means of computed tomography that ventilation with protective V_T of 6 mL/kg alone without PEEP was not associated with any difference both in the incidence of atelectases and in oxygenation compared with the V_T of 10 mL/kg. [20] In routine practice, low V_T is associated with the rather unjustified fair of atelectases, which probably could be counteracted by an adequate PEEP. Since our study included the patients with body mass index within the relatively normal range of 23.2 (21.3–28. 4) kg/m², the empiric relatively low PEEP of 4 cm H₂O could be considered adequate to reduce the risk of atelectases. As a result, low V_T was accompanied by a significant reduction of the atelectases incidence compared with the HVT group that makes this approach attractive for a wider use in clinical practice.

As noted, the PPC have been considered to be strongly associated with prolonged hospital stay [21] that was also confirmed by the presented results. Despite our study confirms the conclusions of several similar investigations showing that protective ventilation can improve gas exchange, lung mechanics and attenuate the risk of PPC and extrapulmonary adverse events [10, 11, 22], its results could contribute to the pool of the evidences favoring protective ventilation in major pancreatoduodenal surgery due to relatively homogenous patient population and insights into effects of permissive hypercapnia.

In our study, we induced a moderate degree of hypercapnia in the LVT+HC group aiming to prevent significant hemodynamic effects, risk of organ dysfunction, and increased consumption of anesthetic drugs. The patients assigned to this group did not show any additional improvement in oxygenation or reduced incidence of PPC and, namely, atelectases compared with both the LVT and the HVT groups. We found that only minor and transient metabolic effects in the LVT+HC group are reduced arterial lactate concentration combined with res-

piratory acidosis and lower bicarbonate excess values. Hypercapnia and acidosis could interact with inflammation, modulate biotrauma, and attenuate ARDS that mostly explored so far in isolated lungs and *in vivo* experimental studies [23–25]. In addition, the exact values of hypercapnic acidosis and hypercapnia are not settled ranging from 6.90–7.40 and 40–100 mm Hg, respectively and the distinct mechanism of the protection remains unrevealed. [26, 27] However, beyond the experimental attenuation of the cytokine release, hypercapnia can exert several deleterious effects *via* overproduction of nitric oxide, impaired plasma membrane repair, immunosuppression, and possible promotion of the bacterial growth. [6] These effects combined with influence of hypercapnia on cardiovascular and central nervous systems can prevent physician to avoid this maneuver in patients without ARDS. [28–30] The reduction in lactate concentration observed in our study can be explained by the metabolic acid-base effect of hypercapnic acidosis rather than any modification of organ perfusion. Indeed, it is suggested that the decreased lactate concentration during hypercapnia might actually result from the inhibition of phosphofructokinase activity, suppressed transport of lactic acid from muscles, and augmented rate of lactate oxidation. [31–33] Therefore, the effects of hypercapnia associated with hypercapnic acidosis and low tidal volume on PPC incidence might worth further investigations to clarify the value of this approach for routine clinical practice.

Limitations

The limitations of our study include the relatively small number of observations. Applying low tidal volume, we did not consider the specific targets for pulmonary compliance, peak, plateau and driving pressures that can also limit the applicability of the findings. The population of patients is heterogeneous in respect of the type of surgery and underlying pathology, therefore both cancer- and not cancer-related interventions were included.

Conclusions

In major elective pancreatoduodenal surgery, preventive reduction of tidal volume to protective values results in transiently improved postoperative oxygenation, reduced incidence of atelectases, and shortened length of the hospital stay. The combination of low tidal volume and permissive hypercapnia leads to transient decrease in lactate concentration but does not add any substantial benefits to the outcome and organ function and warrants further investigations.

Acknowledgements

We appreciate the assistance of Andrey A. Papko, MD, and Maria A. Feoktistova, MD.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Canet J.* Postoperative respiratory failure: pathogenesis, prediction, and prevention / J. Canet, L. Gallart // *Curr Opin Crit Care.* – 2014. – N 20. – P. 56–62.
2. *Acute Respiratory Distress Syndrome Network.* Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome // *N Engl J Med.* – 2000. – N 342. – P. 1301–1308.
3. *Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury / C. Putensen, N. Theuerkauf, J. Zinserling [et al.] // Ann Intern Med.* – 2009. – N 151. – P. 566–642.
4. *Gonga M. N.* Acute respiratory distress syndrome: shifting the emphasis from treatment to prevention / M. N. Gonga, B. T. Thompson // *Curr Opin Crit Care.* – 2016. – N 22. – P. 21–37.
5. *Permissive hypercapnia — role in protective lung ventilator strategies / J. G. Laffey, D. O’Croinin, P. McLoughlin, B. P. Kavanagh // Intensive Care Med.* – 2004. – N 30. – P. 347–356.
6. *Ismaiel N. M.* Effects of hypercapnia and hypercapnic acidosis on attenuation of ventilator-associated lung injury / N. M. Ismaiel, D. Henzler // *Minerva Anesthesiol.* – 2011. – N 77. – P. 723–733.

7. *Hypercapnic acidosis is protective in an in vivo model of ventilator-induced lung injury* / S. E. Sinclair, D. A. Kregnow, W. J. E. Lamm [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2002. – N 166. – P. 403–408.
8. *Neto A. S. Ventilation with lower tidal volumes for critically ill patients without the acute respiratory distress syndrome: a systematic translational review and meta-analysis* / A. S. Neto, L. Nagtzaam, M. J. Schultz // *Curr Opin Crit Care.* – 2014. – N 20. – P. 25–32.
9. *Protective versus Conventional Ventilation for Surgery: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis* / A. S. Neto, S. N. Hemmes, C. S. Barbas [et al.] // *Anesthesiology.* – 2015. – N 123. – P. 66–78.
10. *Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function* / P. Severgnini, G. Selmo, C. Lanza [et al.] // *Anesthesiology.* – 2013. – N 118. – P. 1307–1328.
11. *Futier E. Protective lung ventilation in operating room: a systematic review* / E. Futier, J. M. Constantin, S. Jaber // *Minerva Anesthesiol.* – 2014. – N 80. – P. 726–735.
12. *PROVE Network Investigators. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data* / A. S. Neto, S. N. Hemmes, C. S. Barbas [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2016. – N 4. – P. 272–280.
13. *Masterson C. Hypercapnia: clinical relevance and mechanisms of action* / C. Masterson, G. Otulakowski, B. P. Kavanagh // *Curr Opin Crit Care.* – 2015. – N 21. – P. 7–12.
14. *Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. The National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program* / A. M. Arozullah, J. Daley, W. G. Henderson, S. F. Khuri // *Ann Surg.* – 2000. – N 232. – P. 242–295.
15. *Major pancreatic resections for suspected cancer in a community-based teaching hospital: lessons learned* / R. E. Metreveli, K. Sahm, R. Abdel-Misih, N. J. Petrelli // *J Surg Oncol.* – 2007. – N 95. – P. 201–206.
16. *ARISCAT Group. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort* / J. Canet, L. Gallart, C. Gomar [et al.] // *Anesthesiology.* – 2010. – N 113. – P. 1338–1350.
17. *Ventilation with low tidal volumes during upper abdominal surgery does not improve postoperative lung function* / T. A. Treschan, W. Kaisers, M. S. Schaefer [et al.] // *Br J Anaesth.* – 2012. – N 109. – P. 263–271.
18. *The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery* / H. Wrigge, U. Uhlig, J. Zinserling [et al.] // *Anesth Analg.* – 2004. – N 98. – P. 775–781.
19. *Lung epithelial injury markers are not influenced by use of lower tidal volumes during elective surgery in patients without preexisting lung injury* / R. M. Determann, E. K. Wolthuis, G. Choi [et al.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2008. – N 294. – P. 344–350.
20. *Effect of low tidal volume ventilation on atelectasis in patients during general anesthesia: a computed tomographic scan* / H. Cai, H. Gong, L. Zhang [et al.] // *J Clin Anesth.* – 2007. – N 19. – P. 125–129.
21. *European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology: Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study* / R. M. Pearse, R. P. Moreno, P. Bauer [et al.] // *Lancet.* – 2012. – N 380. – P. 1059–1065.
22. *Comparison of two ventilatory strategies in elderly patients undergoing major abdominal surgery* / T. N. Weingarten, F. X. Whalen, D. O. Warner [et al.] // *Br J Anaesth.* – 2010. – N 104. – P. 16–22.
23. *Hypercapnic acidosis is protective in an In vivo model of ventilator-induced lung injury* / S. E. Sinclair, D. A. Kregnow, W. J. E. Lamm [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2002. – N 166. – P. 403–408.
24. *Hypercapnic acidosis attenuates edotoxin-induced nuclear factor-kappa B activation* / K. Takeshita, Y. Suzuki, K. Nishio [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2003. – N 29. – P. 124–132.
25. *Hypercapnic acidosis attenuates shock and lung injury in early and prolonged systemic sepsis* / J. Costello, B. Higgins, M. Contreras [et al.] // *Crit Care Med.* – 2009. – N 37. – P. 2412–2420.

26. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study / K. G. Hickling, J. Walsh, S. Henderson, R. Jackson // *Crit Care Med.* – 1994. – N 22. – P. 1568–1578.
27. Protective effects of Hypercapnic acidosis on ventilator-induced lung injury / A. F. Broccard, J. R. Hotchkiss, C. Vannay [et al.] // *Am J Resp Crit Care Med.* – 2001. – N 164. – P. 802–806.
28. Marhong J. Carbon dioxide in the critically ill: too much or too little of a good thing? / J. Marhong, E. Fan // *Respir Care.* – 2014. – N 59. – P. 1597–1605.
29. Hypercapnia and acidosis in sepsis: a double-edged sword? / G. Curley, M. M. Contreras, A. D. Nichol [et al.] // *Anesthesiology.* – 2010. – N 112. – P. 462–472.
30. Cullen D. J. Cardiovascular effects of carbon dioxide in man / D. J. Cullen, E. I. Eger // *Anesthesiology.* – 1974. – N 41. – P. 345–349.
31. The effects of hypercapnia on the metabolic response to progressive exhaustive work / T. E. Graham, B. A. Wilson, M. Sample [et al.] // *Med Sci Sports Exerc.* – 1980. – N 14. – P. 278–284.
32. Graham T. E. Skeletal muscle lactate release and glycolytic intermediates during hypercapnia / T. E. Graham, J. K. Barclay, B. A. Wilson // *J Appl Physiol.* – 1986. – N 60. – P. 568–575.
33. Effects of acidosis on rat muscle metabolism and performance during heavy exercise / L. L. Spriet, C. G. Matsos, S. J. Peters [et al.] // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 1985. – N 248. – P. 337–C347.

REFERENCES

1. Canet J., Gallart L. Postoperative respiratory failure: pathogenesis, prediction, and prevention. *Curr Opin Crit Care* 2014; 20: 56-62.
2. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-1308.
3. Putensen C., Theuerkauf N., Zinserling J., Wrigge H., Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 2009; 151: 566-76.
4. Gonga M.N., Thompson B.T. Acute respiratory distress syndrome: shifting the emphasis from treatment to prevention. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22: 21-37.
5. Laffey J.G., O’Croinin D., McLoughlin P., Kavanagh B.P. Permissive hypercapnia — role in protective lung ventilator strategies. *Intensive Care Med* 2004; 30: 347-356.
6. Ismaiel N.M., Henzler D. Effects of hypercapnia and hypercapnic acidosis on attenuation of ventilator-associated lung injury *Minerva Anesthesiol* 2011; 77: 723-733.
7. Sinclair S.E., Kregnow D.A., Lamm W.JE, Starr I.R., Chi E.Y., Hlastala M.P. Hypercapnic acidosis is protective in an *in vivo* model of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 403-408.
8. Neto A.S., Nagtzaam L., Schultz M.J. Ventilation with lower tidal volumes for critically ill patients without the acute respiratory distress syndrome: a systematic translational review and meta-analysis. *Curr Opin Crit Care* 2014; 20: 25-32.
9. Neto A.S., Hemmes S.N., Barbas C.S. [et al]. PROVE Network Investigators. Protective versus Conventional Ventilation for Surgery: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. *Anesthesiology* 2015; 123: 66-78.
10. Severgnini P., Selmo G., Lanza C., Chiesa A., Frigerio A., Bacuzzi A. [et al]. Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function. *Anesthesiology* 2013; 118: 1307-21.
11. Futier E., Constantin J.M., Jaber S. Protective lung ventilation in operating room: a systematic review. *Minerva Anesthesiol* 2014; 80: 726-735.
12. Neto A.S., Hemmes S.N., Barbas C.S. [et al]. PROVE Network Investigators. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 272-280.
13. Masterson C., Otulakowski G., Kavanagh B.P. Hypercapnia: clinical relevance and mechanisms of action. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21: 7-12.

14. Arozullah A.M., Daley J., Henderson W.G., Khuri S.F. Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. The National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg* 2000; 232: 242-53.
15. Metreveli R.E., Sahm K., Abdel-Misih R., Petrelli N.J. Major pancreatic resections for suspected cancer in a community-based teaching hospital: lessons learned. *J Surg Oncol* 2007; 95: 201-206.
16. Canet J., Gallart L., Gomar C., Paluzie G., Valles J. [et al]. ARISCAT Group. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 2010; 113: 1338-1350.
17. Treschan T.A., Kaisers W., Schaefer M.S. [et al]. Ventilation with low tidal volumes during upper abdominal surgery does not improve postoperative lung function. *Br J Anaesth* 2012; 109: 263-271.
18. Wrigge H., Uhlig U., Zinserling J. [et al]. The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 775-781.
19. Determann R.M., Wolthuis E.K., Choi G. [et al]. Lung epithelial injury markers are not influenced by use of lower tidal volumes during elective surgery in patients without preexisting lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 294: L344-L350.
20. Cai H., Gong H., Zhang L., Wang Y., Tian Y. Effect of low tidal volume ventilation on atelectasis in patients during general anesthesia: a computed tomographic scan. *J Clin Anesth* 2007; 19: 125-129.
21. Pearse R.M., Moreno R.P., Bauer P. [et al]. European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology: Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet* 2012; 380: 1059-1065.
22. Weingarten T.N., Whalen F.X., Warner D.O. [et al]. Comparison of two ventilatory strategies in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2010; 104: 16-22.
23. Sinclair S.E., Kregnow D.A., Lamm W.JE. [et al]. Hypercapnic acidosis is protective in an In vivo model of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 403-408.
24. Takeshita K., Suzuki Y., Nishio K. [et al]. Hypercapnic acidosis attenuates edotoxin-induced nuclear factor-kappa B activation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29: 124-132.
25. Costello J., Higgins B., Contreras M. [et al]. Hypercapnic acidosis attenuates shock and lung injury in early and prolonged systemic sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37: 2412-2420.
26. Hickling K.G., Walsh Jro, Henderson Sto, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med* 1994; 22: 1568-1578.
27. Broccard A.F., Hotchkiss J.R., Vannay C. [et al]. Protective effects of Hypercapnic acidosis on ventilator-induced lung injury. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164: 802-806.
28. Marhong J., Fan E. Carbon dioxide in the critically ill: too much or too little of a good thing? *Respir Care* 2014; 59: 1597-1605.
29. Curley G., Contreras M.M., Nichol A.D., Higgins B.D., Laffey J.G. Hypercapnia and acidosis in sepsis: a double-edged sword? *Anesthesiology* 2010; 112: 462-472.
30. Cullen D.J., Eger E.I. 2nd. Cardiovascular effects of carbon dioxide in man. *Anesthesiology* 1974; 41: 345-349.
31. Graham T.E., Wilson B.A., Sample M., Dijk J.V., Bonen A. The effects of hypercapnia on the metabolic response to progressive exhaustive work. *Med Sci Sports Exerc* 1980; 14: 278-284.
32. Graham T.E., Barclay J.K., Wilson B.A. Skeletal muscle lactate release and glycolytic intermediates during hypercapnia. *J Appl Physiol* 1986; 60: 568-575.
33. Spriet L.L., Matsos C.G., Peters S.J., Heigenhauser G.J.F, Jones N. Effects of acidosis on rat muscle metabolism and performance during heavy exercise. *Am J Physiol Cell Physiol* 1985; 248: C337-C347.

Надійшла 17.10.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. Б. С. Запорожченко

N. S. Tihonov², A. A. Zhukovsky², G. P. Plotnikov^{1, 2}, E. V. Grigorev¹,
D. M. Galimzyanov², D. L. Shukevich¹

THERAPEUTIC HYPOTHERMIA FOR ORGAN PROTECTION IN CRITICAL CARE

¹ Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of
Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation,

² Municipal Budgetary Healthcare Institution "Kemerovo Cardiology Dispensary",
Kemerovo, Russian Federation

УДК 16.13-089.5(075.8)

Н. С. Тихонов, А. А. Жуковский, Г. П. Плотников, Е. В. Григорьев,
Д. М. Галимзянов, Д. Л. Шукевич

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕРМИЯ ДЛЯ ЗАЩИТЫ ОРГАНОВ В КРИТИЧЕСКИХ СЛУЧАЯХ

В исследование были включены 58 больных с внутримозговыми гематомами (n=44) и кардиогенным шоком (n=14), чтобы оценить эффективность терапевтической гипотермии (ТГ) в соответствии с изменениями системной и церебральной гемодинамики, что приводит к дисфункции органов.

Для мониторинга был использован широкий спектр методов и инструментов. Были обнаружены положительные эффекты ТГ, влияющие на периферический и мозговой кровоток. Иницирование ТГ привело к снижению постгипоксической энцефалопатии наравне с уменьшением признаков гипоперфузии внутренних органов. Кроме того, ТГ оказало положительное влияние на течение синдрома полиорганной недостаточности. Коэффициент смертности в группе ТГ незначительно снизился по сравнению с контрольной группой.

Массив соответствующих вопросов предлагается для дальнейших исследований. Иницирование неинвазивной ТГ не противоречит другим стратегиям ведения данных больных. В сочетании с другими методами интенсивной терапии ТГ является эффективным решением для защиты органов от вредного воздействия гипоксии. Однако иницирование ТГ, особенно у нейрохирургических больных, требует расширенного мониторинга. Терапевтическая гипотермия — высокоэффективная модель в интенсивной терапии нетравматических субарахноидальных кровоизлияний.

Ключевые слова: переохлаждение, интенсивная терапия, внутримозговые гематомы, кардиогенный шок.

UDC 16.13-089.5(075.8)

N. S. Tihonov, A. A. Zhukovsky, G. P. Plotnikov, E. V. Grigorev, D. M. Galimzyanov, D. L. Shukevich

THERAPEUTIC HYPOTHERMIA FOR ORGAN PROTECTION IN CRITICAL CARE

58 patients with intracerebral hematomas (n=44) and cardiogenic shock (n=14) were included in the study to assess the effectiveness of therapeutic hypothermia (TH) according to the changes in systemic and cerebral hemodynamics, leading to organ dysfunction. A wide range of methods and tool were used for monitoring. Positive effects of TH on the peripheral and cerebral blood flow have been found. Moreover, the initiation of TH reduced post-hypoxic encephalopathy as well as the signs of hypoperfusion of splanhnic circulation. TH produced a positive effect on the course of multiple organ dysfunction syndrome. Mortality rate in the TH group slightly decreased compared to the control group. An array of relevant issues is proposed for further studies. The initiation of non-invasive TH does not interfere with other management strategies. TH combined with other intensive care modalities appears to be an effective option for protecting organs against the deleterious

effects of hypoxia. The initiation of TH, particularly in neurosurgical patients, requires advanced monitoring. TH is a high effective modality in intensive care of nontraumatic subarachnoid hemorrhage.

Key words: hypothermia, critical care, intracerebral hematoma, cardiogenic shock.

Background

During the last decade hypothermia being a promising method for protecting organs against the deleterious effects of hypoxia has stepped over the threshold of the research laboratories and is in daily clinical practice (6; 7). Many studies concluded that hypothermia is a highly effective modality to prevent intraoperative brain injury with the further development of post-hypoxic encephalopathy caused by sudden cardiac arrest, neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy, stroke, head and spinal cord trauma. This beneficial effect was evidenced also for cranial-cerebral hypothermia and therapeutic hypothermia (TH) (13; 14). Thus, the specific mechanisms of hypothermic protection remain unclear. It is assumed that TH interrupts or modulates metabolic, molecular and cellular pathways leading to neuronal death (8). Over the decades the prevention of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in critically ill patients remains relevant. Despite all innovations and improvements in organ protection, MODS is associated with 23–25 % mortality rate. Indeed, a new phenotype of MODS has emerged — persistent MODS (PICS — persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome), characterized by prolonged stay in intensive care units (ICU), when organ dysfunction may be controlled, but not treated, and is accompanied by recurrent infections with mild systemic inflammatory response syndrome (SIRS), lymphopenia, and decreased lean mass (2; 17). We hypothesized that TH can prevent the development of MODS in critically ill patients. Therefore, the aim of the present study was to assess the effectiveness of TH in different groups of intensive care patients.

Material and Methods

A prospective, non-randomized study was approved by the Local Ethics Committees of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases and Kemerovo Cardiology Dispensary. 58 patients underwent TH using an Arctic Sun 5000 Temperature Management System (BardMedical, USA) with the conductive pads placed on the chest and lower extremities of the patient. TH with the target temperature (T°) 34°C was induced at the time of admission to the ICU. The duration of TH was 52 hours (min 38, max 64). TH was performed in 44 neurosurgical patients with cerebral aneurysm rupture, complicated by subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm (CV), cerebral edema, who had undergone craniotomy and aneurism clipping. TH was performed in 14 cardiac patients admitted to the ICU with cardiogenic shock who had undergone percutaneous coronary intervention (multivessel stenting and / or angioplasty). All cardiac patients were on intra-aortic balloon pump (IABP) combined with mechanical ventilation and inotropic support at high doses. The control group consisted of 20 patients (10 neurosurgical patients and 10 cardiac patients), who were comparable in clinical and anthropometric data. The exclusion criteria were as follows: standard contraindications for TH (3). In 20 patients (34.5 %) the full scope of monitored parameters was not achieved due to the absence of the need to place the intracranial pressure (ICP) sensors. Main clinical laboratory data were measured and analyzed. Jugular venous oxygen saturation (SbvjO₂) was estimated from the lesion site in neurosurgical patients. Parameters of central hemodynamics were evaluated using a patient monitor Nihon Kohden ISM4113K, Japan with the calculation of delivery / oxygen consumption (DO₂ / VO₂). Intracranial pressure was measured using a Spiegelberg brain pressure monitor, Germany). Linear blood flow velocity (BFV) was measured using a transcranial Doppler monitor “Angiodin Universal” (BIOSS, Russia). Basal metabolic rate (BMR) was assessed using a monitor “MPR 6-03

Triton” (Triton, Russia). Regional perfusion was estimated using the resistive index (RI) in the mesenteric and renal arteries with a scanner «Vivid-7 Dimension», General Electric, USA). The severity of patients’ illness was assessed using the SOFA score. Serum levels of biochemical prognostic markers of MODS (S100, intestinal fatty-acid-binding protein (I-FABP) were measured every 12 hours during TH treatment. Data are presented as median and 25th and 75th percentiles (Me [25 %, 75 %]). All statistical analyses were computed using “Statistica. 6.1.”

Results and Discussion

Neurosurgical patients during TH treatment exhibited hyperdynamic type of hemodynamic profile due to hyperthermia (T° 37.8 [37.5; 38.6]), whereas in cardiac patients hyperdynamic type was associated with reperfusion and inotropic support. Initially elevated CI (7.4 [5.2; 8.6] l / min / m²) decreased to subnormal values (-5.5 [3.6; 5.9] l / min/m²) after 4 hours of TH treatment (reaching moderate hypothermia 35.8 °C). When the target temperature was achieved, CI reached normal values (3.3 [2.9, 3.9] l / min/m²). The dosage of the inotropic support was not changed. Thus, tachysystole, 124 [112; 138] beats \ min decreased to subnormal values — 86 [68; 97] beats/min. Several studies reported (11; 15) the development of peripheral spasm in hypothermia below 35 °, but in our study initially elevated index of peripheral vascular resistance, 2384 [2019; 2645] dyn·s/(cm⁵·m²), remained within the normal range and was 1562 [1133; 1728] dyn·s/(cm⁵·m²) at the central T° 34.2. Peak systolic velocity in the middle cerebral artery decreased up to 30 % out of initial value (from 267 [212; 334] cm/sec to 162 [149; 190] cm/s) leading to decreased Lindegaard index. There were no changes observed during the rewarming. The above-mentioned tendency is reported by numerous studies (10; 12), and may be considered as a main mechanism of cerebral protection produced by TH.

Biochemical markers of brain tissue, S100 protein, also demonstrated a tendency to decrease up to normal values by the first day of TH treatment (Table 1). The obtained data are consistent with the results of other studies (1; 16; 18).

Changes observed in basal metabolic rate during TH treatment are presented in Table 2.

Minimum values of BMR were achieved by 36 hours after TH treatment and remained at the same level during rewarming. Few studies reported similar results (6, 13) as BMR is supposed to be rather volatile parameter, which depends on different factors, and, primarily, on the adequate and balanced nutrition.

Table 1

Levels of S100 during TH, ng / ml, Me [25%, 75%]

Parameters	Baseline	24 hours of TH	Rewarming
Reference values	0.5–17	0.5–17	0.5–17
TH group	21.6 [20.4; 28.8]	17.7 [7.7; 27.7]	12.9 [7.8; 25.6]

Table 2

Basal metabolic rate during TH, kcal, Me [25%, 75%]

Parameters	Baseline	12 hours of TH	24 hours of TH	36 hours of TH	Rewarming
Reference values	1900–2100	1900–2100	1900–2100	1900–2100	1900–2100
TH group	2766 [1998; 3010]	2120 [1960; 2990]	1990 [1240; 1999]	1240 [1017; 1870]	1240 [1010; 1890]

The rate of posthypoperfusion dysfunction decreased in the TH group. Thus, the rate of paralytic ileus and pancreatitis was significantly lower in the study group compared to the control group (40.9 % (18) vs. 80 % (8), respectively). Similarly, the rate of renal failure was lower in the study group, compared to the control group (11.4 % (5) vs. 20 % (2), respectively) according to the RI (Table 3). Regional perfusion was characterized by an initial moderate increase with the further normalization during TH treatment and significant improvements in the mesenteric and renal blood flow on days 1–3 after TH treatment. We also suppose these improvements to be associated with the discontinuation (or substantial reduction) of inotropic / vasopressor support.

The comparative assessment with the results obtained in other studies could not be performed, since the resistive index was measured for predicting the development of MODS using an innovative approach (RF patent, registration number 2585143).

In general, the study group had severe and stable MODS during a 7-day follow-up period according to the SOFA score, whereas the control group showed some progression in the MODS course ($p < 0.05$) during a 3–4 day follow-up. This indirectly confirmed our hypothesis.

The assessment of clinical effectiveness in neurosurgical patients after TH treatment without sedation reported that the Yunt-Hess and NIHSS scoring decreased (from 3.8 [3.2; 4.1] up to 2.1 [1.6; 2.9] and from 15.8 [12.2; 21.6] up to 11.3 [9.1; 15.4], respectively). The Lindegaard index decreased from critical value up to the acceptable one (from 4.3 [3.6; 4.9] up to 1.9 [1.2; 2.4]). Taking into account 100 % predicted mortality rate for all patients, mortality rate for neurosurgical patients was 26.6 % (11) vs. 33.3 % (3) in the control group. Mortality rate in cardiac patients was 57.1 % (8) vs. 70 % (7) in the control group. There were no signs of post-hypoxic encephalopathy observed among the survivors (100 % in the control group). Moreover, there were no critical values of CI (the development of secondary cardiogenic shock). Nevertheless, several non-fatal complications developed, namely arrhythmia — 6 (12.2 %); pneumonia — 4 (8.2 %); rebound hyperthermia — 7 (14.3 %). Similar complications were observed in other studies (5; 9). There were no cases of local skin damage and bleedings.

However, the present study has several limitations. First, a small number of patients were recruited to the study because of the randomization requirements. There were some difficulties to enroll patient into the control group, including ethical reasons. Unfortunately, it was impossible to assess the impact of basic MODS algorithm for

Table 3

Regional perfusion according to the resistive index, Me [25%, 75%]

	Baseline	During TH	Day 1	Day 3	Norms
Mesenteric artery resistive index					
TH-	0.7 [0.67; 0.88]	0.56 [0.49; 0.59]	0.49 [0.48; 0.59]	0.49 [0.46; 0.59]	0.6
TH +	0.71 [0.69; 0.87]	0.58 [0.50; 0.61]	0.35 [0.29; 0.39]	0.36 [0.30; 0.41]	0.6
Renal arterial resistive index					
TH-	0.8 [0.79; 1.2]	0.64 [0.60; 0.77]	0.54 [0.27; 0.59]	0.58 [0.48; 0.67]	0.6
TH +	0.8 [0.67; 0.9]	0.67 [0.65; 0.78]	0.22 [0.19; 0.39]	0.39 [0.37; 0.49]	0.6

Note: TH (-) — patients without TH; TH (+) — patients with TH

intensive care. The need to assess immunologic indicators and systemic inflammation to determine their role in the development of MODS.

Therefore, new insights presented in this article open an array of issues that should be addressed in the future studies. The adequate time period to induce TH treatment as well as its beneficial duration are still unclear. Optimal methods for objective control need further investigation (including the termination of TH). One of the issues is related to the choice of adequate treatment strategy when one of the following parameters — cerebral perfusion pressure, intracranial pressure or vasospasm — normalizes and others are not. The role of basal metabolism rate should be studied, since it may be a potential parameter suitable for monitoring of the effectiveness of TH treatment. The contribution of TH treatment combined with other methods to reduce intracranial pressure and blood flow velocity require additional studies (triple-H therapy, nimodipine, hormones, barbiturates, osmotic diuretics). The problem of hemostasis — anticoagulants or desagregants? Serial imaging and the need for neurological pause. The need for sedation and muscle relaxation, i. e. if there is no muscle manifestations, is it necessary to use sedation and muscle relaxation in these patients? All these issues require multicenter, randomized trials with full instrumental monitoring. Nevertheless, the results obtained in the present study allow us to make preliminary conclusions.

Conclusion

The initiation of non-invasive TH does not interfere with other management strategies. TH combined with other intensive care modalities appears to be an effective option for protecting organs against the deleterious effects of hypoxia. The initiation of TH, particularly in neurosurgical patients, requires advanced monitoring. TH is a high effective modality in intensive care of nontraumatic subarachnoid hemorrhage.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Терапевтическая гипотермия: возможности и перспективы* / Е. В. Григорьев, Д. Л. Шукевич, Г. П. Плотников, Н. С. Тихонов // Клиническая медицина. – 2014. – № 9. – С. 9–16.
2. *Персистирующий синдром полиорганной недостаточности* / Е. В. Григорьев, Д. Л. Шукевич, Г. П. Плотников, А. С. Головкин // Патология циркуляции и кардиохирургии. – 2014. – № 3. – С. 82–86.
3. *Butrov A. V. Guidelines for therapeutic hypothermia in patients after ischemic stroke* / A. V. Butrov // RUDN University. – 2013. – P. 52.
4. *Kulikova V. P. Ultrasound diagnostics of vascular diseases* / V. P. Kulikova // Strom. – 2007. – P. 512.
5. *Neurologic and cardiac benefits of therapeutic hypothermia* / S. Azmoon, S. Demarest, A. L. Pucillo [et al.] // Cardiology in Review. – 2011. – Vol. 19 (3). – P. 108–114.
6. *Choi H. A. Hypothermia for acute brain injury – mechanisms and practical aspects* / H. A. Choi, N. Badjatia, S. A. Mayer // Nat Rev Neurol. – 2012. – N 8. – P. 214–222.
7. *Dietrich W. D. The evidence for hypothermia as a neuroprotectant in traumatic brain injury* / W. D. Dietrich, H. M. Bramett // Neurotherapeutics. – 2010. – N 7. – P. 43–50.
8. *Drury P. P. Mechanisms of hypothermic neuroprotection* / P. P. Drury, L. Bennet, A. J. Gunn // Semin Fetal Neonatal Med. – 2010. – N 15. – P. 287–292.
9. *Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke* / C. J. Edward, J. L. Saver, H. P. Adams [et al.] // Stroke. – 2013. – Vol. 44. – P. 870–947.
10. *ICTuS-L Investigators. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results* / T. M. Hemmen, R. Raman, K. Z. Guluma [et al.] // Stroke. – 2010. – N 41. – P. 2265–2270.
11. *A Pilot Study of Rapid Cooling by Cold Saline and Endovascular Cooling Before Reperfusion in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction* / M. Götzberg, G. K. Olivecrona, S. Koul [et al.] // Circ Cardiovasc Interv. – 2010. – Aug 24. [Epub ahead of print]

12. *Hypothermia reduces perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage* / R. Kollmar, D. Staykov, A. Dörfler [et al.] // *Stroke*. – 2010. – N 41. – P. 1684–1689.
13. *American Heart Association. Part 9: post-cardiac arrest care. 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care* / M. A. Peberdy, C. W. Callaway, R. W. Neumar [et al.] // *Circulation*. – 2010. – N 122, suppl 18/3. – P. 768–786.
14. *Sadaka F. Therapeutic hypothermia for the management of intracranial hypertension in severe traumatic brain injury: a systematic review* / F. Sadaka, C. Veremakis // *Brain Inj*. – 2012. – N 26. – P. 899–908.
15. *Therapeutic hypothermia after cardiac arrest in clinical practice: review and compilation of recent experiences* / E. Sagalyn, R. A. Band, D. F. Gaieski, B. S. Abella // *Crit Care Med*. – 2009. – N 37, suppl. 7. – P. 223–226.
16. *Shah P. S. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials* / P. S. Shah // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2010. – Vol. 15. – P. 238–246.
17. *Wiersinga W. J. Current insights in sepsis: from pathogenesis to new treatment targets* / W. J. Wiersinga // *Curr Opin in Crit Care*. – 2011. – N 17 (5). – P. 480–486.
18. *Wu T. C. Hypothermia for acute ischaemic stroke* / T. C. Wu, J. C. Grotta // *Lancet // Neurol*. – 2013. – N 12. – P. 275–284.

REFERENCES

1. Grigoriev E.V., Shukevich D.L., Plotnikov G.P., Tihonov N.S. *Terapevticheskaia hipotermia: voz-mozhnosty i perspektivi*. [Therapeutic hypothermia: opportunities and perspectives]. *Clinical medicine*, 2014; 9: 9-16.
2. Grigoriev E.V., Plotnikov G.P., Shukevich D.L., Golovkin A.S. Persistent multiple organ dysfunction syndrome. *Circulation pathology and cardiac surgery* 2014; 3: 82-86.
3. Butrov A.V. Guidelines for therapeutic hypothermia in patients after ischemic stroke. *RUDN Uni-versity*, 2013. p. 52.
4. Kulikova V. P. Ultrasound diagnostics of vascular diseases. *Strom* 2007, p. 512.
5. Azmoon S., Demarest S., Pucillo A.L. et al. Neurologic and cardiac benefits of therapeutic hypothermia. *Cardiology in Review* 2011; 19 (3): 108-114.
6. Choi H.A., Badjatia N., Mayer S.A. Hypothermia for acute brain injury — mechanisms and practical aspects. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 214-222.
7. Dietrich W.D., Bramlett H.M. The evidence for hypothermia as a neuroprotectant in traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* 2010; 7: 43-50.
8. Drury P.P. Bennet L., Gunn A.J. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 287-292.
9. Edward C.J., Saver J.L., Adams H.P. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44: 870-947.
10. Hemmen T.M., Raman R., Guluma K.Z., Meyer B.C., Gomes J.A., Cruz-Flores S., et al. ICTuS-L Investigators. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results. *Stroke* 2010; 41: 2265-2270.
11. Götberg M., Olivecrona G.K., Koul S. et al. A Pilot Study of Rapid Cooling by Cold Saline and Endovascular Cooling Before Reperfusion in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010 Aug 24. [Epub ahead of print]
12. Kollmar R., Staykov D., Dörfler A. et al. Hypothermia reduces perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2010; 41: 1684-1689.
13. Peberdy M.A., Callaway C.W., Neumar R.W., Geocadin R.G., Zimmerman J.L., Donnino M., et al. American Heart Association. Part 9: post-cardiac arrest care. 2010 American Heart Association Guide-lines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122 (18 suppl 3): 768-786.
14. Sadaka F., Veremakis C. Therapeutic hypothermia for the management of intracranial hypertension in severe traumatic brain injury: a systematic review. *Brain Inj* 2012; 26: 899-908.
15. Sagalyn E., Band R.A., Gaieski D.F., Abella B.S. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest in clinical practice: review and compilation of recent experiences. *Crit Care Med*. 2009; b37(Suppl. 7): 223-226.

16. Shah P.S. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2010; 15 (5): 238-246.
17. Wiersinga W.J. Current insights in sepsis: from pathogenesis to new treatment targets. *Curr Opin Crit Care*. 2011; 17(5): 480-486.
18. Wu T.C., Grotta J.C. Hypothermia for acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2013; 12: 275-284.

Надійшла 11.10.2016
Рецензент д-р мед. наук, проф. Е. Д. Чумаченко

УДК 616.37-002-036.11-07:616.155.2-07

Б. Я. Підгірний

ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ

Львівська обласна клінічна лікарня, Львів, Україна

УДК 616.37-002-036.11-07:616.155.2-07

Б. Я. Підгірний

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Актуальность. Острый панкреатит — это воспаление поджелудочной железы/парапанкреатической клетчатки. Как и каждое воспаление, оно сопровождается изменениями гемостаза. Тромбоциты в этом процессе играют одну из ведущих ролей, поскольку являются компонентом сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и большинство реакций ферментного гемостаза также происходит на стенке тромбоцита.

Целью этой работы было исследовать динамику морфофункционального состояния тромбоцитов у больных острым панкреатитом.

Материал и методы. Обследовано 18 больных (8 женщин и 10 мужчин), госпитализированных во Львовскую областную клиническую больницу с диагнозом «острый панкреатит средней степени тяжести» с 2010 по 2015 гг. Причиной острого панкреатита у 10 пациентов были желчнокаменная болезнь и микролитиаз, у 4 больных — алкоголь, а у 4 пациентов был диагностирован идиопатический панкреатит. Лечение проводили согласно общепринятым протоколам. Использовался микроскопический метод исследования формы тромбоцитов, оценивались ее изменения при спонтанной активации клеток после их получения с сосудистого русла. В основе методики лежит метод Fromovik и Milton (1982).

Результаты. У больных острым панкреатитом уже на 3-и сутки болезни было отмечено уменьшение интактных тромбоцитов ($71,4 \pm 1,1$; $p < 0,05$) и увеличение количества активированных форм, что указывает на активацию сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза уже в начале заболевания. Сумма активных форм тромбоцитов на третий день болезни составила 23,8 % (норма 7,9–17,7%). Увеличение интактных форм тромбоцитов зафиксировано только на 10-е сутки болезни у больных острым панкреатитом средней степени тяжести. Сумма активных форм тромбоцитов в этот период болезни составила 15,6 %.

Выводы. Предоставленные данные об изменении форм тромбоцитов при их стимуляции указывают на возможность использовать эти показатели при патологических состояниях, которые сопровождаются нарушением гемостаза. Внутрисосудистая активация тромбоцитов обусловлена многими причинами: изменениями сосудистой стенки, повреждением тканей и др. Во многих

клінічних дослідженнях було показано, що змінення морфології тромбоцитів — надійний маркер оцінки ранніх фаз їх активації.

Ключові слова: панкреатит, гемостаз, тромбоцити.

UDC 616.37-002-036.11-07:616.155.2-07

B. Ya. Pidhirny

CHANGES OF PLATELET MORPHOLOGY IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

Importance. Acute pancreatitis is the inflammation of the pancreas and the peripancreatic fat tissue. Like any inflammation, it is associated with changes of hemostasis, where platelets play an important part, as they are a component of blood clotting, and most enzymatic hemostasis reactions occur on the surface of platelets.

The purpose of this study was to investigate the changes in platelet morphology and functional condition in patients with acute pancreatitis.

Material and methods. We have assessed 18 patients (8 female, 10 male) who had been admitted into Lviv Regional Clinical Hospital because of moderate acute pancreatitis [5] between 2010 and 2015. In 10 cases acute pancreatitis was caused by cholelithiasis and microlithiasis, in 4 patients — alcohol, while 4 patients presented with idiopathic pancreatitis. All patients were treated according to the generally accepted guidelines [1–3, 6, 7]. We utilize microscopy of platelets and assess the changes in platelet shape following spontaneous platelet activation after the drawing of sample. The method is based upon Fromovik et Milton technique (1982). [4].

Results. Decreased count of intact platelets (71.4 ± 1.1 p<0,05) and increased count of activated cells was noted on the third day of disease, indicating early activation of platelet phase of blood clotting. The total fraction of active platelets on the third day of disease was 23.8 % (N=7.9–17.7 %). Increase of the count of intact platelets was observed only on the 10th day of the course of moderate acute pancreatitis. The total fraction of active platelets on that day was 15.6 %.

Conclusions. Our data on the change of shape of platelets following stimulation indicate that these parameters may be used in conditions associated with impaired hemostasis. Intravascular activation of platelets is caused by numerous factors, including changes in vascular wall, tissue damage, etc. Many clinical studies have shown that morphological changes of platelets are early indicators of platelet activation.

Key words: pancreatitis, hemostasis, platelets.

Гострий панкреатит — це асептичне/септичне запалення підшлункової залози та парапанкреатичної клітковини, яке, як і кожний запальний процес, супроводжується змінами гемостазу. У цій системі важливу роль відіграють тромбоцити, оскільки вони є першою ланкою, яка реагує на порушення цілісності судинної стінки (судинно-тромбоцитарний гемостаз). Слід враховувати і те, що більшість реакцій ферментного гемостазу теж відбувається на поверхні тромбоцитів. Тромбоцити беруть участь у найбільш ранніх стадіях тромботичного процесу, які важко як виявити, так і оцінити.

Метою даної роботи є дослідити динаміку морфофункціонального стану тромбоцита як компонента судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на гострий панкреатит середньої тяжкості.

Матеріали та методи дослідження

Одним з перших та досі достатньо поширеним способом оцінки функціонального стану тромбоцитів є турбінометричний метод, який має як низку переваг, так і чимало недоліків. Оцінка змін форми кров'яних пластинок у клінічних і експериментальних дослідженнях проводиться мікроскопічними методами або із застосуванням спеціальних приладів. Останні обмежують можливість широкого викорис-

тання методики у клінічній практиці. Мікроскопічне ж дослідження зміни форми кров'яних пластинок під фазоконтрастним мікроскопом не потребує апаратури, що дорого коштує. Окрім того, цей метод дає більше інформації про динаміку процесу, дозволяє визначити співвідношення різних форм тромбоцитів, характер і кількість відростків, які утворилися. На результати дослідження не впливає агрегація, яка чітко диференціюється та одночасно оцінюється кількісно. Мікроскопічний спосіб дозволяє досліджувати зміни форми тромбоцитів, індуковані різними агоністами або такі, що виникають спонтанно внаслідок витікання крові з вени.

Дуже важливим є те, що морфологія тромбоцитів при негайній фіксації венозної крові відображає їх функціональний стан у кровотоці. У здорової людини в кровотоці теж є певна частина активованих тромбоцитів, але при патології зміна цього показника більш чутлива при оцінці внутрішньосудинної активації кров'яних пластинок порівняно з індексом внутрішньосудинної агрегації, вмістом у безтромбоцитарній масі β -тромбоглобуліну та фактора 4 за даними індукованої агрегації *in vitro*. При патології, яка призводить до активації тромбоцитарної ланки гемостазу, у кровотоці зростає не тільки кількість тромбоцитів а і зміненою формою, а і процент внутрішньосудинних агрегатів. У таких хворих підвищена схильність тромбоцитів до спонтанної зміни форми у стабілізованій крові.

Ми використовуємо мікроскопічний метод дослідження форми тромбоцитів у циркулюючій крові, а також оцінюємо її зміни при спонтанній активації клітин після отримання крові з судинного русла. В основі методики лежить метод Fromovik і Milton (1982). Одночасно у тому ж препараті проводимо пряме визначення відносної кількості тромбоцитарних агрегатів, які є в досліджуваному зразку [4].

Нами обстежено 18 хворих (8 жінок і 10 чоловіків), які надійшли до Львівської обласної клінічної лікарні з діагнозом гострого панкреатиту середньої тяжкості [5] з 2010 по 2015 рр. Причиною гострого панкреатиту у 10 пацієнтів були жовчнокам'яна хвороба і мікролітіаз, у 4 хворих — зловживання алкоголем, а у 4 пацієнтів було діагностовано ідіопатичний панкреатит. Лікування проводилося згідно із загальноприйнятими протоколами [1; 2; 3; 6; 7]. У рамках дослідження виконано обсерваційне нерандомізоване проспективне когортне дослідження для уточнення стану судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на гострий панкреатит середньої тяжкості.

Результати дослідження та їх обговорення

Суттю первинного судинно-тромбоцитарного гемостазу є утворення тромбу в судинах низького тиску (мікроциркуляції). Цей процес відбувається у три етапи: місцева вазоконстрикція (місцева дія серетоніну, адреналіну, тромбоксану А₂), адгезія (прилипання) тромбоцитів до ушкодженого (оголеного) колагену ендотелію судин та їх агрегація з утворенням білого тромбу. При ушкодженні ендотелію тромбоцити контактують з білками субендотелію, фактором фон Віллебранда, тромбопондином, фібронектином тощо. Крім тромбіну, тромбоцити активують фактор агрегації тромбоцитів — аденозиндифосфат (АДФ), який виділяється з клітин при їх ушкодженні. Активації тромбоцитів сприяють катехоламіни та серотонін. Адгезивно-агрегаційна функція тромбоцитів залежить від транспорту в них Ca²⁺, а також від утворення з мембранних фосфоліпідів арахідонової кислоти та циклічних похідних простагландинів. При цьому в тромбоцитах утворюється потужний стимулятор агрегації й ангіоспазму тромбоксан А₂, а в ендотеліальних клітинах — антиагрегант і вазодилатор простациклін. При ушкодженні ендотелію переважає утворення тромбоксану. Цей дисбаланс між тромбоксаном і простацикліном різко посилює агрегацію.

Усі 18 хворих на гострий панкреатит середньої тяжкості були обстежені протягом 1–2 днів з моменту виникнення симптомів гострого панкреатиту (етап d₀). У подальшому дослідження активності тромбоцитів проводилося на 3-тю, 5-ту, 7-му

та 10-ту добу лікування (відповідно етапи — d_3 , d_5 , d_7 , d_{10}). У хворих виявлено ознаки перипанкреатичного некрозу та тимчасової поліорганної дисфункції (серцево-судинної, респіраторної та ниркової). Тяжкість панкреатиту оцінювали у (3 ± 1) бал за шкалою Ranson, тяжкість стану хворих оцінювалася — (15 ± 1) бал за шкалою APACHE II, тяжкість поліорганної дисфункції — (5 ± 1) бал за шкалою SOFA.

Першим видимим проявом активації тромбоцитів є зміна їх форми. Форма тромбоцитів та її зміни є проявом функціонального стану клітини. У судинному руслі за відсутності патологічних чинників більшість інтактних тромбоцитів мають характерну дискоїдну форму і називаються дискоцитами (Д). Інтактний стан тромбоцитів має потенційну можливість, за появи в кровотоці активуючих стимулів, до специфічних перетворень. При цьому розвиваються послідовні зміни форми тромбоцита: від форми інтактного тромбоцита Д до активованих клітин — дискоехіноцита (ДЕ) і далі до сфероцита (С) або сфероехіноцита (СЕ).

На поверхні ДЕ з'являються відростки, у СЕ не тільки форма клітини стає більш сферичною, але й зростає кількість відростків на їх поверхні; ДЕ відрізняються від Д наявністю поодиноких і коротких відростків, які з'являються протягом першої секунди після активації унаслідок тиску зсередини на плазматичну мембрану активних філаментів. Зміна форми стимульованих тромбоцитів, в основному, зумовлена деполімеризацією мікротубулярного кільця та формуванням пучків мікрофіламентів актину. Скорочення актоміозину завершує ланку реакцій скорочення та зумовлює деяке зменшення об'єму СЕ.

У хворих на гострий панкреатит вже на 3-тю добу захворювання спостерігалось достовірно значуще зменшення кількості інтактних тромбоцитів ($71,4 \pm 1,1$; $p < 0,05$) та зростання кількості активованих їх форм, що вказує на активацію судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу вже на початку захворювання на панкреатит (табл. 1). Сума активних форм тромбоцитів становила 23,8 % (норма — 7,9–17,7 %).

Зростання інтактних форм тромбоцитів наставало лише на 10-ту добу проведення інтенсивної терапії у хворих на гострий панкреатит середньої тяжкості (див. табл. 1).

Форма тромбоцита та її зміни є проявом функціонального стану клітини. Дискоїдна форма спостерігається при інтактному стані тромбоцита, проте і такі тромбоцити мають здатність до обмеженої кількості реакцій. Вони можуть взаємодіяти з колагеном ушкоджених судин та включатися в контактну фазу адгезії до субендотеліальних структур. Активування фактора XI під впливом колагену теж відбувається на поверхні Д, без зміни його форми. Таким чином Д, який нездатний до

Таблиця 1

**Функціональний стан тромбоцитів
у хворих на гострий панкреатит середньої тяжкості, %**

Функціональний стан тромбоцита	Норма	Етап дослідження				
		d_0	d_3	d_5	d_7	d_{10}
Д	81,5–91,6	82,4±9,1	71,4±1,1*	79,1±2,1	79,6±6,4	90,6±2,1**
ДЕ	5,4–14,2	15,2±0,8	16,8±0,4*	15,2±0,2	15,3±0,2	14,8±0,4**
С	0,5–3,0	3,2±0,7	5,2±0,4*	4,1±0,3	4,1±0,2	3,7±0,2
СЕ	0–2,6	2,2±0,5	4,7±0,5*	3,9±0,3	3,0±0,2	2,8±0,2**

Примітка. * — достовірна різниця з нормальним значенням ($p < 0,05$); ** — достовірна різниця з попереднім етапом дослідження ($p < 0,05$).

безпосереднього розвитку агрегації, секреції, рефракції, може піддаватися рецепторній мембранній активації та, відповідно, *in vitro* змінені форми викликаються субстанціями, для яких на мембрані тромбоцитів є специфічні рецептори, тобто тромбіном, колагеном, АДФ, серотоніном та іншими агоністами. Активуватися Д може при виникненні турбулентної течії крові. Вважається, що і в такій ситуації мембранна активація опосередкована АДФ, який вивільняється з еритроцита. Цьому процесу протидіє простагліцилін.

З появою ДЕ збігається розвиток вираженої гемостатичної активності тромбоцитів: ДЕ здатні як до вираженої адгезії, так і до агрегації, що зумовлено експозицією у цій фазі на плазматичній мембрані фібриногенових рецепторів. Поява відростків також сприяє агрегації, збільшуючи ймовірність зіткнення кров'яних пластинок, що є необхідним для даного процесу. Утворення ДЕ супроводжується швидкою (протягом однієї секунди) стимуляцією каталітичних властивостей фосфоліпідів плазматичної мембрани, що призводить до генерації фактора Ха і тромбіну. У подальшому при утворенні значної кількості СЕ агрегаційна активність дещо знижується та починає розвиватися рефрактерність клітини, яка максимально виражена в СЕ.

Висновки

Представлені дані про механізми та функціональне значення зміни форм кров'яних пластинок при їх стимуляції вказують на можливість використання цих показників при патологічних станах, які супроводжуються порушеннями гемостазу. Внутрішньосудинна активація тромбоцитів при патології зумовлена багатьма причинами: зміною стінки судини, ушкодженням тканин, руйнуванням або стимуляцією клітин крові. У багатьох клінічних дослідженнях було показано, що певні зміни морфології тромбоцитів є чутливим маркером оцінки ранніх фаз їх активації.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Протоколи* діагностики и лечения острого панкреатита : пособие для врачей / С. Ф. Багненко, А. Д. Толстой, В. Б. Красногородов [и др.]. – К., 2007. – 12 с.
2. *Стандарти* діагностики і лікування гострого панкреатиту : метод. рекомендації / С. П. Коновалов, В. П. Терлецький, Г. Г. Рошчін [та ін.]. – К., 2005. – 27 с.
3. *Острые* панкреатиты / Л. А. Мальцева, А. Б. Кутовой, Ю. Ю. Кобеляцкий [и др.] ; под ред. Л. А. Мальцевой. – Днепропетровск : Лизунов Прес, 2014. – 192 с.
4. *Морфологическая* оценка повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов : метод. рекомендации / А. С. Шитикова, Р. Д. Каргин, О. Е. Беляз [и др.]. – СПб., 1996. – 17 с.
5. *Детермінантно-основана* класифікація тяжкості гострого панкреатиту (Міжнародний мультидисциплінарний консилиум) (українська версія) / S. M. Chooklin, E. P. Dellinger, C. E. Forsmark [et al.] // Шпитальна хірургія. – 2015. – № 1. – С. 10–18.
6. *Cruz-Santamaria D. M.* Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis / D. M. Cruz-Santamaria, C. Taxonera, M. Giner // World J Gastrointest. Pathophysiol. – 2012. – N 3 (3). – P. 60–70.
7. *Surviving Sepsis Campaign: international Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock:2012 (SSC-Guidelines:2012)* // Intensive Care Med. – 2013. – Vol. 38. – N 1. – P. 296–327.

REFERENCES

1. Bahnenko S.F., Tolstoy A.D., Krasnorogov V.B., Kuryhin A.A. et al. *Protokoly diagnostiki i lecheniya ostrogo pankreatita* [Protocols of Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis] (Textbook for doctors), Kiev, 2007. 12 p.
2. Kononov S.P., Terletskiy V.P., Roshchin G.G., Plyatsok A.O. et al *Standarty dnuagnostyky i likuvannya gostrogo pankreatitu* [Standards of Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis]. Kyiv, 2005. 27 p.

3. Maltseva L.A., Kutovoy A.B., Kobelyatskiy Yu.Yu. *Ostryye pankreatity* [Acute Pancreatitis] Dnipropetrovsk: Lizunov Press, 2014. 192 p.

4. Shitikova A.S., et. al. *Morfologicheskaya otsenka povyshennoy vnutrisudustoy aktivatsii trombotsitov* [Morphological Assessment of Increased Intravascular Activation of Platelets] Saint-Petersburg, 1996. 17 p.

5. Chooklin S.M., Dellinger E. P., Forsmark C.E. et al. Determinant-Based Classification of acute pancreatitis (Internation Multidisciplinary Consillium). *Shpytalna Khirurgiya* 2015; 1: 10-18.

6. Cruz-Santamaria D.M., Taxonera C., Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World J Gastrointest. Pathophysiol.* 2012; 3(3): 60-70.

7. Surviving Sepsis Campaign: international Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock:2012 (SSC-Guidelines:2012). *Intensive Care Med.* 2013; 38(1): 296-327.

Надійшла 11.09.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. Б. С. Запорожченко

УДК 616.831:616.12:615,214,2

К. В. Назаренко², В. І. Черній¹,
Г. А. Городник², І. А. Андропова²

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЦЕРЕБРОКАРДІАЛЬНИХ ВЗАЄМОВІДНОШЕНЬ У ХВОРИХ З АПАЛІЧНИМ СИНДРОМОМ НА ФОНІ НЕЙРОФАРМАКОТЕРАПІЇ

¹ Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ, Україна,

² Донецький національний медичний університет ім. М. Горького,
Донецька область, Україна

УДК 616.831:616.12:615,214,2

К. В. Назаренко, В. И. Черний, Г. А. Городник, И. А. Андропова
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕРЕБРОКАРДИАЛЬНЫХ ВЗАИМО-
ОТНОШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С АПАЛЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
НА ФОНЕ НЕЙРОФАРМАКОТЕРАПИИ

Актуальность. Клинический интерес представляет динамический мониторинг показателей variability сердечного ритма, спектральный анализ электроэнцефалографии (ЭЭГ) в качестве объективных критериев оценки тяжести состояния и эффективности проводимой интенсивной терапии острой церебральной недостаточности.

Цель исследования. Изучение особенностей цереброкардиальных взаимоотношений у больных, находящихся в состоянии апаллического синдрома, взаимосвязей спектральных характеристик ЭЭГ и variability сердечного ритма, оценка функциональных реакций центральной нервной системы (ЦНС) на проводимую терапию.

Материалы и методы. Для проведения исследований применялись компьютерные цифровые энцефалографы NINON-KONDEN и НЕЙРОН-СПЕКТР, дающие возможность проводить синхронную регистрацию 8 каналов ЭЭГ и 1 канала ЭКГ во 2-м стандартном отведении. Обработка данных биосигналов выполнялась при помощи авторского программного комплекса, разработанного в среде графического программирования National Instruments LabVIEW, предназначенного для проведения высокоточных лабораторных

исследований. Статистическую обработку данных проводили пакетом прикладных программ MedSTAT.

Результаты и выводы. В результате проведенных исследований установлена недостаточность дофаминергической, серотонинергической и холинергической нейромедиаторных ($p \leq 0,05$) систем при чрезмерной активации нейроглиального комплекса. Холинергическая ирритация ЦНС (нейромидин, глиатилин) и гипербаротерапия вызывают активацию (рост ($p \leq 0,05$) спектральной мощности) в диапазонах бета-ритма ($p \leq 0,05$) и бета-ритма в поддиапазоне бета 2 соответственно, при этом снижается уровень тета-активности. Препараты бензодиазепинового ряда вызывают активацию ($p \leq 0,05$) в диапазоне тета-ритма при тенденциях к редуцированию ($p > 0,05$) альфа- и бета-активности. Значимое уменьшение ($p \leq 0,05$) уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна было зафиксировано после проведения фармакологических проб с препаратом глиатилин ($p \leq 0,05$).

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, электроэнцефалография, апаллический синдром, цереброкардиальные взаимоотношения.

UDC 616.831:616.12:615,214,2

K. V. Nazarenko, V. I. Cherniy, G. A. Gorodnik, I. A. Andronova

PERFORMANCE INDICATORS OF THE CEREBRO-CARDIAC RELATIONS IN PATIENTS WITH VEGETATIC STATE DURING NEUROPHARMACOTHERAPY

Actuality: minimally conscious state (vegetative state) is one of the outcomes of a variety of severe brain damage and occurs in 1–14 % of patients with prolonged coma. Vegetative state is characterized by gross disorders of the cerebral cortex of the brain, lack of mental and cognitive activity, while at the same time, retained the alternation of the sleep cycle, spontaneous breathing, heart and blood pressure stable. The peculiarity of the clinical manifestations is a grave violation of mental, cognitive functions with relative preservation of autonomous and autonomic functions. Of particular clinical interest is the dynamic monitoring of heart rate variability, spectral analysis of the electroencephalography results as objective criteria for assessing the severity of the condition and effectiveness of the therapy.

Objective: the aim of the study was to investigate the characteristics of cerebro-cardiac relations in patients vegetative state, the relationship of the spectral characteristics of EEG and heart rate variability, estimation of central nervous system functional reactions to treatment.

Materials and methods: to conduct studies used computer digital EEG NIHON-KOHDEN and NEURON-SPECTRUM, having the ability to produce synchronous recording 8 channel EEG and 1 channel ECG in standard lead. Processing of biosignals made using copyright software package developed in graphical programming environment National Instruments LabVIEW, designed for high-precision laboratory studies. Statistical analysis was performed software package MedSTAT.

Conclusions and results: as a result of investigations the lack of dopaminergic and serotonergic neurotransmitter ($p = 0,05$) systems in the excessive activation of neuroglial complex preparations and neuromedin, gliatilin cause activation (increase ($p = 0,05$) the spectral power) in the range of beta rhythm hyperbaric oxygen therapy causes activation ($p = 0,05$) beta rhythm in the sub-band Beta 2, it reduces the level of theta activity, benzodiazepine drugs cause activation ($p = 0,05$) in the range of theta rhythm in the trends for reduction ($p > 0,05$) alpha and beta activity, a significant reduction ($p = 0,05$) level of disorganization EEG patterns were recorded after pharmacological tests with the drug gliatilin ($p = 0,05$). Established functional relationship VLF component of HRV and theta EEG activity, which indicates the close functional relationship of the central contour regulation HRV and diencephalic structures and limbic-hippocampal level of non-specific regulation of the central nervous system.

Key words: heart rate variability, electroencephalography, apallic syndrome, cerebro-cardiac relationship.

Вступ

Концепція формування патологічних систем (ПС) у головному мозку, розроблена Г. М. Крижановським [3; 4], описує нейропатологічні зміни при гострій церебральній недостатності (ГЦН), зумовленій гіпоксією. У постгіпоксичному періоді в центральній нервовій системі (ЦНС) можуть утворюватися кілька ПС, здатних розвивати самопідтримувальну активність без додаткової стимуляції. Так, формування вторинної ПС відбувається через надмірне накопичення збуджувальних нейромедiatorів (глутамат) [2; 3; 5].

Вивчення цереброкардіальних взаємовідношень методами спектрального кількісного аналізу електрокардіографії та варіабельності серцевого ритму (ВСР) дозволяє комплексно оцінити функціональний стан як центральної, так і периферичної нервової системи. Визначення цереброкардіального синдрому (ЦКС) як окремого випадку церебровісцеральної патології свідчить про нерозривний зв'язок і взаємозалежності мозкової та системної гемодинаміки [7].

Відомо, що в основі розвитку ЦКС лежать складні метаболічні та функціональні порушення, які виникають у міокарді слідом за церебральною патологією. Функція серця регулюється центрами, розташованими у стовбурі головного мозку, за допомогою симпатичної та парасимпатичної іннервації. Ураження певних мозкових структур супроводжується порушенням серцево-судинної автономної регуляції [8] з надмірною симпатичною активацією [9], характерні центрогенне збудження і дисфункція автономної нервової системи.

Сьогодні існують клініко-експериментальні дослідження, що пов'язують активність певних діапазонів ЕЕГ з функціонуванням різних медіаторних систем ЦНС [1; 6]. Повільні біоелектричні процеси мозку з частотою нижче 1 Гц розглядаються як результат діяльності нейрогліальних популяцій. Експериментально [6] показано взаємозв'язок спектральної потужності певних ЕЕГ-діапазонів з активністю нейромедіаторної системи. Так, підвищення потужності ЕЕГ-спектра з частотою 6–7,5 Гц пов'язане з активацією холінергічної системи, ЕЕГ-спектра з частотою 5–6 Гц — з активацією серотонінергічної системи, ЕЕГ-спектра з частотою 4–5 Гц — з активацією адренергічної системи, ЕЕГ-спектра з частотою 11–12 Гц — з активацією дофамінергічної системи, ЕЕГ-спектра з частотою 24–25 Гц — з активацією серотонінергічної системи ЦНС [1; 6].

Для патогенетичного обґрунтування і впровадження в клінічну практику нової стратегії застосування нейропротекторів з урахуванням їх диференційованого впливу на нейроглію та нейрони, нейромедіаторний обмін і мозковий кровотік та функціональних особливостей вегетативної нервової системи у хворих з апалічним синдромом на базі нейрохірургічного відділення інтенсивної терапії (ІТ) ДОКТМО співробітниками кафедри анестезіології, ІТ, МНС ФІПО ДонНМУ на основі комп'ютерних технологій з використанням діагностичних комплексів Nihon Kohden Corporation EEG-1200K, НЕЙРОН-СПЕКТР 1 створена експертна система, що дозволяє в режимі real time проводити критеріальну оцінку ефективності медикаментозної корекції у хворих із ГЦН у динаміці лікування.

Мета дослідження — виявити особливості цереброкардіальних взаємовідношень у хворих з апалічним синдромом, визначити типи функціональних реакцій ЦНС на введення нейротропних препаратів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося протягом 2011–2013 рр. на базі відділень ІТ загального профілю та ІТ нейрохірургічного профілю клініки ДОКТМО Донецька.

У дослідження були включені 5 пацієнтів з апалічним синдромом. Причини асистолії: у двох жінок внаслідок ускладнених пологів, у двох хворих — як результат

тяжкої черепно-мозкової травми, в одного хворого — на тлі гострого порушення мозкового кровообігу.

Хворі з апалічним синдромом внаслідок постасистолічного синдрому мали середній вік (28 ± 2) роки. Терміни надходження від моменту асистолії та розвитку мозкової катастрофи 4–10 діб. Переведення хворих було здійснене після стабілізації вітальних показників, гемодинаміки. У всіх пацієнтів на момент надходження рівень свідомості за шкалою ком Глазго оцінювався як кома II. Відзначалися спонтанні рухи жувальної мускулатури. Реакція зіниць на світло жвава, з вираженою амплітудою, зіници на одному рівні. Відсутність окулоцефалічних, війкових рефлексів. Відзначалася ригідність м'язів потилиці. Самостійне дихання відсутнє. Усім пацієнтам була виконана трахеостомія і переведення на ШВЛ киснево-повітряною сумішшю респіратором Hamilton G-4 в режимі SIMV.

Виконано комп'ютерну томографію (КТ) головного мозку при надходженні, у всіх пацієнтів відзначалися явища набряку-набухання головного мозку, найбільш виражені у великих півкулях мозку. При виконанні КТ головного мозку в динаміці на 20–25-ту добу перебування у ІТ відзначалося більш чітке диференціювання сірої та білої речовин головного мозку, однак шлуночкові системи мозку мали тенденцію до розширення. При порівнянні термінів позитивної динаміки на КТ головного мозку у хворих відзначена позитивна неврологічна динаміка у вигляді відновлення рефлексів з трахеї, гортаноглотки, війкових, окуловестибулярних рефлексів і становлення самостійного дихання. Проте надалі при виконанні контрольних КТ-досліджень у всіх пацієнтів відзначалися виражені атрофічні зміни кори великих півкуль у вигляді вираженого розширення шлуночків мозку і підоболонкових просторів, множинних кістозних утворень у проекції кори головного мозку. У даній статті представлені дослідження хворих у стадії персистуючого вегетативного стану за класифікацією Джаннетті, Плама [10; 11].

Групу контролю утворили 15 здорових добровольців, обстежених соматично і неврологічно.

Критерії включення в дослідження: розвиток у хворих панапраксії та панагнозії.

Критерії виключення: часта політопна екстрасистолія більше 5 за хвилину, АВ-блокади II–III ступеня, синдром слабкості синусового вузла.

Встановлення діагнозу ґрунтувалося на таких клінічних критеріях: відсутність пізнавальних реакцій, усвідомлення себе і здатності взаємодіяти з навколишнім середовищем, відсутність фіксації погляду, немає стеження, наявність безладного чергування неспання і сну, розвиток стійкої пози децеребрації та декортикації, відсутність цілеспрямованих зусиль до відтворення поведінкових реакцій на зорові, слухові, тактильні й больові стимули, розгальмування примітивних моторних рухів (жування, смоктання, хапання), відсутність мовлення і ознак її розуміння, виражені трофічні порушення, збереженість автономних гіпоталамічних і стовбурових функцій (серцева діяльність, артеріальний тиск). Окреме значення мають порушення центральної регуляції дихання з формуванням машиноподібної форми та розлад ковтання, що перебігає із закупоренням дихальних шляхів, розлад функцій сфінктерів, різна ступінь збереження рефлексів з черепномозкових і спінальних нервів.

Усім хворим при надходженні до стаціонару був виконаний повний комплекс клініко-лабораторних досліджень, у тому числі нейровізуалізаційні методи із застосуванням комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії головного мозку, вивчення неврологічного статусу з використанням Глазго-Пітсбургської шкали ком.

Дослідження пацієнтів проводили в спеціально обладнаній реанімаційній залі (лабораторія з дослідження функції мозку). Реєстрацію ЕЕГ проводили на 8-канальному цифровому комп'ютерному енцефалографі НЕЙРОН-СПЕКТР-1 і NINON-KONDEN EEG-1200, накладення ЕЕГ-електродів — згідно з міжнародною системою «10–20». Схема комутації 8-канальна, монополярна із загальними вушними

референтними електродами. Реєстрацію біосигналів виконували з частотою квантування 256 Гц. Чутливість EEG каналів 10 мкВ/мм. Тривалість фонового запису EEG 300 с. Використовували фотостимуляційні проби на частотах 2, 5, 10, 15, 20, 25 Гц. Зберігали вихідні записи біосигналів у цифровому форматі, без застосування програмних засобів фільтрації у файл з розширенням EDF (European Data Format). Обробку біосигналів проводили в програмному забезпеченні, розробленому в середовищі графічного програмування National Instruments LabVIEW [12].

Передобробка біосигналів включає в себе процес програмної фільтрації. Застосовуються фільтри EEG-каналів з центральною частотою фільтрації 50 Гц. Також для обробки EEG-каналів використовували фільтри низьких частот з пороговим значенням фільтра 35 Гц і фільтри високих частот зі значенням 0,1 Гц.

Спектральний аналіз біосигналів проводили за допомогою математичного апарата швидкого перетворення Фур'є (ШПФ) [13]. Аналізували 5 безартефактних епох тривалістю 4 с. З метою поліпшення якості спектрального аналізу використовували віконну функцію Ханнінга [13], перекриття вікна 50 %, розмір вікна 1024 семпли. Дозвільна здатність методу 0,1 Гц. Спектр нативного EEG-сигналу розкладається на складові діапазони: дельта-ритм 0,5–3,9 Гц, тета — 4–7,9 Гц, альфа 1 — 9,5–11 Гц, альфа-сумарно 8–12,9 Гц, бета 1 — 13–20 Гц, бета 2 — 20,5–35 Гц.

Під час фармакологічних проб проводили EEG- і ЕКГ-моніторинг, починаючи від моменту введення препарату і до досягнення цільової дози. У разі застосування препаратів холіну альфосцерат (гліатилін), іпідакрин гідрохлориду (Нейромідин), цитиколіну (цераксон) запис проводили до і на 40-й хвилині після введення повної дози препарату. При введенні препаратів бензодіазепінового ряду (сибазон 0,5 % розчин) застосовували методику дослідження, запропоновану проф. А. Н. Кондратьєвим, Е. А. Кондратьєвою «Протокол обстеження і проведення інтенсивної терапії у хворих у вегетативному стані» [13]. EEG- і ЕКГ-моніторинг проводили також до і після сеансів гіпербаричної оксигенації (ГБО), тривалість фонового запису становила 5 хв.

Для оцінки динаміки нейрофізіологічних змін вивчали усереднені показники спектрального аналізу EEG за 8 відведеннями, зокрема відносно спектральну потужність (ВСП). Показники усереднювали шляхом обчислення медіанного значення спектральної щільності в кожному діапазоні у 8 відведеннях. Як інтегральний кількісний аналіз EEG застосовували інтегральний коефіцієнт, розрахований для правої (R) і лівої (L) гемісфер відповідно:

$$kfc\ 1 = (\delta + \theta + \beta 1) / (\alpha + \beta 2).$$

Інтегральний коефіцієнт відображає співвідношення нормальних і патологічних ритмів фонової EEG [1; 5].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета прикладних програм MedSTAT.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених нами досліджень встановлено, що фонова EEG спокою у хворих із гострою церебральною недостатністю внаслідок ішемічного ушкодження має низку характерних особливостей.

Відзначено значне зниження амплітуди EEG спокою до 30–50 мкВ, без чітко виражених зональних відмінностей. На фоновій EEG спокою домінує дельта-активність, субдомінуючим є тета-ритм (табл. 1).

При вивченні нейромедіаторного профілю ЦНС (вузькі діапазони частот EEG, відповідні активації різних нейромедіаторних систем у ЦНС) встановлено переважання нейрогліальної активності в діапазоні від 0,5 до 1 Гц і субдомінування на частотах 4–5 Гц, що відображає активність адренергічної нейромедіаторної системи (див. табл. 1).

Порівняння усереднених спектральних показників відносної спектральної потужності електроенцефалограми хворих з апалічним синдромом і контрольної групи, %, Ме±δ

Показник	Контрольна група	Апалічний синдром
Дельта (0,5–3,9 Гц)	25,82±4,19	74,01±2,25*
Тета (4–7,9 Гц)	10,85±2,09	10,90±1,02
Альфа I (9,25–11 Гц)	20,09±3,68	1,30±0,13*
Альфа S (8–12,9 Гц)	28,75±4,12	3,85±0,31*
Бета I (13–20 Гц)	9,18±0,83	3,10±0,54*
Бета II (20,25–35 Гц)	4,66±0,79	4,41±1,39
Нейрогліальний комплекс (0,5–1 Гц)	5,23±0,32	22,77±6,59*
Адренергічна НС (4–5 Гц)	2,33±0,43	2,41±1,60
Серотонінергічна НС (5–6 Гц)	1,58±0,75	1,12±0,97
Холінергічна НС (6–7,5 Гц)	2,61±1,75	1,17±0,87*
Дофамінергічна НС, альфа (11–12 Гц)	6,29±1,26	0,42±0,10*
Серотонінергічна НС, бета (13–20 Гц)	5,81±0,68	1,80±1,89*

Примітка. * — відмінність від показників контрольної групи статистично значуща, ($p < 0,00001$, Friedman test; $p \leq 0,05 \chi^2$).

При порівнянні даних нейромедіаторного профілю пацієнтів з ГЦН унаслідок гіпоксичного ураження та контрольної групи встановлено, що в контрольній групі домінує нейромедіаторна активність на частотах 11–12 Гц ($p \leq 0,05$) і субдомінує на частотах 13–20 Гц ($p \leq 0,05$), що відображає активність дофамінергічної та серотонінергічної систем відповідно.

У пацієнтів з апалічним синдромом спостерігається виражена недостатність дофамінергічної, серотонінергічної і холінергічної нейромедіаторних систем при

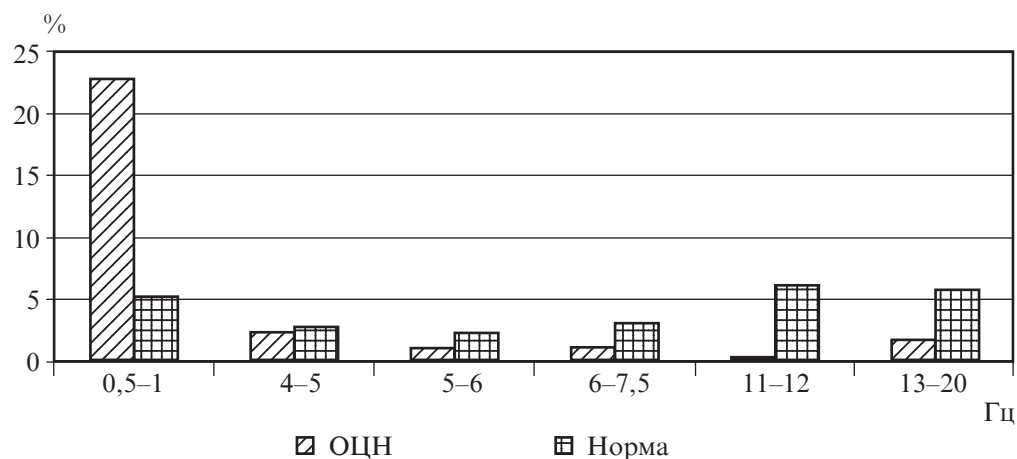


Рис. 1. Порівняння нейромедіаторного профілю контрольної групи і пацієнтів з апалічним синдромом

надмірній активації нейрогліального комплексу (рис. 1). При аналізі ЕЕГ-спектрів «вузьких» діапазонів, що відбивають активність нейромедіаторного профілю, встановлено зниження ВСП усіх досліджуваних діапазонів порівняно з контрольною групою. Для ЕЕГ-діапазону з частотою 4–5 Гц ВСП, що відображає адренергічну активність, суттєво не змінювалася.

У процесі вивчення реакції ЦНС на введення препаратів нейропротекторної дії встановлено такі типи реакцій (рис. 2).

1. Препарати нейромедин і гліатилін викликають активацію (зростання ($p \leq 0,05$) спектральної потужності) в діапазонах бета-ритму, найбільш виражену в піддіапазоні бета 2 (20,5–30 Гц), що відображає процеси кіркової іритації. Паралельно знижується ВСП тета-діапазону на введення обох препаратів, ВСП дельта-діапазону — на введення гліатиліну.

2. Гіпербаротерапія викликає активацію ($p \leq 0,05$) бета-ритму в піддіапазоні бета 2 і дельта-активності, при цьому знижується рівень тета-активності.

3. Препарат бензодіазепінового ряду (сибазон) у дозі 10 мг викликає активацію ($p \leq 0,05$) у дельта-діапазоні при тенденціях до редукування ($p > 0,05$) тета-активності. При введенні 20 мг сибазону в діапазонах повільнохвильових коливань (0,5–7,9 Гц) дана тенденція зберігалася. Відзначалася виражена дезорганізація ЕЕГ-патернів на введення сибазону в обох дозуваннях, відмічено зростання значення 1 kfc, найбільш виражене в правій гемісфері.

Введення бензодіазепінів реалізовувало протокол обстеження хворих у вегетативному стані, розроблений А. Н. Кондратьєвим і Е. А. Кондратьєвою [13]. Патолофізіологічна концепція протоколу: після стабілізації соматичних функцій організму потерпілого, завершення некробіотичних процесів і біохімічних порушень у го-

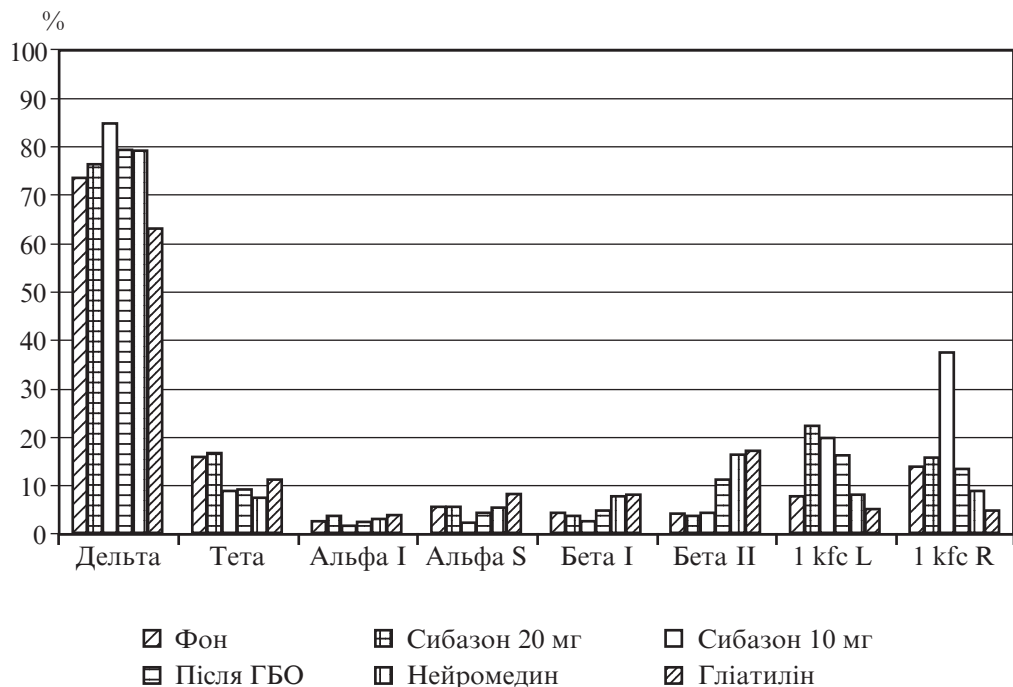


Рис. 2. Динаміка спектральних компонентів електроенцефалограми на фоні фармакологічних проб

**Показники відносної спектральної потужності варіабельності
серцевого ритму у хворих з апалічним синдромом
на фоні фармакологічних проб, %**

Показник	Фон	Сибазон 10 мг	Сибазон 20 мг	Цитиколін 1000 мг	Нейротропін 200 мг	Гліатилін 1000 мг
VLF	21	17	30	4,2	20	3,7
LF	41	23	23	39	49	39
HF	38	60	47	56,8	31	57,3

ловному мозку, стабілізації лікворообігу та церебральної гемодинаміки головною причиною різкого обмеження життєдіяльності головного мозку є формування стійкої патологічної системи (домінанти). Руйнування такої домінанти є основою для виходу хворого з вегетативного стану.

Після запису фонові EEG і проведення стимуляційних проб (фото-, фоностимуляція) проводиться проба з введенням бензодіазепінів: сибазон по 5 мг у наростаючій дозі до максимальної дози 30 мг. Проба вважається позитивною, якщо на фоні початково низькоамплітудної EEG з'являються альфа- і бета-хвилі; на фоні вихідної генералізованої повільнохвильової активності (тета- і дельта-діапазону) з'являються стійкі швидкі форми; якщо ж початково реєструвався патерн дезорганізованої поліморфної активності, то на введення бензодіазепінів з'являються стійкі швидкі форми активності (альфа-ритм). Проба є негативною, якщо при введенні препарату до максимальної дози перебудови патерну EEG не відбувається. Можливо, у наших пацієнтів в основі вегетативного стану лежить тяжке порушення або необоротна втрата функції нейронів і міжнейрональних зв'язків, тому що функціональний патофізіологічний компонент у структурі вегетативного стану відсутній.

4. Значуще зменшення ($p \leq 0,05$) рівня дезорганізації EEG-патерна при ГЦН було зафіксовано після проведення фармакологічних проб з препаратом гліатилін — білатерально в правій і лівій гемісферах зафіксовано зниження ($p \leq 0,05$) значень 1 kfc R , 1 kfc L .

При вивченні спектральних компонентів ВСП встановлено значуще зниження потужності дуже низьких частот (VLF) порівняно з контрольною групою ($p \leq 0,05$) на фоні незначного переважання компонента низьких частот (LF). Препарати бензодіазепінового ряду викликають зміщення тону симпатичної нервової системи у бік переважання високочастотного компонента (HF), що свідчить про активацію парасимпатичної нервової системи. Потужність VLF-коливань істотно не змінювалася (табл. 2).

Висновки

У хворих з апалічним синдромом відзначаються виражені зміни EEG-патерна, які проявляються в переважанні повільнохвильової активності EEG здебільшого дельта-діапазону.

Вегетативний стан супроводжується виснаженням нейромедіаторних систем (дофамінергічної, серотонінергічної і холінергічної), активацією нейроглії та метаболічних процесів у мозку. Малі транквілізатори і холінергічні препарати викликають трансформацію вегетативного статусу, яка виявляється в іритациї HF і депресії LF. Холінергічні препарати (цитиколін, гліатилін) викликають виражене пригнічення потужності VLF.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Возможности* количественной ЭЭГ в исследовании нейромедиаторных систем ЦНС при острой и хронической церебральной недостаточности : материалы всероссийской конференции с международным участием / И. А. Андропова, Т. В. Черный, К. В. Назаренко [и др.] // *Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга*, Санкт-Петербург – Колтуши, 24–26 июня 2014 г. – С. 17.
2. *Черный В. И.* Острая церебральная недостаточность / В. И. Черный, В. Н. Ельский, Г. А. Городник. – 4-е изд., исправ. и доп. – Донецк, 2010. – 434 стр.
3. *Крыжановский Г. Н.* Патологические интеграции в центральной нервной системе. Мозг. Теоретические и клинические аспекты / Г. Н. Крыжановский. – М. : Медицина, 2003. – С. 52–67.
4. *Синдром* острой церебральной недостаточности (ОЦН) / А. А. Белкин, Б. Д. Зислин, И. Н. Лейдерман [и др.] // *Интенсивная терапия*. – 2006. – № 3. – С. 12–21.
5. *Черный Т. В.* Концепция патогенетичної нейропротекції ураженого мозку : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.03.04 / Т. В. Черный. – Луганськ, 2013. – 38 с.
6. *Шарова Е. В.* Современные возможности ЭЭГ в анализе функциональных нарушений при тяжелых повреждениях головного мозга / Е. В. Шарова // *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти*. – 2009. – Том 5, № 1/2. – С. 49.
7. *Угрюмов В. М.* Проблема нейродистрофий внутренних органов центрального происхождения / В. М. Угрюмов. – М. : Медицина, 1972. – С. 25–28.
8. *Dynamic behavior of heart rate in ischemic stroke* / J. T. Korpelainen, K. A. Sotaniemi, A. Makikallio [et al.] // *Stroke*. – 1999. – N 30. – P. 1008–1013.
9. *Tung P.* Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage / Tung P. // *Stroke*. – 2004. – N 35. – P. 548–551.
10. *Плам А.* Диагностика ступора и комы / А. Плам, Д. Б. Познер // *Blue Caterpillar: dimcuslongus*: November 19th, 2007. UPD2 Русский перевод, 1986.
11. *Лайонс Р.* Цифровая обработка сигналов / Р. Лайонс. – М. : Бином-Пресс, 2006. – 656 с.
12. *Основы* компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. Е Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко [и др.]. – Донецк, 2006. – С. 21–27; 33–36; 40–42; 57–75.
13. *Патент* на изобретение № 2464976 РФ от 13.10.2011. Способ лечения пациентов в вегетативном состоянии / Кондратьев А. Н., Кондратьева Е. А. [и др.]

REFERENCES

1. Andronova I. A., Cherniy T.V., Nazarenko K.V., Cherniy V.I., Andronova M.A. [Possibilities of quantitative EEG study neurotransmitter systems in the CNS acute and chronic cerebral insufficiency] "*Vozможности kolichestvennoy EEG v issledovanii neyromediatornyih sistem pri ostroy i hronicheskoy tserebralnoy nedostatochnosti*" [Proceedings of the conference with international participation "The neurochemical mechanisms of adaptive and pathological conditions of the brain"]. St. Petersburg, Koltushi, 2014, June 24–26, p. 17.
2. Cherniy V.I., Elskiy V.N., Gorodnik G.A. *Ostraya tserebralnaya nedostatochnost (4-e izd., isprav. i dop.)* [Acute cerebral insufficiency (4th ed., Corrected. And ext.)] Donetsk, 2010, 434 p.
3. Kryzhanovskiy G.N. *Patologicheskie integratsii v tseentralnoy nervnoy sisteme. Mозg. Teoreticheskie i klinicheskie aspektyi.* [Pathological integration into the central nervous system. Brain. Theoretical and clinical aspects.] Moscow, Medicine 2003, p. 52-67
4. Belkin A.A., Zislin B.D., Leyderman I.N. et al. The syndrome of acute cerebral insufficiency. *Intensive therapy* 2006; 3: 12-21.
5. Cherniy T.V. *Kontseptsiya patogenetichnoy terapii neiroproteksii urazhenogo mozku.* [The concept of pathogenetic therapy of the affected brain.] Author. diss. MD: 14.03.04. Lugansk 2013, 38 p.

6. Sharova E.V. *Sovremennyye vozmozhnosti EEG v analize funktsionalnykh narusheniy pri tyazhelykh povrezhdeniyah golovnogo mozga* [Modern possibilities of the EEG in the analysis of functional disorders with severe brain damage] *Neuroscience: theoretical and clinical aspects* 2009; 5 (1/2): 49.

7. Ugryumov V.M. *Problema neyrodistrofiiy vnutrennih organov tsentralnogo proishozhdeniya* [The problem neurodegenerative internal organs of central origin] Moscow, Meditsina 1972? p. 25-28.

8. Korpelainen J.T., Sotaniemi K.A., Makikallio A. et al. Dynamic behavior of heart rate in ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 1008-1013.

9. Tung P et al. Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage *Stroke*. 2004; 35: 548-551.

10. Plam F., Pozner J.B. *Diagnostika stupora i komyi* [Diagnosis stupor and coma.] Blue Cat-erpillar: dimcuslongus: November 19th 2007. UPD2 Russian translation, 1986

11. Laions R. *Tsifrovaya obrabotka signalov* [Digital signal processing.] Binom-Press 2006. 656 p.

12. Lyah Yu.E, Guryanov V.G., Khomenko V.N. et al. *Osnovy kompyuternoy biostatistiki: analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom medStat* [Fundamentals of biostatistics computer analysis of information in biology, medicine and pharmacy statistical service medStat]. Denezk, 2006. p. 21-27; 33-36; 40-42; 57-75.

13. Kondratiev A.N., Kondratieva E.A. et al. Patent for invention № 2464976 Russian Federation from 13.10.2011. A method of treating patients in a vegetative state.

Надійшла 5.03.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. Б. С. Запорожченко

УДК 618.14-006.36-005.6-07-089-084

**В. Г. Дубініна, О. О. Тарабрін, Г. І. Мазуренко,
О. В. Лук'янчук, В. А. Бедрега, Д. С. Сажин**

КОМПЛЕКСНА КОРЕКЦІЯ ТРОМБОГЕМОРАГІЧНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ З ГІГАНТСЬКИМИ МІОМАМИ МАТКИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.14-006.36-005.6-07-089-084

В. Г. Дубинина, О. А. Тарабрин, А. И. Мазуренко, О. В. Лукьянчук, В. А. Бедрега, Д. С. Сажин

КОМПЛЕКСНАЯ КОРРЕКЦИЯ ГЕМОРАГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ С ГИГАНТСКИМИ МИОМАМИ МАТКИ

Целью исследования было снижение периоперационной кровопотери у больных с гигантской миомой матки. В результате исследования были получены данные о том, что использование антифибринолитической терапии в виде назначения транексамовой кислоты за 30 мин до оперативного вмешательства в дозе 20 мг/кг с последующей инфузией 5 мг/(кг·ч) в течение первых послеоперационных суток позволяет снизить периоперационную кровопотерю на 29 %. У больных второй группы уровень гемоглобина на вторые послеоперационные сутки был выше на 10 % (p<0,05), кровопотеря была ниже на 29 % (p<0,05), сроки пребывания в стационаре были меньше на 24 % (p<0,05).

Ключевые слова: гигантская миома матки, кровопотеря, фибринолиз.

COMPLEX CORRECTION OF HEMORRHAGIC DISORDERS IN PATIENTS WITH GIANT UTERINE MYOMAS

Actuality. Intraoperative blood loss, can act as an aggravating factor during the perioperative period. Reduced blood loss is an urgent problem in patients with uterine cancer, which is planned surgery.

The aim of the study was to reduce perioperative blood loss in patients with giant uterine myoma.

Materials and methods. There examined the results of surgical treatment of 74 patients with a diagnosis of giant uterine myoma. Research conducted at the Department of Gynecology and Intensive Therapy Odessa Regional Hospital in 2010-2016. The average age of patients with uterine myoma was 48.31 ± 5.65 years. Blood clotting system was investigated using low-frequency pyezoelectric thromboelastography.

Patients were divided into two groups depending on the type of correction hemocoagulation disorders. 35 patients of 1 group received in complex correction epidural anesthesia at the level of L2-L3 7–12 ml of 0.5 % bupivacaine and 10 mL of 0.5 % bupivacaine in the first postoperative day fractionally. Anticoagulant therapy was bemparin 2500 IU in the first post-operative day and for 7 days after. Antifibrinolytic therapy in these patients has not been evaluated. 39 patients of second group had complex correction which included epidural anesthesia at the level of L2-L3 7–12 ml of 0.5 % bupivacaine and 10 mL of 0.5 % bupivacaine in the first postoperative day fractionally. Anticoagulant therapy was bemparin 2500 IU in the first post-operative day and for 7 days after. Patients in this group was assigned tranexamic acid for 30 minutes prior to surgery in a dose of 20 mg/kg, and followed infusion — 5 mg/kg per hour for the first postoperative day.

Statistical analysis was provided using the methods of parametric and non-parametric analysis (software Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA).

Results. In the preoperative period in patients with giant uterine myomas was found activation of fibrinolysis, increasing of platelet aggregation and hypercoagulability. Patients with uterine cancer had structural and chromometric activation of vascular-platelet hemostasis with an increased generation of thrombin and the activation of the fibrinolytic activity of the blood.

As a result of studies have provided evidence that the use of antifibrinolytic therapy as intravenous infusion of tranexamic acid for 30 minutes before the surgery in a dose of 20 mg/kg followed by infusion of 5 mg/kg per hour for the first postoperative day, helped to reduce perioperative blood loss by 29 %. Hemoglobin level was higher by 10 % ($p < 0.05$), blood loss was lower by 29 % ($p < 0.05$), the length of stay in hospital was reduced by 24 % ($p < 0.05$) in patients of the second group on the second postoperative day.

Conclusions. Use of epidural anesthesia, tranexamic acid and bemparin is the most appropriate to reduce blood loss and recovery of the hemostatic system capabilities. In patients with a hemoglobin level of the 2 group on the second postoperative day was higher by 10 % ($p < 0.05$), blood loss was lower by 29 % ($p < 0.05$), the need for transfusion of blood products decreased by 9.28 % ($p < 0.05$), length of stay in intensive care was 24 % lower ($p < 0.05$).

Key words: giant uterine myoma, blood loss, fibrinolysis.

Міома матки є найбільш поширеним доброякісним пухлинним захворюванням репродуктивної системи, яке діагностується у 20–30 % жінок репродуктивного віку. До гігантських фіброміом матки належать пухлини масою понад 11,4 кг [1; 2]. Максимальна маса описаної в літературі гігантської фіброміоми 40 кг [3; 4]. Фіброміоми гігантських розмірів можуть бути представлені як поодинокую пухлиною, так і конгломератом з безліччю пухлинних вузлів.

Типові клінічні прояви зростання і розвитку міоми матки часто супроводжуються збільшенням менструальної крововтрати, а іноді й матковими кровотечами, які деякі

дослідники вважають «дисфункціональними», і, в основному, залежать від «нейроендокринних розладів» [5]. Інші ж дослідники пов'язують походження патологічної кровотрати насамперед зі зростанням і локалізацією вузлів пухлини, а також нейроендокринними та гуморальними зрушеннями, що викликають серйозні метаболічні порушення [6; 7]. Маткові кровотечі, які не припиняються після повторних вишкрібань слизової оболонки матки, гормонотерапії та інших консервативних методів лікування, створюють проблеми як для пацієнта, так і для лікаря. Повторні рясні кровотрати часто пов'язані з субмукозною або інтерстиціальною міомою і потребують хірургічного лікування, незважаючи на те, що матка може і не досягти великих розмірів. Клініцисти вважають це показанням до термінового оперативного лікування [8]. Хронічна постгеморагічна анемія є показанням до хірургічного лікування більш ніж у 70 % пацієнтів, які страждають від міоми [9].

Провідна роль у розв'язанні тромботичного процесу, а потім і ДВЗ-синдрому у жінок з доброякісними пухлинними захворюваннями репродуктивної системи підтверджується закономірним виявленням у багатьох онкологічних хворих значного підвищення в плазмі крові як тканинного тромбопластину, так і фактора VІІа. За деякими даними, при міомах матки коагуляційна активність плазми крові підвищена, фібриноліз загальмований, функціональна активність тромбоцитів без будь-яких особливостей. При пухлинних ураженнях жіночих статевих органів різної локалізації система гемостазу змінюється односпрямовано в сторону активації [10].

Оперативне втручання посилює цю сукупність порушень гемостазу у пацієнок з новоутвореннями тіла матки, підвищує небезпеку розвитку тромботичних ускладнень у післяопераційному періоді [11].

Таким чином, інтраопераційна кровотрата може виявлятися обтяжливим фактором під час періопераційного періоду. Зниження кровотрати є актуальною проблемою у пацієнтів з міомою матки, яким планується оперативне лікування.

Матеріали та методи дослідження

Досліджено результати хірургічного лікування 74 гінекологічних хворих з діагнозом «гігантська міома матки». Дослідження проводилися на базі відділень гінекології та інтенсивної терапії КУ «Одеська обласна клінічна лікарня» у 2010–2016 рр.

Середній вік хворих на міому матки становив $(48,31 \pm 5,65)$ року. Серед супровідної патології переважали серцево-судинні захворювання, серед яких гіпертонічна хвороба — 40,5 % (30 жінок), ішемічна хвороба серця — 36,48 % (27 жінок) і серцева недостатність I–II А стадії — 18,91 % (14 жінок). Значно рідше діагностували гастрит — 6,75 % (5 жінок), жовчнокам'яну хворобу — 4,05 % (3 жінки), хронічний бронхіт — 4,05 % (3 жінки), хронічний панкреатит — 2,7 % (2 жінки), виразкову хворобу — 1,35 % (1 жінка). Також були пацієнтки з ожирінням — 4,05 % (3 жінки), цукровим діабетом — 8,1 % (6 жінок).

Систему згортання крові досліджували за допомогою низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ) на апаратно-програмному комплексі АРП-01М «Меднорд». Вивчали такі показники: початковий показник агрегатного стану крові А0, амплітуда контактної фази коагуляції (А1), показник часу контактної фази коагуляції (R (t1)), інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД), константа тромбінової активності (КТА), інтенсивність контактної фази коагуляції (ІКК), час згортання крові (ЧЗК), інтенсивність полімеризації згустка (ІПЗ), максимальна щільність згустка (МА), інтенсивність ретракції і лізису згустка (ІРЛЗ). Взяття крові виконували до операції, після початку оперативного втручання, після закінчення оперативного втручання і на 1-шу, 2-гу, 3-тю добу після операції.

Досліджувані були розподілені на дві групи залежно від виду корекції гемокоагуляційних порушень. До I-ї групи увійшли 35 пацієнок, у яких схема комплексної корекції включала подовжену епідуральну анестезію на рівні L2–L3 7–12 мл

0,5 % розчину бупівакаїну і 10 мл 0,5 % розчину бупівакаїну протягом перших післяопераційних днів дробно. Антикоагулянтну терапію проводили НМГ беміпарином 2500 МО з перших післяопераційних днів протягом 7 днів. Антифібринолітичну терапію цим хворим не проводили. До 2-ї групи включено 39 пацієнток, у яких схема комплексної корекції включала подовжену епідуральну анестезію на рівні L2–L3 7–12 мл 0,5 % розчину бупівакаїну і 10 мл 0,5 % розчину бупівакаїну протягом перших післяопераційних днів дробно. Антикоагулянтну терапію проводили НМГ беміпарином 2500 МО з перших післяопераційних днів протягом 7 днів. Хворим цієї групи була призначена транексамова кислота за 30 хв до оперативного втручання дозою 20 мг/кг з подальшою інфузією 5 мг/кг на годину протягом перших післяопераційних днів.

Для статистичної обробки використовували методи параметричного і непараметричного аналізу (програма Statistica 6.0, StatSoft Inc., США). Для судження про достовірність відмінностей, у разі розподілу, близького до нормального, використовували t-критерій Стьюдента, в іншому випадку — непараметричний критерій Манна — Уїтні. Відмінності вважалися достовірними при $p < 0,05$. Для порівняння ризику розвитку ускладнень визначали відносний ризик (RR).

Результати дослідження та їх обговорення

У передопераційному періоді у пацієнток обох груп була виявлена активація судинно-тромбоцитарного компонента гемостазу. Так, показник ІКК підвищений у 1-й групі на 46,18 %, у 2-й групі — на 42,79 %; показник А0 підвищений у 1-й групі на 39,63 %, у 2-й групі — на 40,54 %; показник R (t1) зменшений у 1-й групі на 77,38 %, у 2-й групі — на 75,11 % порівняно з нормою. Також на доопераційному етапі змінені показники, що характеризують коагуляційну ланку гемостазу. Щодо норми підвищеними були такі показники: КТА у 1-й групі на 87,64 %, у 2-й групі — на 82,91 %; ІКД у 1-й групі на 72,45 %, у 2-й групі — на 70,11 %; ІПЗ у 1-й групі на 88,58 %, у 2-й групі — на 72,52 %; МА у 1-й групі на 44,04 %, у 2-й групі — на 42,65 %. Ці зміни, а також скорочення ЧЗК у 1-й групі на 49,28 %, у 2-й групі — на 52,49 % і часу формування фібрин-тромбоцитарної структури згустка (Т) у 1-й групі на 49,97 %, у 2-й групі — на 52,73 % щодо норми свідчать про гіперкоагуляцію. Також виявлена активація фібринолізу — збільшення показника ІРЛЗ у 1-й групі на 63,16 %, у 2 групі — на 67,91 % щодо норми (табл. 1).

Таблиця 1

Стан системи гемостазу у хворих з гігантською міомою матки до операції (M±m)

Показник	Норма	1-ша група	2-га група
А0, відн. од.	222,25±15,33	310,11±13,12*	312,21±14,33*
R(t1), хв	2,36±0,34	1,09±0,30*	1,01±0,31*
ІКК, відн. од.	84,30±10,91	149,72±9,86*	147,84±8,92*
КТА, відн. од.	15,22±3,46	28,56±3,40*	27,84±3,61*
ЧЗК(t3), хв	8,42±1,68	4,15±1,01*	4,45±1,12*
ІКД, відн. од.	21,15±3,70	36,45±3,26*	35,98±3,42*
ІПЗ, відн. од.	14,45±1,40	27,25±1,29*	24,33±1,42*
МА, відн. од.	525,45±70,50	756,91±56,49*	749,58±55,71*
Т, хв	48,50±4,25	24,25±3,90*	25,09±4,10*
ІРЛЗ, %	16,45±1,40	26,84±2,14*	27,62±2,73*

Примітка. * — $p < 0,05$ — відмінності достовірні порівняно з нормою.

У передопераційному періоді у пацієток з гігантською міомою матки була виявлена активація фібринолізу на тлі посилення агрегації тромбоцитів і гіперкоагуляції. З отриманих даних зрозуміло, що у хворих на міому матки на тлі активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу відзначається незначна структурна (збільшення амплітуди показника МА НПТЕГ) і хронометрична (скорочення ІКК, ІКД, КТА, R (t1) і ЧЗК НПТЕГ) гіперкоагуляція з підвищеною генерацією тромбіну (збільшення показників А0, ІКК НПТЕГ) і активацією фібринолітичної активності крові (ІРЛЗ).

Розвиток епідурального блока і початок операції активізували фібриноліз: у 1-й групі ІРЛЗ збільшився з $(26,84 \pm 2,14)$ до $(28,61 \pm 1,98)$ %, що становило 7,14 %. У 2-й групі показник ІРЛЗ до оперативного втручання дорівнював $(27,67 \pm 2,73)$ %, а після настання епідурального блока і використання транексамової кислоти — $(12,21 \pm 2,14)$ %, зниження активності фібринолізу на 55,87 % щодо показника ІРЛЗ до оперативного втручання ($p < 0,05$). Ця величина на 42,67 % менша показника ІРЛЗ після настання епідурального блока у 1-й групі ($p < 0,05$) (рис. 1). Це свідчило про зниження активності фібринолізу у хворих 2-ї групи на тлі застосування фібринолітиків, незважаючи на активізуючий вплив епідуральної анестезії.

У результаті застосування запропонованої схеми корекції у хворих 2-ї групи, що мають порушення гемостазу у вигляді гіперкоагуляції й активації фібринолізу, вже відразу після початку оперативного втручання відбувалося зниження показника ІРЛЗ на 55,87 % щодо показника ІРЛЗ до оперативного втручання і зменшення проявів структурної гіперкоагуляції у вигляді позитивної динаміки показників порівняно з доопераційними даними: збільшення КТА на 57,09 %, скорочення ЧЗК на 38,36 %, збільшення ІКД на 51,82 %, підвищення ІПЗ на 46,15 %, збільшення МА на 41,39 %.

Порівняльна динаміка показників НПТЕГ у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп, які відображають коагуляційну ланку, характеризувалася зниженням амплітудних і подовжених часових констант гемокоагуляції на третю добу порівняно з нормою. У хворих 1-ї групи відзначалося збільшення КТА на 18,26 %, ІКД на 8,22 %, ЧЗК (t3) на 7,24 %, ІРЛЗ на 27,11 % порівняно з нормою.

У 2-й групі на третю добу лікування відзначалося зниження КТА на 9,8 %, ІКД на 7,2 %, МА на 11,1 %, ІРЛЗ на 10,76 % і збільшення ЧЗК (t3) на 10,1 % порівняно з нормою. Наведені дані свідчать про нормалізацію коагуляції на третю добу лікування хворих із гігантською міомою матки 1-ї і 2-ї груп. Незважаючи на це, залишалася різниця між станом фібринолітичної ланки: у 1-й групі зберігалася активація фібринолізу, показник ІРЛЗ був збільшеним на 27,11 % порівняно з нормою, а у 2-й групі спостерігалася незначне пригнічення фібринолізу, показник ІРЛЗ був зменшений на 10,76 % порівняно з нормою.

Клінічним підтвердженням отриманих лабораторних даних є кількість післяопераційних тромбогеморагічних ускладнень, рівень гемоглобіну і величина крововтрати, а також терміни пере-

Динаміка ІРЛЗ, %

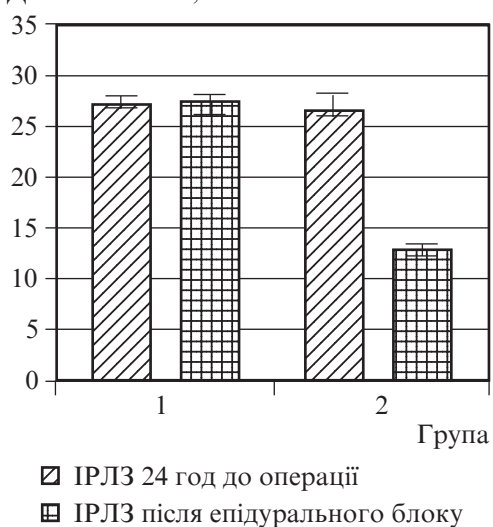


Рис. 1. Динаміка показника інтенсивності ретракції і лізису згустка в 1-й і 2-й групах у відповідь на проведення подовженої епідуральної анестезії

Динаміка Нв, г/л

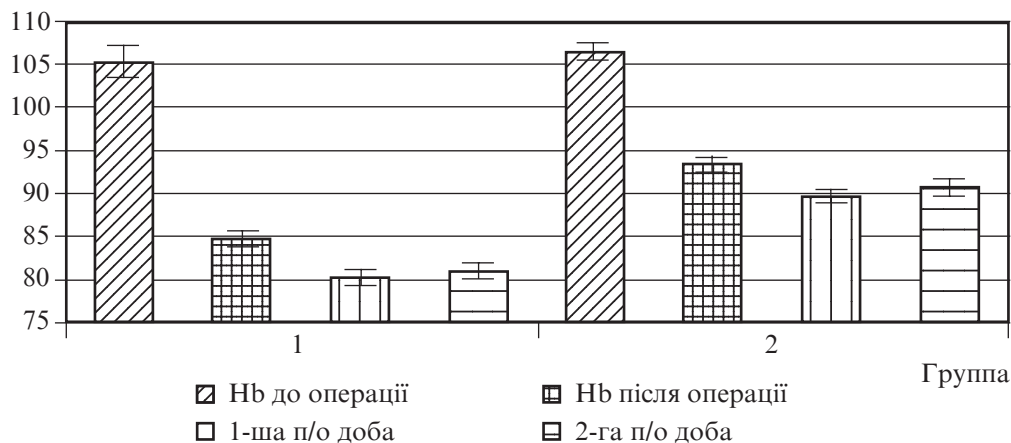


Рис. 2. Динаміка гемоглобіну до операції, наприкінці операції, на 1-шу і 2-гу добу після операції у хворих, оперованих з приводу гігантської міоми матки

бування хворих у відділенні інтенсивної терапії. Перебіг післяопераційного періоду у хворих 2-ї групи порівняно з хворими 1-ї групи має найбільш сприятливий характер: рівень гемоглобіну був достовірно вищим ($p < 0,05$) як відразу після операції (1-ша група $85,00 \pm 3,42$ г/л, 2-га група $93,00 \pm 3,21$ г/л), так і на першу добу (1-ша група $81,00 \pm 3,57$ г/л, 2-га група $91,00 \pm 2,97$ г/л) і другу добу (1-ша група $82,00 \pm 2,87$ г/л, 2-га група $91,00 \pm 3,02$ г/л) післяопераційного періоду (рис. 2).

Крововтрата достовірно нижча у хворих 2-ї групи порівняно з 1-ю групою ($p < 0,05$). Відразу після операції крововтрата у хворих 2-ї групи була меншою на 23,37 % порівняно з 1-ю групою, на першу добу післяопераційного періоду крововтрата у хворих 2-ї групи була меншою на 42,85 % порівняно з 1-ю групою і на другу добу крововтрата у 2-й групі була меншою на 41,66 % порівняно з 1-ю групою (рис. 3).

Динаміка крововтрати, мл

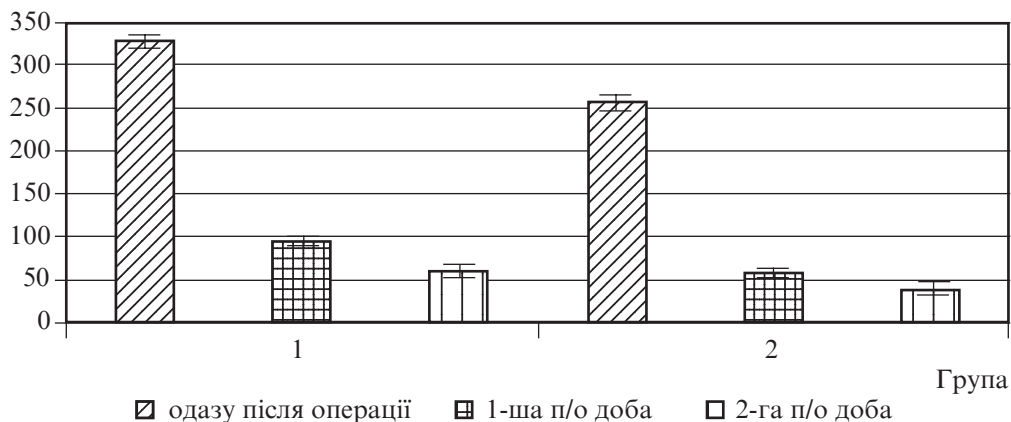


Рис. 3. Об'єм крововтрати в інтра- і післяопераційному періодах у хворих, оперованих з приводу гігантської міоми матки

Необхідність переливання препаратів крові у групі хворих, що одержували в складі комплексної корекції транексамову кислоту, була на 9,28 % меншою ($p < 0,05$), ніж у 1-ї групі.

Терміни перебування у відділенні інтенсивної терапії у хворих 2-ї групи також були достовірно меншими, ніж у 1-ї групі (рис. 4).

Тромбози глибоких вен нижніх кінцівок були виявлені на 3-тю–5-ту добу після оперативного втручання у 6 (17,14 %) жінок 1-ї групи. У 4 (10,25 %) жінок 2-ї групи спостерігалися тромбози глибоких вен з клінічно безсимптомним перебігом. Частота тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок мала тенденцію до зниження з 17,14 до 10,25 %, але це не було статистично достовірним ($p < 0,05$). При порівнянні ризиків виникнення тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок було встановлено, що у групі хворих на міому матки, які на періопераційному етапі лікування отримували антифібринолітичну терапію, ризик був нижчим ($RR = 0,6$).

Висновки

1. При вивченні стану системи гемостазу у хворих з гігантською міомою матки до початку лікування встановлено певні відмінності порівняно з нормою, а саме: гіперагрегацію у вигляді збільшення показника інтенсивності контактної фази коагуляції на 76 % ($p < 0,05$), гіперкоагуляцію у вигляді зростання показника інтенсивності коагуляційного драйву на 71 % ($p < 0,05$) і активацію фібринолізу, збільшення показника інтенсивності ретракції та лізису згустка на 65 % ($p < 0,05$).

2. Встановлено, що у хворих з гігантською міомою матки на третій день після оперативного втручання, які на періопераційному етапі лікування не отримували антифібринолітичної терапії, показник інтенсивності контактної фази коагуляції був збільшений на 24 %, показник інтенсивності коагуляційного драйву зменшений на 8 % порівняно з нормою, що свідчило про відновлення стану коагуляційної ланки системи гемостазу. Показник інтенсивності ретракції та лізису згустка, який характеризує стан фібринолізу, не відновлювався і був збільшений на 27 % порівняно з нормою ($p < 0,05$), що свідчило про збереження активації фібринолізу.

3. Встановлено, що у хворих з гігантською міомою матки, які на періопераційному етапі лікування отримували антифібринолітичну терапію, на третій день після оперативного втручання показник інтенсивності контактної фази коагуляції був збільшений на 19 %, показник інтенсивності коагуляційного драйву збільшений на 6 % порівняно з нормою, що свідчило про відновлення стану коагуляційної ланки системи гемостазу. Показник інтенсивності ретракції та лізису згустка, що характеризує стан фібринолізу, був збільшений на 6 % ($p < 0,05$) порівняно з 1-ю групою, що свідчило про нормалізацію фібринолізу.

4. Використання подовженої епідуральної анестезії, транексамової кислоти і беміпарину є найбільш доцільним для зменшення крововтрати та відновлення резервних можливостей системи гемостазу. У хворих 2-ї групи рівень гемоглобіну на дру-

Термін перебування в ІТ, доба

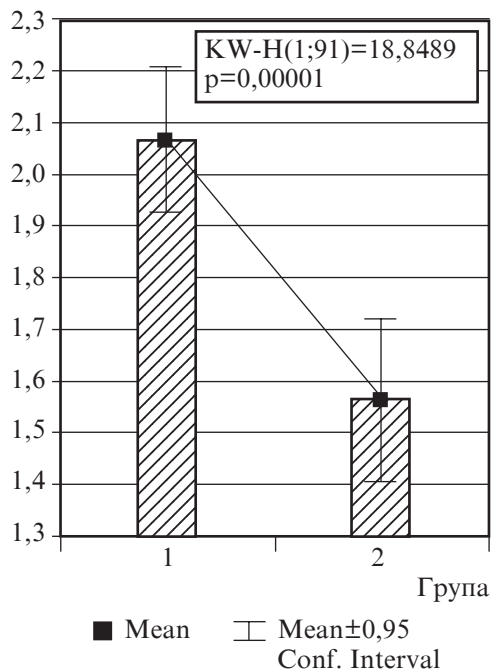


Рис. 4. Терміни перебування хворих у відділенні інтенсивної терапії

гу післяопераційну добу був вищим на 10 % ($p < 0,05$), крововтрата була нижчою на 29 % ($p < 0,05$), необхідність переливання препаратів крові меншою на 9,28 % ($p < 0,05$), терміни перебування у відділенні інтенсивної терапії меншими на 24 % ($p < 0,05$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Review of Leiomyoma Variants / E. K. Arleo, P. E. Schwartz, P. Hui [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 2015. – Vol. 205, N 4. – P. 912–921.
2. Cecal volvulus caused by a large uterine leiomyoma / H. S de Vries, R. K. Samlal, B. J. Maresch [et al.] // *Int J Surg Case Rep.* – 2015. – N 10. – P. 97–99.
3. Current understanding of somatic stem cells in leiomyoma formation / A. Mas, I. Cervello, C. Gil-Sanchis [et al.] // *Fertil Steril.* – 2014. – Vol. 102, N 3. – P. 613–620.
4. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology / B. Patel, S. Elguero, S. Thakore [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2015. – Vol. 21, N 2. – P. 155–173.
5. Levonorgestrel-releasing intrauterine device use as an alternative to surgical therapy for uterine leiomyoma. / T. Senol, I. Kahramanoglu, Y. Dogan [et al.] // *Clin Exp Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 42, N 2. – P. 224–227.
6. Tower A. M. Myomectomy after a vaginal delivery to treat postpartum hemorrhage resulting from an intracavitary leiomyoma. / A. M. Tower, B. Cronin // *Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 125, N 5. – P. 1110–1113.
7. Uterine leiomyoma and fibroleiomyoma: treatment for non-pregnant women. / N. Vasilev, A. Nacheva, B. Zlatkov [et al.] // *Akush Ginekol (Sofia)*. – 2015. – N 54, suppl 1. – P. 3–18.
8. Urinary retention and uterine leiomyomas: a case series and systematic review of the literature / C. Q. Wu, G. Lefebvre, H. Frecker [et al.] // *Int Urogynecol J.* – 2015. – Vol. 26, N 9. – P. 1277–1284.
9. Expression profiling of nuclear receptors identifies key roles of NR4A subfamily in uterine fibroids / H. Yin, J. H. Lo, J. Y. Kim [et al.] // *Mol Endocrinol.* – 2013. – Vol. 27, N 5. – P. 726–740.
10. Иванов Е. В. Профилактика и лечение венозных тромбозов в акушерско-гинекологической практике / Е. В. Иванов // *Научный вестник Тюменской медицинской академии.* – 2001. – № 1. – С. 130–134.
11. Винокурова Е. А. Влияние оперативного лечения на гемокоагуляцию у больных раком и миомой матки / Е. А. Винокурова // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2008. – № 1. – С. 8–12.

REFERENCES

1. Arleo E. K., Schwartz P. E., Hui P., McCarthy S. Review of Leiomyoma Variants. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205 (4): 912-921.
2. De Vries H. S., Samlal R. K., Maresch B. J., Hoven-Gondrie M. L. Cecal volvulus caused by a large uterine leiomyoma. *Int J Surg Case Rep* 2015 (10): 97-99.
3. Mas A., Cervello I., Gil-Sanchis C., Simyn C. Current understanding of somatic stem cells in leiomyoma formation. *Fertil Steril.* 2014; 102 (3): 613-620.
4. Patel B., Elguero S., Thakore S., Dahoud W., Bedaiwy M., Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update* 2015; 21 (2): 155-173.
5. Senol T., Kahramanoglu I., Dogan Y., Baktiroglu M., Karateke A., Suer N. Levonorgestrel-releasing intrauterine device use as an alternative to surgical therapy for uterine leiomyoma. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015; 42 (2): 224-227.
6. Tower A. M., Cronin B. Myomectomy after a vaginal delivery to treat postpartum hemorrhage resulting from an intracavitary leiomyoma. *Obstet Gynecol* 2015; 125 (5): 1110-1113.
7. Vasilev N., Nacheva A., Zlatkov B., Kostova P., Netzov V., Nikolov A., Pechlivanov B., Ivanov S., Kornovski J., Kostov I. Uterine leiomyoma and fibroleiomyoma: treatment for non-pregnant women. *Akush Ginekol (Sofia)* 2015; 54, suppl. 1: 3-18.
8. Wu C. Q., Lefebvre G., Frecker H., Husslein H. Urinary retention and uterine leiomyomas: a case series and systematic review of the literature. *Int Urogynecol J* 2015; 26 (9): 1277-1284.

9. Yin H., Lo J.H., Kim J.Y., Marsh E.E., Kim J.J., Ghosh A.K., Bulun S., Chakravarti D. Expression profiling of nuclear receptors identifies key roles of NR4A subfamily in uterine fibroids. *Mol Endocrinol* 2013; 27 (5): 726-740.

10. Ivanov Ye.V. Prophylaxis and medical treatment of vein thromboses in obstetrics and gynaecological practice. *Nauchnyy vestnik Tyumenskoi meditsinskoi akademii* 2001; 1: 130-134.

11. Vinokurova Ye.A. Influencing of surgery in hemocoagulation in patients suffering from cancer and uterine myoma. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2008; 1: 8-12.

Надійшла 8.09.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. С. П. Посохова

УДК 616.12-008.16

І. М. Кузьмич, О. В. Станішевський,
М. Г. Мельник, Г. І. Ковтун, Н. Б. Іванюк

ВПЛИВ ЛЕВОСИМЕНДАНУ НА ПОКАЗНИКИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИНДРОМОМ НИЗЬКОГО СЕРЦЕВОГО ВИКИДУ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ В УМОВАХ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ

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

УДК 616.12-008.16

І. Н. Кузьмич, А. В. Станишевский, Н. Г. Мельник, Г. И. Ковтун,
Н. Б. Иванюк

ВЛИЯНИЕ ЛЕВОСИМЕНДАНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ НИЗКОГО СЕР- ДЕЧНОГО ВЫБРОСА ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Синдром низкого сердечного выброса (СНСВ) — наиболее грозное и драматическое осложнение у пациентов после кардиохирургических операций. Причины развития послеоперационного СНСВ многофакторные. Лечение таких пациентов включает как фармакологическую терапию (диуретики, венозные дилататоры, инотропы), так и механическую поддержку (внутриорральная баллонная контрпульсация).

Целью работы было оценить влияние левосимендана на показатели центральной гемодинамики у пациентов с СНСВ после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения. Было проанализировано состояние 45 пациентов, которые получали добутамин, норадrenalин и допмин как терапию первой линии, с помощью которых не было достигнуто достаточной компенсации гемодинамики. С целью инотропной поддержки этих пациентов авторы применили левосимендан, а также провели мониторинг гемодинамики с помощью катетера в легочной артерии. Было отмечено улучшение сердечного индекса, показателей центральной гемодинамики и доставки кислорода к тканям у исследуемых пациентов.

Авторы пришли к выводу, что применение левосимендана у пациентов с СНСВ приводит к благоприятным гемодинамическим эффектам на фоне недостаточной симпатомиметической поддержки комбинацией из трех инотропных средств (добутамин, норадrenalин, допмин).

Ключевые слова: левосимендан, искусственное кровообращение, кардиохирургия.

UDC 616.12-008.16

I. M. Kuzmich, O. V. Stanishevskiy, M. G. Melnyk, G. I. Kovtun, N. B. Ivanyuk
INFLUENCE OF LEVOSIMENDAN ON THE INDICATORS OF CENTRAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH LOW CARDIAC OUTPUT SYNDROME THAT UNDERWENT CARDIOPULMONARY BYPASS FOR CARDIAC SURGERY

Postoperative low cardiac output syndrome (LCOS) is the most threatening and dramatic complication in patients that underwent cardiac surgery. The postoperative LCOS is a multifactorial problem. Its causes include initial patient's state, the procedure of cardiopulmonary bypass itself, and the quality of both surgical techniques and anesthesiological care. The management of LCOS includes both pharmacological therapy (diuretics, venous dilators, inotropes) and mechanical support (intra-aortic balloon counterpulsation and ECMO). The aim of the study was to evaluate the influence on Levosimendan on hemodynamics of such patients. 45 patients were analyzed. They were initially treated with dobutamine, dopamine and norepinephrine. As far as the desired stabilization of hemodynamics was not achieved, the authors added Levosimendan to treatment options of these patients and performed the calculations of central hemodynamics indicators. The results were the increase of cardiac index in the evaluated patients, and the general improvement of hemodynamics indicators and tissue oxygen distribution. As a conclusion, authors state that Levosimendan is beneficial and leads to the overall improvement in the patients that underwent cardiopulmonary bypass for cardiac surgery in case of insufficient 'triple' management scheme with dobutamine, dopamine and norepinephrine.

Key words: Levosimendan, cardiopulmonary bypass, central hemodynamics, cardiac surgery.

Актуальність проблеми

Післяопераційна «серцева слабкість» (гостра серцева недостатність — ГСН), синдром низького серцевого викиду (СНСВ) у кардіохірургічних пацієнтів є найбільш грізними і драматичними ускладненнями.

Несвоєчасна корекція гіперперфузії призводить до швидкого ішемічного ушкодження органів і тканин з подальшим розвитком поліорганної недостатності. Найчутливішими до гіпоксичного ураження органів є нирки та головний мозок. Розвиток гострого ушкодження нирок, енцефалопатії, набряку мозку, ішемічного ушкодження печінки значно знижує шанси пацієнта на виживання. Прогресування поліорганної недостатності у подальшому тягне за собою низку вторинних ускладнень, таких як пневмонія, гострий респіраторний дистрес-синдром, діаліззалежна гостра ниркова недостатність, сепсис, коагулопатія. Лікування даної категорії ускладнень є тривалим, дорогим, трудомістким і не завжди успішним. Тому швидка реакція лікарів інтенсивної терапії на виникнення СНСВ і своєчасна корекція гемодинамічних розладів — це запорука зниження післяопераційної летальності у кардіохірургічних пацієнтів [1; 7].

Причини розвитку післяопераційного СНСВ є багатофакторними. До них належать:

- вихідний стан пацієнта;
- вплив процедури штучного кровообігу (ШК);
- адекватність хірургічної техніки;
- анестезіологічне забезпечення.

Фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) < 40 % до операції, операція на фоні гострого коронарного синдрому, тяжка клапанна патологія, декомпенсована серцева недостатність, висока легенева гіпертензія, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, хронічні обструктивні захворювання легень є незалежними факторами ризику розвитку СНСВ, що пов'язані з вихідним станом пацієнта. Оперативні втручан-

ня, які виконуються за життєвими показаннями на фоні інфаркту міокарда, у 100 % випадків ведуть до розвитку ГСН у ранньому післяопераційному періоді [1; 5].

Гіпотензія, гіпотермія, коагулопатія, активація цитокінового каскаду і перекиненого окиснення ліпідів, контакт крові з чужорідним матеріалом контура, а також мікроемболізація коронарного кровотоку під час ШК погіршують скоротливість міокарда безпосередньо після виходу із перфузії. Ступінь ушкодження міокарда прямо пропорційний тривалості ШК, тому зменшення часу перфузії є ключовим механізмом у боротьбі з розвитком СНСВ [5].

Помилки хірургічної техніки, такі як неадекватна корекція вади, неповна ревакцеляризація, тривале перетискання аорти, перерозтягнення шлуночків, неадекватна кардіоплегія, повітряна емболія коронарних артерій, гостра дисфункція протезів також призводять до ГСН після відключення апарата ШК. Розвиток ГСН спричиняють і гострі хірургічні кровотечі, а при неадекватному дрениванні — тампонада серця.

До анестезіологічних причин розвитку СНСВ належать інтраопераційна ішемія, аритмії, ацидоз, гіпоксемія, гіповолемія, а також анафілактичні реакції (протамін, препарати крові). Принциповим моментом в анестезіологічному забезпеченні є правильне використання препаратів інотропної підтримки. Надмірні вазопресорні впливи викликають підвищення загального периферичного опору судин (ЗПОС) і опору легневих судин, що, у свою чергу, сприяє підвищенню постнавантаження обох шлуночків і погіршенню ГСН [5; 6].

До клінічних проявів СНСВ належать:

- гіпотензія;
- тахікардія;
- підвищення центрального венозного тиску (ЦВТ) або тиску заклинювання легневих капілярів (ТЗЛК);
- ознаки гіперперфузії (холодні бліді шкірні покриви, зниження швидкості діурезу, розвиток делірію).

У ранньому післяопераційному періоді для лікування СНСВ використовується комплекс заходів інтенсивної терапії. У першу чергу, повинні бути створені оптимальні умови для функціонування всіх складових системи кровообігу (переднавантаження, післянавантаження, скоротливість, серцевий ритм).

Корекція підвищеного переднавантаження, що виникло внаслідок лівошлуночкової недостатності, проводиться із застосуванням петльових діуретиків (фуросемід), венодилаторів (внутрішньовенна інфузія нітрогліцерину) та засобів, що покращують скоротливість ЛШ (добутамін).

Для усунення гіпотензії внутрішньовенно застосовується норадреналін, що має легкий β_1 -міметичний та виражений β_1 -міметичний ефекти, у дозах, які не викликають значного підвищення ЗПОС. Титується до досягнення цільового артеріального тиску (АТ), який може бути різним залежно від особливостей пацієнта. Хворі похилого віку, з цукровим діабетом, тяжким атеросклерозом, гіпертонією потребують вищих показників АТ [2; 3; 7].

Підвищення скоротливої здатності міокарда досягається за допомогою засобів інотропної підтримки, таких як добутамін, допмін, адреналін, мілринон, левосимендан. Особливістю симпатоміметиків, що здатні стимулювати як β -, так і α -рецептори, є те, що першими проявляються β -ефекти, а при збільшенні дози приєднуються α -ефекти. Тому дози інотропної підтримки повинні бути у межах стимуляції β -рецепторів і, за необхідності, легкої стимуляції α -рецепторів. Необхідно уникати виражених пресорних ефектів інотропів [4].

При лікуванні СНСВ оптимальною частотою серцевих скорочень є 80–90 уд./хв. Контроль тахікардії здійснюється повільним внутрішньовенним титруванням β -блокаторів (беталок). При тахіаритміях (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, шлуночкова тахікардія, часта шлуночкова екстрасистолія) застосовується

ся внутрішньовенно аміодарон або при виникненні гемодинамічної нестабільності — синхронізована кардіоверсія.

При брадикардіях використовується електрокардіостимуляція за допомогою епікардіальних електродів.

У разі неефективності медикаментозної терапії застосовуються методи механічної підтримки кровообігу, такі як внутрішньоаортальна балонна контрпульсація (ВАБК) або екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО) [3; 6; 7].

При інсталяції механічної підтримки кровообігу вкрай важливо підтримувати достатній рівень антикоагуляції для профілактики тромбоутворення в периферичних артеріях (при ВАБК) і в контурі ЕКМО.

Метою даної роботи є оцінка впливу левосимендану на показники центральної гемодинаміки у пацієнтів із синдромом низького серцевого викиду після кардіохірургічних операцій в умовах штучного кровообігу.

Матеріали та методи дослідження

У Державній установі «Інститут серця МОЗ України» за період з жовтня 2014 по травень 2015 рр. у відділенні інтенсивної терапії для дорослих було досліджено 45 пацієнтів з тяжкою ГСН, яка виникла після кардіохірургічних операцій в умовах ШК у ранньому післяопераційному періоді. У групі з 45 пацієнтів жінок було 36 % (16 пацієнтів) і чоловіки 64 % (29 пацієнтів). Середній вік у групі становив (64±8) року.

Безпосередньо перед операцією 32 пацієнти знаходились у IV функціональному класі (ФК) і 13 — у III ФК за NYHA.

Спектр патології включає в себе такі захворювання:

1. Ідіопатична дилатаційна кардіоміопатія.
2. Ішемічна кардіоміопатія.
3. Клапанні вади серця ревматичного генезу.
4. Ішемічна хвороба серця (ІХС) з постінфарктними аневризмами ЛШ (в 11 випадках — тромбованими).
5. Ішемічна хвороба серця з дегенеративними ушкодженнями клапанного апарата.
6. Розшаровуюча аневризма висхідного відділу аорти з ураженням аортального клапана.

За даними ЕХО-КГ, у всіх пацієнтів ФВ ЛШ становила менше 40 %, кінцевий діастолічний об'єм (КДО) ЛШ — (270±80) мл. У всіх пацієнтів спостерігалось підвищення тиску в легеневій артерії (ЛА) — систолічний тиск в ЛА дорівнював (74±24) мм рт. ст. Таким чином, усі пацієнти входили до групи ризику розвитку післяопераційної ГСН. При цьому у 12 пацієнтів ФВ ЛШ була критично низькою (<20 %).

Розподіл пацієнтів за ФВ ЛШ подано у табл. 1.

Пацієнти з тяжкою серцевою патологією та клінічними проявами серцевої недостатності, як правило, мають супровідні захворювання. У нашому дослідженні цукровий діабет 2 типу мали 14 пацієнтів, із них у 4 хворих були ознаки діабетичної нефропатії.

У 4 пацієнтів виявлена артеріальна гіпертензія, у 6 — аритмія у вигляді фібриляції передсердь, у 3 хворих діагностовано хронічне обструктивне захворювання легенів. У 3 пацієнтів в анамнезі відмічене гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом. Інфаркт міокарда в анамнезі визначався у 21 пацієнта.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка за даними ЕХО-КГ (n=45)

ФВ ЛШ (%)	Кількість пацієнтів
< 20	12
20–30	22
31–40	11

Спектр виконаних кардіохірургічних втручань (n=45)

Назва операції	Кількість операцій
Ізольоване АКШ	4
АКШ + РАЛШ	5
АКШ + РАЛШ + Т/Е із ЛШ	8
АКШ + РАЛШ + Т/Е із ЛШ + плМК	3
АКШ + РАЛШ + пл МК	6
ПАК	4
Операція Бентала*	3
Операція Бентала + АКШ	3
ПМК + АКШ	4
ПАМК + АКШ	4
ПАМТК	1
ПлМК + плТК (кільця)	3

Примітка. АКШ — аорто-коронарне шунтування; РАЛШ — резекція аневризми лівого шлуночка; Т/Е з ЛШ — тромбектомія з лівого шлуночка; плМК — пластика мітрального клапана опорним кільцем; ПАК — протезування аортального клапана; ПМК — протезування мітрального клапана; ПАМТК — протезування аортального, мітрального, трикуспідального клапанів; плТК — пластик трикуспідального клапана опорним кільцем; * — операція Бентала — протезування аортального клапана висхідної аорти з реплантацією коронарних артерій.

Усім 45 пацієнтам були виконані кардіохірургічні операції в умовах ШК. Спектр операцій представлений у табл. 2. Операції проводили в умовах помірної гіпотермії під комбінованою анестезією (севофлюран, пропофол, фентаніл, м'язові релаксанти). Середній час ШК становив (108 ± 32) хв.

Після операції хворі доставлялись у відділення інтенсивної терапії в стані медикаментозної седації та штучної вентиляції легень (ШВЛ), яка проводилась апаратами “Maquet Servo-I” та “Maquet Servo-S” у стандартному режимі CMV. З переходом у режим SIMV (синхронізована переміжна ШВЛ), при появі у хворого спроб самостійного дихання, параметри вентиляції коригували залежно від даних аналізу газів артеріальної крові та пульсоксиметрії. При гіпоксемії застосовували помірно збільшені параметри ПТКВ (до 7–8 см вод. ст.), збільшувалася тривалість фази плато дихального циклу, а також змінювалося співвідношення вдих-видих (з 1 : 2 до 1 : 1,5).

Моніторинг хворих включає: постійний запис ЕКГ, SaO₂, SvO₂ крові з верхньої порожнистої вени, інвазивне вимірювання АТ, ЦВТ, щогодинна оцінка діурезу. Газовий склад артеріальної або змішаної венозної крові визначали при надходженні, а в подальшому кожні 6 год або за необхідності — частіше.

Типовими клінічними ознаками СНСВ одразу ж після виїзду з операційної є:

- стійка гіпотензія;
- тахікардія;
- збільшення ЦВТ;
- периферичний спазм (холодні на дотик та бліді кінцівки);
- швидкість діурезу менше 50 мл/год;
- “Fluid unresponsiveness” — відсутність реакції АТ на навантаження об'ємом;

— погіршення артеріальної оксигенації.

Ранніми лабораторними ознаками неадекватності перфузії периферичних тканин є:

- метаболічний ацидоз;
- підвищення лактату крові;
- зниження кількості кисню у венозній крові (SvO_2).

При прогресуванні симптомів ГСН пацієнтам проводили інотропну підтримку за допомогою симпатоміметичних речовин. У всіх 45 хворих з тяжкою післяопераційною ГСН використовували комбінацію трьох симпатоміметичних речовин: добутаміну, норадреналіну та допміну.

Як препарат першої лінії застосовували добутамін у вигляді постійної внутрішньовенної інфузії дозою 5–10 мкг/(кг·хв). Добутамін є синтетичним аміном з переважною дією на β_1 - та β_2 -рецептори. Стимуляція β_1 -рецепторів посилює інотропізм міокарда, а β_2 -рецепторів — розширення коронарних і периферичних судин (тому добутамін належить до групи інотропних вазодилаторів). Добутамін при достатньо вираженому інотропному ефекті зазвичай викликає зниження АТ за рахунок своїх вазодилатуючих властивостей. Тому для збереження або підвищення систолічного АТ до цільових рівнів (як правило більше 110 мм рт. ст.) як інотропний засіб першої лінії ми використовуємо норадреналін, який має мінімальний β_1 -стимулювальний ефект і виражений α_1 -ефект. Швидкість інфузії норадреналіну становила 0,05–0,15 мкг/(кг·хв) і ніколи не перевищувала 0,3 мкг/(кг·хв) у зв'язку з можливістю розвитку значущого ПСО та за рахунок цього зниження серцевого викиду. Третій препарат — це допмін дозою 3–5 мкг/(кг·хв). Він характеризується дофамінергічними властивостями (стимуляція діурезу) та β_1 -міметичним ефектом.

У всіх 45 хворих ця «потрійна схема» інотропної підтримки в оптимальних дозах виявилася неефективною. У 32 пацієнтів були досягнуті цільові рівні систолічного АТ вище 110 мм рт. ст. Стабільний синусовий ритм з частотою менше 110 уд/хв вдалося утримати у 28 пацієнтів за допомогою інфузії аміодарону, або дробних внутрішньовенних болюсів беталоку. Незважаючи на це, у 45 хворих спостерігали прогресуючий ріст ЦВТ, зниження швидкості діурезу менше 1 мл/(кг·год), ознаки периферичного вазоспазму. Прогресуюче зниження SaO_2 за рахунок збільшення інтерстиційного набряку легень було відмічене у 13 пацієнтів. Згідно з лабораторними даними спостерігалось підвищення лактату крові та зниження $SvO_2 < 60\%$ у всіх хворих. Також відмічався стійкий метаболічний ацидоз. Дані рутинного моніторингу клінічних проявів СНСВ представлені у табл. 3.

Згідно з результатами, усі пацієнти потребували подальших дій з метою стабілізації роботи системи кровообігу. Для моніторингу показників центральної гемодинаміки 45 хворим був встановлений катетер типу Swan-Ganz або катетер в легеневої артерії (ЛА-катетер), який дозволяв визначати головні серцеві детермінанти (перед- і післянавантаження та серцевий викид). Гемодинамічні параметри (гемодинамічний профіль) вимірювали прямим способом.

У всіх хворих для посилення інотропної підтримки був використаний левосимендан (симдакс) у вигляді постійної внутрішньовенної інфузії дозою 0,1–0,2 мкг/(кг·хв) без застосування навантажувальної дози.

Ми виконали 5 етапів вимірювання показників гемодинамічного профілю. Перший вимір проводився на піку гемодинамічної підтримки трьома симпатоміметичними до початку інфузії левосимендану. Другий вимір виконувався через 6 год після початку введення левосимендану, далі через 12, 24 та 48 год. Інфузія левосимендану тривала (24 ± 3) год, тому останній вимір проводився з метою визначення залишкових явищ левосимендану та його метаболітів. Результати вимірювання показників центральної гемодинаміки до, під час та після інфузії левосимендану представлені в табл. 4 і 5. У табл. 4 — результати вимірювань, а в табл. 5 — розрахункових гемодинамічних показників.

**Дані клінічного та лабораторного проявів
післяопераційного синдрому низького серцевого викиду (n=45)**

Показник	Значення	Кількість пацієнтів	%
АТ сист	> 110 мм рт. ст.	32	77
	90–110 мм рт. ст.	6	13,3
	70–89 мм рт. ст.	7	15
ЧСС	> 110 уд./хв	17	37,7
	< 110 уд./хв	28	62
ЦВТ	12–16 мм рт. ст.	14	31,1
	16–22 мм рт. ст.	31	68,8
Діурез	40–80 мл/год	4	8
	< 40 мл/ год	41	91,1
SaO ₂	94–100 %	32	71
	< 94 %	13	28,8
SvO ₂	50–60 %	21	46,6
	< 50 %	24	53
Лактат	2–6	11	24,4
	> 6	34	75

Таблиця 4

**Результати вимірювань показників центральної гемодинаміки,
отриманих за допомогою ЛА-катетера до, під час (6, 12, 24 год)
та після (48 год) інфузії левосимендану (n=45)**

Показник	До інфузії	Після інфузії, год			
		6	12	24	48
СВ, л/хв	4,2±1,6	4,4±0,7	5,7±0,8	6,3±0,7	6,4±0,8
ЧСС, хв	100,8±24,0	111,0±12,5	96,3±11,4	84,8±7,7	85,5±7,8
САТ, мм рт. ст.	56,5±14,8	64,6±6,6	71,7±9	74,5±7,0	74,8±6,9
СТЛА мм рт. ст.	43,5±12,7	35,1±3,4	29,0±4,1	26,5±3,0	26,3±4,0
ЦВТ мм рт. ст.	14,7±2,3	12,6±3,1	11,3±1,7	9,9±2,5	9,4±1,8
ТЗЛК мм рт. ст.	19,9±3,7	16,4±3,0	13,4±1,9	11,2±2,0	10,9±2,3
Hb	101,7±13,3	95,0±11,3	115,4±10,3	120,2±9,1	119,3±10,0
SaO ₂	0,96±0,12	0,98±0,08	0,96±0,02	0,95±0,04	0,96±0,02
SvO ₂	0,45±0,13	0,52±0,09	0,62±0,06	0,66±0,11	0,67±0,06
Лактат	5,5±1,4	4,6±1,1	3,6±1,2	2,5±0,8	2,0±0,9

Примітка. СВ — серцевий викид; ЧСС — частота серцевих скорочень; САТ — середній артеріальний тиск; СТЛА — середній тиск в легеневій артерії; ЦВТ — центральний венозний тиск; ТЗЛК — тиск заклинювання легеневих капілярів; Hb — гемоглобін; SaO₂ — насичення киснем артеріальної крові; SvO₂ — насичення киснем венозної крові.

**Результати розрахункових показників центральної гемодинаміки
отриманих ЛА-катетером до, під час (6, 12, 24 год)
та після (48 год) інфузії левосимендану (n=45)**

Показник	До інфузії	Після інфузії, год			
		6	12	24	48
СІ, л/(хв·м ²)	1,8±0,4	2,6±0,4	3,5±0,5	3,6±0,5	4,2±0,6
УІ, мл/м ²	23,6±5,8	28,4±4,9	32,0±7,7	39,6±7,8	40,1±8,3
ІУРЛШ, г·м/м ²	14,0±5,2	19,0±4,8	25,4±7,8	34,1±8,7	34,5±8,6
ІУРПШ, г·м/м ²	5,9±1,8	6,3±2,1	7,5±2,6	9,5±3,1	9,4±3,2
ІЗПОС, дин. с/(см ⁵ ·м ²)	2677,3± ±329,2	1630,6± ±395,6	1632,6± ±316,5	1616,0± ±314,3	1290,8± ±288,8
ІОЛС, дин. с/(см ⁵ ·м ²)	484,8± ±198,8	280,0± ±213,5	265,0± ±175,9	238,2± ±107,5	185,1± ±122,7
ДО ₂ , мл/(хв·м ²)	293,1± ±59,8	407,4± ±48,4	434,6± ±86,1	489,5± ±77,6	500,7± ±90,3

Примітка. СІ — серцевий індекс; УІ — ударний індекс; ІУРЛШ — індекс ударної роботи лівого шлуночка; ІУРПШ — індекс ударної роботи правого шлуночка; ІЗПОС — індекс загального периферичного опору судин; ІОЛС — індекс опору легеневих судин; ДО₂ — доставка кисню тканинам.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті виміру показників центральної гемодинаміки ми отримали такі дані про вплив інфузії левосимендану на гемодинамічний статус пацієнтів:

1. Спостерігалось прогресуюче збільшення серцевого індексу з (1,8±0,4) л/(хв·м²) (до інфузії симдаксу) до (4,2±0,6) л/(хв·м²) (через 48 год після початку інфузії).

2. Нами не спостерігалось тахікардитичного ефекту левосимендану, навпаки, зі збільшенням ударного та серцевого індексів ступінь рефлекторної тахікардії зменшився — зі (100,8±24,0) до (85,5±7,8) уд./хв.

3. Середній АТ у зв'язку з вазодилатацією, яка викликається левосименданом, мав тенденцію до незначного зниження, тому необхідно було підвищити дозування норадреналіну з 0,1 до 0,2 мкг/(кг·хв). У подальшому спостерігалось плавне підвищення САТ до оптимальних цифр — з (56,5±14,8) до (74,8±6,9) мм рт. ст. (клінічно: достатній діурез, адекватна перфузія периферичних тканин, задовільний неврологічний статус).

4. Інфузія левосимендану привела до зниження тиску наповнення правого та лівого шлуночків (ЦВТ низився з (14,7±2,3) до (9,4±1,8) мм рт. ст., а ТЗЛК — з (19,9±3,7) до (10,9±2,3) мм рт. ст. Зменшення у пацієнтів тиску наповнення ЛШ (зниження ТЗЛК еквівалентно зниженню кінцево-діастолічного тиску ЛШ) приводить до зниження пасивного компонента легеневої гіпертензії, що, у свою чергу, знижує інтерстиційний набряк у легенях і сприяє значному зниженню задухи.

5. Зниження тиску в малому колі кровообігу: СТЛА (43,5±12,7) мм рт. ст. низився до (26,3±4,0) мм рт. ст. — забезпечило зникнення ознак інтерстиційного набряку в легенях та підвищення оксигенації в артеріальній крові.

6. Проведена корекція анемії до рівня гемоглобіну (119,3±10,0) г/л, що збільшує вміст кисню в крові та є важливим компонентом у забезпеченні доставки кисню тканинам.

7. Збережена адекватна оксигенуюча властивість легень ($SaO_2=0,96\pm 0,02$), що також є важливим компонентом у доставці кисню.

8. Досягнуті такі значення оксигенації змішаної венозної крові ($SvO_2=0,67\pm 0,06$), що відображають нормальні величини екстракції кисню тканинами та опосередковано підтверджують адекватність серцевого викиду.

9. Зниження лактату до нормальних величин ($2,0\pm 0,9$) свідчить про адекватну окисно-відновну функцію периферичних тканин.

10. Досягнуті нормальні значення систолічної функції шлуночків серця за одне скорочення — $UI=(40,1\pm 8,3)$ мл/м².

11. Визначені індекси ударної роботи обох шлуночків серця: $IUR_{ЛШ}=(34,5\pm 8,6)$ г·м/м² та $IUR_{ПШ}=(9,4\pm 3,2)$ г·м/м² — які відображають енергетичні затрати міокарда при виконанні насосної функції.

12. Досягнуті прийнятні показники загального периферичного опору як малого — $ISLC=(185,1\pm 122,7)$ дин·с/(см⁵·м²), так і великого — $IЗПОС=(1290,8\pm 288,8)$ дин·с/(см⁵·м²) кіл кровообігу. Хотілося б відмітити, що зниження постнавантаження є найбільш енергетично вигідним механізмом оптимізації кровообігу, тобто збільшення серцевого викиду досягається без збільшення потреб міокарда в кисні.

13. Забезпечена адекватна доставка кисню тканинам пацієнта, що підтверджується розрахунком доставки O_2 ($DO_2=(500,7\pm 90,3)$ мл/(хв·м²)).

У двох пацієнтів потрібна інотропна підтримка, доповнена інфузією левосимендану, не привела до достатньої компенсації гемодинамічних показників. Тому у двох хворих терапія була доповнена механічною підтримкою кровообігу за рахунок внутрішньоаортальної балонної контрпульсації.

Таким чином, застосування левосимендану привело до позитивних гемодинамічних ефектів та сприяло компенсації СНСВ.

Левосимендан (симдакс), згідно з даними клінічних досліджень, покращує гемодинаміку без суттєвого збільшення потреб кисню і, як наслідок, зменшує симптоматику ГСН. Препарат призначений для короткочасної терапії ГСН при неефективності загальної терапії та за необхідності інотропної підтримки міокарда. Левосимендан належить до нового класу препаратів — сенситизаторів кальцію. Він має три механізми дії:

- 1) сенситизація до кальцію шляхом зв'язування з тропоніном С;
- 2) відкриття АТФ-чутливих калієвих каналів у гладком'язових клітинах судин;
- 3) відкриття АТФ-чутливих калієвих каналів у мітохондріях кардіоміоцитів [8].

Кожний кардіоміоцит має міофібрили з актиновими та міозиновими волокнами, які формують скоротливий апарат. Процес формування актино-міозинового комплексу регулюється протеїнами — тропоміозином і тропоніном, останній з яких є комплексом з трьох протеїнів (TnC, TnI, TnT). Під час систоли концентрація внутрішньоклітинного кальцію збільшується, тропонін С насичується кальцієм, що є тригером скорочення. На початку діастоли кальцій виводиться з цитозолу та закачується в саркоплазматичний ретикулум, де депонується в очікуванні наступної систоли. Тропонін С без кальцію служить тригером релаксації. *Левосимендан селективно зв'язується з насиченим кальцієм тропоніном С, стабілізує при цьому комплекс TnC — Ca^{2+} та сприяє більш довгому формуванню містка актин-міозин.* Формування комплексу TnC — Ca^{2+} є кальційзалежним і його чутливість збільшується тільки при підвищенні концентрації внутрішньоклітинного кальцію. Тому левосимендан збільшує скоротливу здатність під час систоли, не порушуючи процес релаксації під час діастоли, коли кальцію немає та він депонований в ендоплазматичному ретикулумі. Процес не потребує збільшення внутрішньоклітинного кальцію, а також додаткових витрат енергії [4].

Таким чином, сенситизація кальцію левосименданом забезпечує збільшення скоротливості серця без підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію, потреб у кисню та, як наслідок, без впливу на серцевий ритм і релаксацію [8; 4].

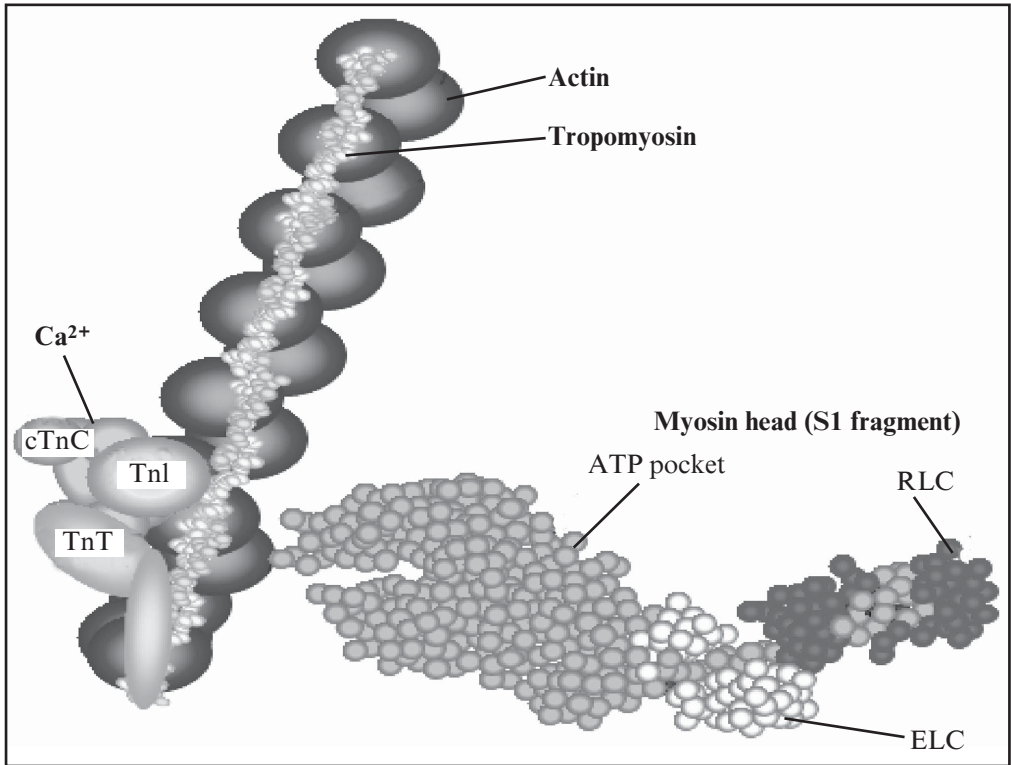


Рис. 1. Молекулярні механізми скорочення кардіоміоцита

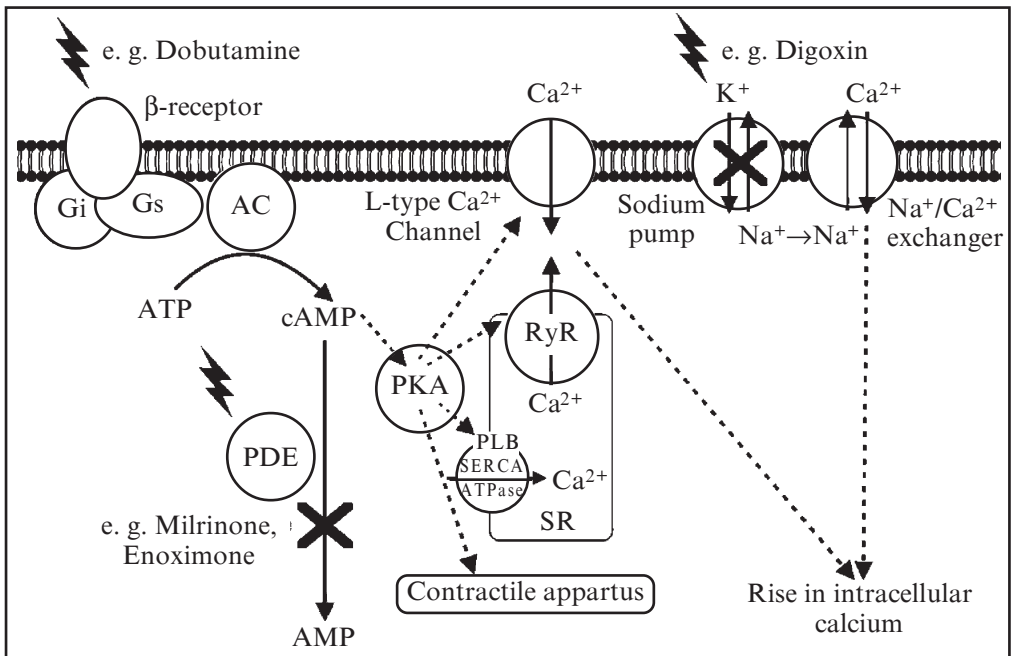


Рис. 2. Молекулярні механізми дії інотропних препаратів

Завдяки відкриттю АТФ-чутливих калієвих каналів у сарколемі гладких м'язів судин левосименданом, відбувається вазодилатація артеріальних, венозних і коронарних судин, що приводить до зниження пост- та переднавантаження, а також до покращання коронарного кровообігу.

Відкриваючи АТФ-чутливі калієві канали, левосимендан захищає серце від ішемічних і реперфузійних ушкоджень (кардіопротективний ефект) [8].

На відміну від левосимендану, всі інші відомі інотропні речовини (добутамін, допмін, адреналін, норадреналін, мілринон), без виключення, працюють за механізмом стимуляції цАМФ і, як наслідок, збільшують вміст кальцію в цитоплазмі та потребу міокарда в кисні, що є негативним явищем в умовах обмеженої доставки O₂ [4].

Висновки

Застосування левосимендану у хворих із СНСВ (ГСН) приводить до позитивних гемодинамічних ефектів на фоні безуспішної симпатоміметичної підтримки комбінацією з трьох інотропних препаратів (добутамін, норадреналін, допмін). Покращання показників центральної гемодинаміки сприяє нормалізації доставки кисню периферичним тканинам, що є інтегральним показником адекватності периферичної перфузії. Досягнення оптимального периферичного постачання кисню тканинам є ключовим фактором захисту органів і запобігання розвитку синдрому поліорганної недостатності.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Hensley F. A. Jr. A Practical Approach to Cardiac Anesthesia*, 5th edn / F. A. Jr. Hensley, D. E. Martin & G. P. Gravlee, eds. – Philadelphia, PA : Lippincott, Williams and Wilkins, 2013. – P. 587–647.

2. *Острая сердечная недостаточность. Европейский консенсус* / Н. Т. Ватутин, А. Н. Шевелек, В. С. Колесников [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2015. – № 4 (24). – С. 1–9.

3. *Recommendations on prehospital & hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine* / A. Mebazaa, M. B. Yilmaz, P. Levy [et al.] // Eur. Heart J. – 2015. – P. 544–558.

4. *Маянская С. Д. Положительные инотропные средства для лечения острой сердечной недостаточности* / С. Д. Маянская // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Вып. № 4, т. 6. – С. 79–85.

5. *Crisis Management in Anesthesiology*, Second Edition / David M. Gaba, Kevin J. Fish, Steven K. Howard, Amanda Burden // Elsevier. – 2014. – P. 314–317.

6. *Cardiopulmonary Bypass and Mechanical Support, PRINCIPLES AND PRACTICE*, 4 edition / Glenn P. Gravlee, Richard F. Davis, John Hammon, Barry Kussman. – Wolters Kluwer. – 2015. – P.136–219.

7. *Kaplan Joel A. Kaplan's Cardiac Anesthesia: The Echo Era*, 6th edition / Joel A. Kaplan, David L. Reich, Joseph S. Savino // Elsevier. – 2011. – P. 802–886.

8. *Levosimendan: Molecular mechanisms and clinical implications. Consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan* / Zoltán Papp, István Édes, Sonja Fruhwald [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2012. – Vol. 159. – P.82–87.

REFERENCES

1. Hensley F.A.Jr, Martin D.E. & Gravlee G.P., eds. *A Practical Approach to Cardiac Anesthesia*, 5th edn . Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins, 2013, p. 587-647.

2. Vatutin N.T., Shevelek A.N., Kolesnikov V.S., Grytsenko Yu.P., Taratorina A.A., Kartamyshva E.V. *Ostraya serdechnaya nedostatochnost'. Evropeysky consensus*. [Acute heart failure: European consensus] *Arkhiv vnutrenney meditsiny* 2015; 4(24):1-9.

3. Mebazaa A., Yilmaz M.B., Levy P. et al. Recommendations on prehospital & hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur. Heart J.* 2015: 544-558.

4. Mayanskaya S.D. Polozhitelnyie inotropnyie sredstva dlya lecheniya ostroy serdechnoy nedostatochnosti [Inotropes in management of acute heart failure]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* 4, part 6, 2013, p. 79-85.

5. Gaba David M., Fish Kevin J., Howard Steven K., Burden Amanda. *Crisis Management in Anesthesiology, Second Edition*. Elsevier, 2014, p. 314-317.

6. Gravlee Glenn P., Davis Richard F., Hammon John, Kussman Barry *Cardiopulmonary Bypass and Mechanical Support, PRINCIPLES AND PRACTICE, 4 edition*. Wolters Kluwer, 2015, P. 136-219.

7. Kaplan Joel A., Reich David L., Savino Joseph S. *Kaplan's Cardiac Anesthesia: The Echo Era, 6th Edition*. Elsevier, 2011, p. 802-886.

8. Papp Z., Édes I., Fruhwald S., et al. Levosimendan: Molecular mechanisms and clinical implications. Consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *International Journal of Cardiology* 2012; 159: 82-87.

Надійшла 17.09.2016

Рецензент канд. мед. наук, проф. Ю. І. Карпенко

УДК 617-001-06:616.151.5]-08-039.35

В. О. Иванова, С. С. Щербаков, К. П. Кірпічнікова, Ю. О. Потапчук

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СХЕМ ПРИЗНАЧЕННЯ АНТИФІБРИНОЛІТИЧНИХ ЗАСОБІВ У ХВОРИХ ІЗ СКЕЛЕТНОЮ ТРАВМОЮ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 617-001-06:616.151.5]-08-039.35

В. А. Иванова, С. С. Щербаков, Е. П. Кирпичникова, Ю. А. Потапчук

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СХЕМ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИФИБРИНОЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ У БОЛЬНЫХ СО СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМОЙ

Актуальность. У пациентов с политравмой и развитием гипотермии, ацидоза и кровопотери происходит нарушение свертывающей системы крови.

Материалы и методы. Было изучено исходное состояние системы гемостаза у 83 больных политравмой: 1-я группа (n=41) — пациенты, которым в состав интенсивной терапии назначено введение транексамовой кислоты, 15 мг/кг каждые 6 ч в течение 3 сут., а пациентам 2-й группы (n=42) транексамовую кислоту вводили путем постоянной инфузии из расчета 60 мг/кг в сутки.

Результаты. Проведена комплексная оценка системы гемостаза с применением низкочастотной пьезоэлектрической тромбоэластографии и разработаны методы комплексной коррекции нарушений гемостаза, а также выполнен сравнительный анализ эффективности различных схем интенсивной терапии гемостатических расстройств в данной группе больных. При анализе динамики фибринолитической активности можно сделать вывод, что динамика показателя индекса ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС) во 2-й группе имеет существенные отличия от динамики этого показателя в 1-й группе больных политравмой. Так, при практически идентичных величинах ИРЛС до начала лечения на 1-е сутки отмечаются отличия. Показатель ИРЛС во 2-й группе

больных политравмой достоверно ниже при сравнении с показателем 1-й группы ($p < 0,5$). На 3-е сутки у пациентов 1-й группы сохраняется состояние слабой активации фибринолиза, а у пациентов 2-й группы наблюдается нормализация фибринолиза на 3-и сутки. Стоит отметить, что суточная доза транексамовой кислоты, которая была назначена пациентам, одинакова в обеих группах, а отличались группы только кратностью назначения.

Выводы. 1. Состояние системы гемокоагуляции у больных политравмой необходимо определять с помощью низкочастотной пьезоэлектрической тромбоэластографии, что позволяет одновременно оценить изменения во всех звеньях системы регуляции агрегатного состояния крови.

2. У больных политравмой состояние сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемокоагуляции необходимо расценивать как угнетенное в сочетании с гипокоагуляцией и выраженным фибринолизом.

3. Назначение транексамовой кислоты больным политравмой при исходной активации фибринолиза более целесообразно путем постоянной инфузии, что позволяет получить лучшую динамику изменений в системе регуляции агрегатного состояния крови по сравнению с болюсным многократным введением препарата.

Ключевые слова: политравма, коагулопатия, низкочастотная пьезоэлектрическая тромбоэластография.

UDC 617-001-06:616.151.5]-08-039.35

V. O. Ivanova, S. S. Shcherbakov, K. P. Kirpichnikova, Yu. O. Potapchuk

COMPARATIVE ANALYSIS OF ANTIFIBRINOLYTIC AGENTS PRESCRIBED IN PATIENTS WITH SKELETAL TRAUMA

Relevance. Patients with multiple injuries and hypothermia, acidosis and blood loss, has violation of the blood coagulation system.

Materials and methods. The initial state of hemostasis system was studied in 83 patients with multiple injuries: Group 1 ($n=41$) — patients who were in the intensive care unit will be assigned to administration of tranexamic acid, 15 mg/kg every 6 hours for 3 days, and the patients in group 2 ($n=42$) — tranexamic acid was performed by administering a constant infusion rate of 60 mg/kg/day.

Results. Complex assessment of the hemostatic system using the method of low-frequency piezoelectric thromboelastography (NPTEG) and developed methods for complex correction of hemostasis disorders, a comparative analysis of the effectiveness of various schemes of intensive therapy for haemostatic disorders in this group of patients. When analyzing the dynamics of fibrinolytic activity, it may be concluded that the dynamics of the index and index of retraction clot lysis (IRLS) 2 group is quite different from the dynamics of this indicator group 1 patients with trauma. Thus, in terms almost identical IRLS before treatment on day are the following differences. Indicator IRLS 2 group patients with trauma significantly lower when compared with the group 1 ($p < 0.05$). On the 3rd day of group 1 patients saved the state a weak activation of fibrinolysis and in 2 group patients observed normalization of fibrinolysis for 3 hours. It should be noted that a daily dose of tranexamic acid, which has been prescribed patients was equal in both groups, and the groups differed only by multiplicity of administration.

Conclusions. 1. Evaluation coagulation system status in patients with trauma should be carried out with the help of low-frequency piezoelectric thromboelastography that can simultaneously assess changes at all levels of the system of regulation of blood aggregation. 2. In patients with trauma state of vascular-platelet coagulation system level must be regarded as a depression in conjunction with anticoagulation and high fibrinolysis. 3. Appointment of tranexamic acid to patients with polytrauma initial activation of fibrinolysis more appropriately by continuous infusion, which allows you to get the best dynamics of changes in the system of regulation of blood aggregation state compared with bolus administration of multiple medication.

Key words: polytrauma, coagulopathy, low-frequency piezoelectric thromboelastography.

Актуальність

З другої половини ХХ ст. в країнах світу спостерігається зростання травми в структурі захворюваності та смертності населення. Нині травма є основною причиною смерті людей віком до 40 років. Якщо середній вік серед померлих внаслідок серцево-судинної патології становить 79 років, онкологічних захворювань — 68,8 року, то від травматичних ушкоджень — 34,4 року. Проведені дослідження причини смертності від дорожньо-транспортних пригод показують, що існують три основних її види, а саме: перший — «негайна смерть» — випадки смерті одразу після дорожньо-транспортної травми (потерпілі з ушкодженнями головного та спинного мозку, серця і великих магістральних судин), тобто це травма, не сумісна з життям; другий — «рання смерть» — випадки смерті протягом кількох годин після травми: великі внутрішньочерепні кровотечі, кровотечі в органи дихання, черевну порожнину, а також випадки з великою крововтратою. Усі ці ушкодження, в основному, можуть бути вилікувані, якщо своєчасно і правильно надати допомогу на догоспітальному та госпітальному етапах; третій — «пізня смерть» — випадки смерті через 1—14 діб після травми [1; 2].

У пацієнтів з політравмою і розвитком гіпотермії, ацидозу та крововтрати відбувається порушення згортання крові. Одним з найважливіших факторів, що визначають коагуляційний каскад, є температура, оскільки температурно-чутливі плазматичні естеразні реакції, як і функціональна активність тромбоцитів, інгібуються гіпотермією. Тому логічно, що фінальною частиною летальної тріади є коагулопатія. Згідно з A. Sauer et al. (1995), неконтрольована кровотеча — друга основна причина смерті й одночасно пряма причина 40 % усіх асоційованих з травмою летальних наслідків. Як показало дослідження K. Brohi et al. (2007), індукована травмою коагулопатія була асоційована з чотириразовим збільшенням летальності. За даними Martini W. Z. (2009), переохолодження та ацидоз негативно впливають на утворення тромбіну і фібриногену. Переохолодження в першу чергу пригнічує фазу ініціації, тимчасом як ацидоз різко гальмує фазу утворення (пропагації) тромбіну. Гіпотермія й ацидоз впливають на метаболізм фібриногену також по-різному. Переохолодження пригнічує синтез фібриногену, ацидоз же прискорює деградацію фібриногену, що призводить до потенційного дефіциту фібриногену [3–5].

Мета дослідження — вивчити стан системи гемостазу у хворих на політравму й оцінити ефективність раннього застосування антифібринолітичної терапії залежно від методу призначення.

Матеріали та методи дослідження

Було вивчено вихідний стан системи гемостазу у 83 хворих на політравму (поєднана скелетна травма, закритий багатоуламковий перелом стегнової кістки, закритий багатоуламковий перелом плечової кістки) жіночої та чоловічої статей у віці 18—44 роки з початку лікування в Одеський обласний клінічний лікарні. Проведена комплексна оцінка системи гемостазу із застосуванням низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ) і розроблено методи комплексної корекції порушень гемостазу, виконано порівняльний аналіз ефективності різних схем інтенсивної терапії гемостатичних розладів у даній групі хворих. Усі хворі були розділені на групи залежно від методу профілактики та комплексної корекції:

1-ша група (n=41) — пацієнти, яким до складу інтенсивної терапії призначено введення транексамової кислоти, 15 мг/кг кожні 6 год протягом 3 діб;

2-га група (n=42) — пацієнти, яким до складу інтенсивної терапії призначено введення транексамової кислоти шляхом постійної внутрішньовенної інфузії із розрахунку 60 мг/кг на добу.

Обстеження хворих на політравму включало в себе збір скарг, анамнезу, клінічне, інструментальне та лабораторне дослідження. Для встановлення діагнозу, диферен-

ційної діагностики, уточнення супровідної патології та ускладнень, визначення динаміки захворювання хворим на політравму були проведені інструментальні, лабораторні дослідження, оцінювалися загальний стан, частота серцевих скорочень, частота дихання, артеріальний тиск, центральний венозний тиск, сатурація кисню, температура тіла, величина діурезу. Усім пацієнтам виконано повний обсяг загальноклінічних лабораторних досліджень: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, коагулограма, оцінка видільної функції нирок (сечовина, креатинін); загальний білок крові, глюкоза крові, аланінамінотрансфераза, аспотатамінотрансфераза, рівень фракцій білірубину крові, визначення концентрації іонів основних електролітів крові: K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- , визначення групової та резус-належності.

Інтенсивну терапію хворих на політравму проводили за такими напрямками: підтримка вітальних функцій (реанімаційні заходи); припинення зовнішньої кровотечі; захист дихальних шляхів і адекватна оксигенація та вентиляція (оксигенотерапія через лицьову маску та назальний катетер з використанням мінімально можливого FiO_2 для підтримки сатурації кисню 97—98 %); іммобілізація уражених кінцівок (на уражену ділянку верхньої кінцівки накладали апарат зовнішньої фіксації); знеболювання, інфузійно-трансфузійна терапія (препарати гідроксіетилкрохмалю — рефортан 10 % 500—1000 мл на добу із розрахунку максимальної добової дози 33 мл/кг, інфузія кристалоїдних розчинів — розчин Рінгера, фізіологічний розчин 1500—2000 мл на добу (із розрахунку 3 : 1 — 300 мл електролітного розчину на кожні 100 мл крововтрати), реінфузія крові з плевральної порожнини та/або інфузія еритроцитарної маси до цільового рівня гемоглобіну вище 80 г/л, свіжозаморожена плазма дозою 300—400 мл); профілактика жирової емболії та інфекційних уражень (препарати есенціальних фосфоліпідів (есенціале) дозою 10 мл двічі на добу. Для профілактики інфекційних уражень використовувались антибіотики широкого спектра дії у середньотерапевтичних дозах, гастропротекція, антифібринолітична терапія за вищеописаними схемами.

Результати дослідження та їх обговорення

Показники НПТЕГ, що характеризують стан системи РАСК у хворих на політравму з початку лікування, мали істотні відмінності від нормальних показників. За даними НПТЕГ, виявлено зменшення амплітуди та інтенсивності агрегації й подовження її часу, що вказує на достовірне ($p < 0,05$) зниження агрегації тромбоцитів у хворих на політравму до початку лікування. Щодо характеристики коагуляційної ланки, не було виявлено достовірних відмінностей амплітудних і хронометричних показників НПТЕГ порівняно з референтними значеннями. Результати досліджень представляють групу хворих на політравму як модель, при якій мають місце виражені розлади агрегатного стану крові, де основним компонентом гемостатичних розладів є активація фібринолітичної системи на тлі гіпоагрегації та помірної гіпокоагуляції. Ці зміни характеризують початковий стан гемокоагуляції у цієї групи (табл. 1).

Фібринолітична активність, яка описується у НПТЕГ індексом ретракції та лізису згустка (ІРЛЗ), у хворих на політравму суттєво збільшена — від нормального показника $16,45 \pm 0,40$ до $31,42 \pm 0,32$, що є зменшенням на 91,00 %.

Було проведене порівняння змін у системі РАСК між показниками НПТЕГ у динаміці: на початок лікування, на першу та третю добу лікування у 2-й групі хворих на політравму. Динаміка стану системи РАСК у хворих на політравму 2-ї групи наведена у табл. 2.

На першу добу лікування хворих на політравму динаміка стану системи РАСК в обох групах, за даними НПТЕГ, мала позитивну динаміку. Серед пацієнтів 1-ї групи було відзначено статистично достовірну ($p < 0,05$) позитивну динаміку показників агрегації $R(t1)$ та ІКК, що зберігалася на третю добу.

Стан системи РАСК у хворих на політравму до початку лікування

Показник	Норма		Хворі на політравму до початку лікування	
	М	$\pm \sigma$	М	$\pm \sigma$
A0	222,25	15,33	158,47*	23,41
R(t1)	2,36	0,14	3,15*	0,22
ІКК	84,30	1,01	61,21*	2,19
КТА	15,22	0,32	13,94*	0,42
ЧЗК(t3)	8,42	0,18	9,40*	0,34
ІКД	21,15	0,60	20,13	0,95
ІПЗ	14,45	0,42	13,15	0,49
МА	525,45	30,50	445,79	44,24
ІРЛЗ	16,45	0,40	31,42*	0,32

Примітка. * — розбіжності достовірні порівняно з нормальними показниками НПТЕГ ($p < 0,05$).

Динаміка змін у стані системи РАСК у хворих на політравму на 1-шу та 3-тню добу лікування

Показник	Хворі на політравму до початку лікування	Хворі на політравму (перша доба)		Хворі на політравму (третя доба)	
		1-ша група	2-га група	1-ша група	2-га група
A0	158,47 \pm 23,41	138,43 \pm 17,11	49,47 \pm 12,64	180,32 \pm 19,87 ^x	216,45 \pm 11,54 ^{x@}
R(t1)	3,15 \pm 0,22	4,38 \pm 0,09*	4,18 \pm 0,12*	2,99 \pm 0,08 ^x	3,35 \pm 0,11 ^{x#}
ІКК	61,21 \pm 2,19	50,88 \pm 0,89*	51,89 \pm 0,99*	63,78 \pm 0,95 ^x	72,45 \pm 0,94 ^{x#@}
КТА	13,94 \pm 0,42	13,69 \pm 0,21	13,76 \pm 0,31	14,66 \pm 0,29 ^x	15,32 \pm 0,27 ^{x@}
ЧЗК(t3)	9,40 \pm 0,34	9,42 \pm 0,26	9,38 \pm 0,31	8,58 \pm 0,26 ^{x@}	8,44 \pm 0,24 ^{x@}
ІКД	20,13 \pm 0,95	19,65 \pm 0,45	19,95 \pm 0,52	20,94 \pm 0,57	21,10 \pm 0,39
ІПЗ	14,45 \pm 0,42	12,97 \pm 0,36*	12,96 \pm 0,38*	12,99 \pm 0,31 [@]	13,11 \pm 0,29 [@]
МА	445,79 \pm 44,24	441,23 \pm 28,65	443,78 \pm 29,87	500,65 \pm 29,34	526,67 \pm 27,65 ^{x@}
ІРЛЗ	31,42 \pm 0,40	31,99 \pm 0,16	29,11 \pm 0,21*	22,15 \pm 0,36 ^{x@}	16,14 \pm 0,42 ^{x#@}

Примітка. Розбіжності достовірні: * — розбіжності достовірні на першу добу порівняно з показниками до початку лікування ($p < 0,05$); ^x — на третю добу щодо першої доби лікування ($p < 0,05$); [@] — на третю добу порівняно з показниками до початку лікування ($p < 0,05$); [#] — у 2-й групі щодо показників у 1-й першій групі на третю добу лікування ($p < 0,05$).

Коагуляційна ланка в обох групах не мала достовірних змін на першу добу та характеризувалася тенденцією до нормокоагуляції на третю добу.

Особливу увагу слід приділити змінам у фібринолітичній ланці системи регуляції агрегатного стану крові у хворих на політравму. Детальна динаміка з реєстрацією показників кожні 6 год представлена на рис. 1.

При аналізі динаміки фібринолітичної активності можна зробити висновок, що динаміка показника ІРЛЗ 2-ї групи має істотні відмінності від динаміки цього по-

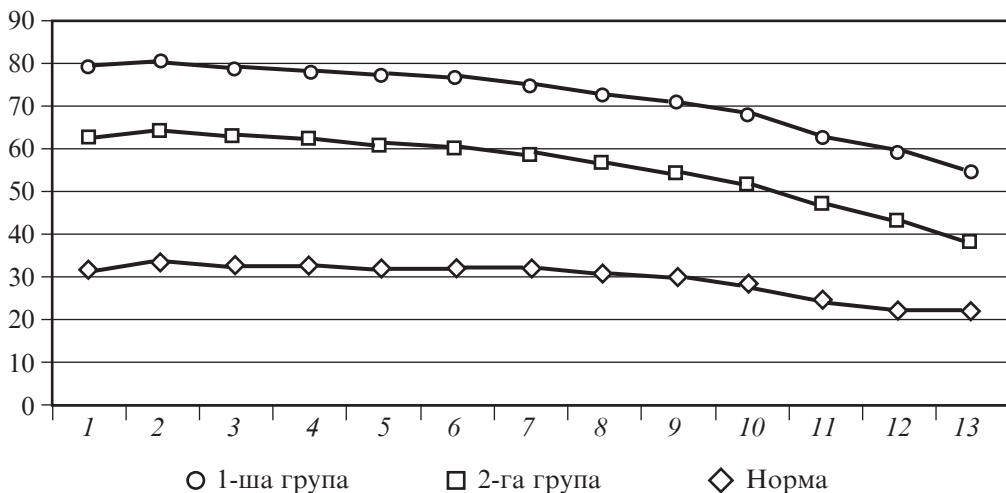


Рис. 1. Динаміка показника індексу ретракції та лізису згустка у хворих на політравму: 1 — до початку лікування; 2 — через 6 год; 3 — через 12 год; 4 — через 18 год; 5 — через 24 год; 6 — через 30 год; 7 — через 36 год; 8 — через 42 год; 9 — через 48 год; 10 — через 54 год; 11 — через 60 год; 12 — через 66 год; 13 — через 72 год

казника у 1-й групі хворих на політравму. Так, при практично ідентичних величинах ІРЛЗ на початок лікування на першу добу виявляються такі відмінності. Показник ІРЛЗ у 2-й групі хворих на політравму достовірно нижчий порівняно з показником 1-ї групи ($p < 0,05$). На третю добу у пацієнтів 1-ї групи зберігається стан слабкої активації фібринолізу, а у пацієнтів 2-ї групи відмічається нормалізація фібринолізу на третю добу. Варто відзначити, що загальнодобова доза транексамової кислоти, призначена пацієнтам, була однаковою в обох групах, а відрізнялися групи лише кратністю призначення.

Висновки

1. Оцінку стану системи гемокоагуляції у хворих на політравму необхідно проводити за допомогою низькочастотної п'єзоелектричної тромбелоастографії, що дозволяє одночасно оцінити зміни в усіх ланках системи регуляції агрегатного стану крові. Перший аналіз слід розпочинати до початку лікування для визначення вихідних параметрів системи регуляції агрегатного стану крові.

2. У хворих на політравму стан судинно-тромбоцитарної ланки системи гемокоагуляції необхідно розцінювати як пригнічений у поєднанні з гіпокоагуляційним станом. Фібринолітичну систему слід вважати значно активованою.

3. Призначати транексамову кислоту хворим на політравму при вихідній активації фібринолізу більш доцільно шляхом постійної внутрішньовенної інфузії, що дозволяє отримати кращу динаміку змін у системі регуляції агрегатного стану крові порівняно з болісним багатократним введенням препарату.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Невирішені питання надання екстреної медичної допомоги постраждалим з тяжкою поєднаною травмою: Проблеми військової охорони здоров'я* / Г. Г. Роцін, С. О. Гур'єв, Н. М. Барамія [та ін.]. – К., 2012. – С. 48–56.

2. *Demographics of the injury pattern in severely injured patients with an associated clavicle fracture: a retrospective observational cohort study* / J. van Laarhoven, S. Ferree, R. Houwert [et al.] // *World Journal of Emergency Surgery*. – 2013. – № 8. – P. 36.

3. *Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis* / K. Brohi, M. J. Cohen, M. T. Ganter [et al.] // *J Trauma*. – 2008. – № 64 (5). – P. 1211–1217.

4. *Діагностика порушень системи регуляції агрегатного стану крові у хворих на політравму* / В. О. Іванова, К. П. Кірпічнікова, К. С. Кушнір [та ін.] // *Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія*. – 2015. – № 1 (5). – С. 72–79.

5. *How to control the coagulation disorders?* / O. Tarabrin, S. Shcherbakov, D. Gavrychenko [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2013. – Vol. 30. – Suppl. 51. – P. 92.

REFERENCES

1. Roschin G.G., Gurev S.O., Baramiia N.M. *Nevyrishenni pytannia nadannia ekstrennoi medychnoi dopomogy postrajdalym z tiajkoiu poyednannoju travmoju: Problemy viiskovoi ohorony zdorovia* [Outstanding issues for emergency medical assistance to victims of severe combined trauma: Military Health Problems.] Kyiv, 2012, p. 48–56.

2. J. van Laarhoven, S. Ferree, R. Houwert Demographics of the injury pattern in severely injured patients with an associated clavicle fracture: a retrospective observational cohort study. *World Journal of Emergency Surgery* 2013; 8: 36.

3. Brohi K., Cohen M.J., Ganter M.T. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma* 2008; 64 (5): 1211–1217.

4. Ivanova V.O., Kirpichnikova K.P., Kushnir K.S., Danylova G.O., Babich Ya.S. Diagnosis of disorders of the regulation of blood aggregation in patients with polytrauma. *Klinichna anesteziologiya ta intensyivna terapiya* 2015; 1(5): 72–79.

5. Tarabrin O., Shcherbakov S., Gavrychenko D. et al. How to control the coagulation disorders? *European Journal of Anaesthesiology* 2013; 30, Suppl. 51: 92.

Надійшла 10.09.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. А. С. Владика

УДК 616.452:616-089.5-031.81

М. В. Кунатовський, С. М. Черенько, О. А. Товкай

АНЕСТЕЗИОЛОГІЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ ФЕОХРОМОЦИТОМ ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ АДРЕНАЛЕКТОМІЯХ: АНАЛІЗ П'ЯТИРІЧНОГО ДОСВІДУ ЗАСТОСУВАННЯ

ДУ «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України», Київ, Україна

УДК 616.452:616-089.5-031.81

М. В. Кунатовский, С. М. Черенько, А. А. Товкай

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕНЕДЖМЕНТ ФЕОХРОМОЦИТОМ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ АДРЕНАЛЕКТОМИИ: АНАЛИЗ ПЯТИ- ЛЕТНЕГО ОПЫТА ПРИМЕНЕНИЯ

Цель работы — оценка усовершенствованной схемы периоперационного применения α -адреноблокаторов для обеспечения современного анестезиологического менеджмента пациентов с феохромоцитомой в условиях специализированного эндокринологического центра (пятилетний опыт).

Материалы и методы. Проведена имплементация анестезиологического менеджмента у 33 женщин с феохромоцитомой надпочечников при хирургическом удалении путем видеоассистированной лапароскопической адреналэктомии. Всем пациенткам применялся алгоритм этапного периоперационного ге-

модинамического менеджмента (ЭПОГМ): предоперационная таблетированная гипотензивная терапия до поступления в стационар, предоперационная инфузионная управляемая гипотензивная терапия урапидилом и коррекция гиповолемии сбалансированными растворами кристаллоидов и 10 % раствором ГЭК (200/0,5) на втором этапе, интраоперационная инфузионная управляемая гипотензивная терапия урапидилом на третьем этапе под контролем инвазивного и неинвазивного мониторинга гемодинамики и профилактика надпочечниковой недостаточности, коррекция гиповолемии.

Результаты и обсуждение. У всех больных был достоверно ($p < 0,001$) отмечен повышенный уровень метанефринов суточной мочи до ($1831,6 \pm 337,9$) мкг за 24 ч (контроль ($169,3 \pm 12,7$) мкг за 24 ч). Согласно разработанному алгоритму, ЭПОГМ на первом этапе применяли в два приема: или доксазозин в дозе ($10,0 \pm 1,0$) мг, или урапидил в дозе ($144,0 \pm 11,2$) мг. На втором этапе выполняли гемодилюцию 10 % раствором ГЭК (200/0,5) и инфузионную управляемую гипотензивную терапию урапидилом со средней скоростью ($9,7 \pm 1,9$) мг/ч. На третьем этапе интраоперационно скорость инфузии урапидила составила ($1,25 \pm 0,08$) мг/мин (дополнительно при хирургическом выделении надпочечника с феохромоцитомой болюсно вводился урапидил 25–50 мг внутривенно при обнаружении даже минимального повышения артериального давления). На четвертом этапе осуществлялась профилактика надпочечниковой недостаточности и гиповолемии.

Выводы. Внедрение анестезиологического менеджмента пациентов с феохромоцитомами в специализированном эндокринологическом центре обеспечило высокую эффективность и безопасность при лапароскопических адреналэктомиях под общей анестезией севораном и отсутствие летальных исходов. При подготовке к операции и во время хирургического вмешательства ЭПОГМ является эффективным, легко управляемым и безопасным методом стабилизации показателей гемодинамики у пациентов с феохромоцитомами во время адреналэктомии.

Ключевые слова: феохромоцитома, анестезия, этапный периоперационный гемодинамический менеджмент, урапидил, ГЭК.

UDC 616.452:616-089.5-031.81

M. V. Kunatovsky, S. M. Cherenko, O. A. Tovkay

ANESTHETIC MANAGEMENT OF PHEOCHROMOCYTOMAS LAPAROSCOPIC ADRENALECTOMY: A 5-YEAR ANALYSIS OF THE APPLICATION EXPERIENCE

Aim. The introduction of modern pheochromocytoma anesthetic management in a specialized endocrinology center with using of the algorithm of staged perioperative hemodynamic monitoring.

Materials and methods. The implementation of pheochromocytoma anesthetic management in 33 women during surgical intervention by video assistant laparoscopic adrenalectomy. All patients were used an algorithm of staged perioperative hemodynamic management (SPOHM): preoperative tableted hypotensive therapy before admission (outpatients); preoperative infusion controlled hypotensive therapy by urapidil and correction of hypovolemia by balanced crystalloid solutions and a 10 % solution of HES (200/0.5) were applied on the 2nd stage; intraoperative infusion controlled antihypertensive therapy by urapidil on the 3rd stage under the control of invasive and non-invasive hemodynamic monitoring and prevention of adrenal insufficiency and final hypovolemia correction on the last 4th stage.

Results and discussion. All patients had significantly ($p < 0,001$) increased levels of daily urine metanephrines up to 1831.6 ± 337.9 mg/24 h (control of 169.3 ± 12.7 mg/24 h). According to SPOHM doxazosin 10.0 ± 1.0 mg twice-daily or urapidil 144.0 ± 11.2 mg twice-daily were used at the first stage. On the second stage performed hemodilution by 10 % solution of HES (200/0.5) and controlled infusion antihypertensive therapy by urapidil in an average speed 9.7 ± 1.9 mg/hr. During the third stage infusion rate of Urapidil was 1.25 ± 0.08 mg/min (additionally, in time of the pheochromocytoma surgical separation, urapidil bolus was administered in dos-

ages 25–50 mg i/v when the slightest increasing of blood pressure was detected). On the fourth stage was conducted the prevention of adrenal insufficiency and hypovolemia.

Conclusions. The introduction of pheochromocytoma anesthetic management in a specialized endocrinological center has ensured high efficiency and safety of laparoscopic adrenalectomy under general anesthesia and an absence of lethal cases. EPOGM is effective, easily manageable and safe method of stabilization of hemodynamic markers during a preparation for surgery and adrenalectomy in pheochromocytoma patients.

Key words: pheochromocytoma, anesthesia, staged perioperative hemodynamic management, urapidil, refortan.

Вступ

Феохромоцитома може становити велику проблему для анестезіолога, оскільки вона має невизначені клінічні симптоми, діагностику, пов'язану зі складними, обмежено впровадженими і доступними діагностичними тестами та високим ризиком виникнення критичних подій, у тому числі летальних випадків (коли захворювання не було діагностовано за життя) [6]. Феохромоцитома — це катехоламін-продукуюча пухлина із хромафінних клітин, близько у 80 % випадків розташована в надниркових залозах. Феохромоцитомі, відомі також під назвою хромафінних пухлин, секретують і накопичують катехоламіни і найчастіше виникають в мозковому шарі надниркових залоз. Поза наднирковими залозами феохромоцитомі утворюються з хромафінних клітин, розташованих у симпатичних гангліях або біля них, і називаються вони позанаднирковозалозними феохромоцитомі, або парагангліомами [1; 2; 4].

Клінічні прояви та патологічне значення цих пухлин пов'язані переважно з секрецією катехоламінів. Найчастішою ознакою є гіпертензія, більш ніж у половині випадків виникають пароксизми гіпертонії або кризи, нерідко дуже яскраві та тяжкі [1; 2; 4; 5].

Феохромоцитома, що виявляється лише у 0,1 % хворих на гіпертонію, є куральною причиною підвищення артеріального тиску. Дійсно, при своєчасній діагностиці та правильному лікуванні цю причину, зазвичай, вдається ліквідувати, але залишаючись недіагностованою або при неправильному лікуванні хворого, вона може призвести до смерті. Відповідно до даних літератури [3], з-поміж 40 000 хворих, які померли від гіпертензії, частота феохромоцитом як причини смерті становила 0,13 %.

Сучасне вивчення секційного матеріалу показує, що більшість феохромоцитом клінічно розпізнається і у багатьох таких випадках саме пухлина виявилася причиною смерті [1; 2].

Клінічна маніфестація феохромоцитом варіабельна, неспецифічна і залежить від профілю продукції катехоламінів. Класична тріада: головний біль, серцебиття і потовиділення присутні у 70 % випадків і тільки 50 % хворих мають стійку гіпертензію. Щорічна захворюваність оцінюється від 2 до 8 випадків на мільйон у загальній популяції, розповсюдженість від 0,1 до 0,6 % серед популяції із гіпертензією [3; 4].

Кращим тестом для діагностики феохромоцитом є вимірювання плазматичних метанефринів (чутливість 99 % і специфічність 89 %) або рівня метанефринів у добовій сечі.

Нещодавні значні досягнення у біохімічному аналізі (дослідження плазматичних вільних некон'югованих метанефринів, рівня метанефринів у добовій сечі (табл. 1), локалізації пухлини (використання комп'ютерної або позитронної емісійної томографії), зміни хірургічних методик (застосування ендовідеотехнологій), прогрес у розумінні патофізіології та генетики феохромоцитомі (вплив сімейних генів — до 30 % випадків феохромоцитом пов'язані з автосомними генетичними

Діагностична цінність аналізу плазматичних вільних некон'югованих метанефринів порівняно з аналізом рівня метанефринів у добовій сечі

First Author, Year (Ref.)	Sensitivity		Specificity	
	Plasma	Urine	Plasma	Urine
Lenders, 2002 (39)	98.6 % (211/214)	97.1 % (102/105)	89.3 % (575/644)	68.6 % (310/452)
Unger, 2006 (42)	95.8 % (23/24)	93.3 % (14/15)	79.4 % (54/68)	75.0 % (39/52)
Hickman, 2009 (46)	100.0 % (14/14)	85.7 % (12/14)	97.6 % (40/41)	95.1 % (39/41)
Grouzmann, 2010 (48)	95.7 % (44/46)	95.0 % (38/40)	89.5 % (102/114)	86.4 % (121/140)
Unger, 2012 (53)	89.5 % (17/19)	92.9 % (13/14)	90.0 % (54/60)	7.6 % (38/49)

Примітка. Наведено за Lenders et al. (2014) [5].

мутаціями, дефектами гена сукцинатдегідрогенази) створюють умови для більш раннього встановлення діагнозу й змін у стратегії та варіантах терапії даної категорії пацієнтів [1; 2; 4–9; 12; 13].

Серед методів лікування феохромоцитоми оптимальним є хірургічне видалення ураженої надниркової залози. Через ретроперитонеальне розташування надниркових залоз переважною методикою є лапароскопічна адреналектомія [1; 2; 6–9]. Для лікування метастазів застосовуються інші варіанти, такі як симптоматичне лікування адrenoблокаторами, променева терапія з ¹³¹I-MIBG (метайодбензилгуанідин), хіміотерапія і загальноприйнята променева терапія. Прогноз при лікуванні метастазів є сумнівним, з виживанням менше 50 % протягом 5 років [2; 4; 6–9].

Оптимальний анестезіологічний менеджмент має життєво важливе значення при лікуванні феохромоцитоми, його основна мета — клінічний контроль проявів заворювання та зменшення плазматичного рівня катехоламінів. Застосування медичних засобів для α -адренергічної блокади (табл. 2), у тому числі таких як фентоламін, феноксибензамін, урапідил, найбільше впливає на зменшення госпітальної летальності за рахунок інгібіції згубного впливу вазоконстрикції [4–11].

Високий рівень знань, власний досвід критичних періопераційних подій, детальне обстеження на етапі передопераційного анестезіологічного огляду є основою для адекватного анестезіологічного менеджменту операцій при феохромоцитомах. Клінічний контроль тиску із застосуванням α -адренергічних антагоністів має найбільший вплив на зниження періопераційної смертності [2; 4–12].

Мета роботи — п'ятирічна оцінка вдосконаленої схеми періопераційного застосування α -адреноблокаторів для забезпечення сучасного анестезіологічного менеджменту пацієнтів з феохромоцитомою в умовах спеціалізованого ендокринологічного центру.

Матеріали та методи дослідження

Проведено аналіз та порівняння показників гемодинаміки у 33 жінок із феохромоцитомою надниркових залоз, яким протягом 2013–2016 рр. у відділенні ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України імплементували ане-

**Механізм дії і фармакокінетика лікарських засобів,
що використовуються для контролю артеріального тиску
у пацієнтів з феохромоцитомою**

Лікарський засіб	Механізм дії	Тривалість	Метаболізм	Шляхи виведення	Період напів-виведення	Зв'язування з білками плазми	Об'єм розподілу
Фентоламін	Неконкурентне інгібування α -адренергічних рецепторів	15–30 хв	Печінка	Нирковий	19 хв	50 %	Невідомий
Феноксі-бензамін	Неконкурентне інгібування α -адренергічних рецепторів	Більш ніж 72 год	Невідомий	Нирковий та фекальний	24 год	Невідомий	Невідомий
Доксазозин	Конкурентне інгібування $\alpha 1$ -адренергічних рецепторів	Більш ніж 24 год	Печінка	Нирковий та фекальний	22 год	98 %	2 л/кг маси тіла
Празозин	Конкурентне інгібування $\alpha 1$ -адренергічних рецепторів	10–24 год	Печінка	Нирковий та фекальний	2–3 год	92–97 %	0,5 л/кг маси тіла
Метопролол	Конкурентне інгібування $\beta 1$ -адренергічних рецепторів	5–8 год	Печінка	Нирковий	3–8 год	12 %	5,5 л/кг маси тіла
Лабеталол	Конкурентне інгібування $\alpha 1$ - та $\beta 1$ -адренергічних рецепторів	2–18 год	Печінка	Нирковий	5 год	50 %	9,4 л/кг маси тіла
Никардипін	Блокатор кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду	8 год	Печінка	Нирковий та фекальний	2–4 год	Більше 95 %	8,3 л/кг маси тіла
Нифедипін	Блокатор кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду	Невідомий	Печінка	Нирковий	2–5 год	92–98 %	0,7 л/кг маси тіла
Урапідил	Антагоніст $\alpha 1$ -адренергічних рецепторів	До 12 год	Печінка	Нирковий (50–70 %) та фекальний	4,7 год (3,3–7,6 год)	80 %	0,77 л/кг маси тіла
Нітро-глицерин	Венозна вазодилатація (опосередкована оксидом азоту)	3–5 хв	Печінка	Нирковий	1–4 хв	60 %	3 л/кг

Лікарський засіб	Механізм дії	Тривалість	Метаболізм	Шляхи виведення	Період напів-виведення	Зв'язування з білками плазми	Об'єм розподілу
Нітропрусид	Венозна вазодилатація (опосередкована оксидом азоту)	1–10 хв	Печінка	Нирковий	2 хв	Невідоме	0,3 л/кг
Фенолдопам	Агоніст дофамінергічних D1-і α 2-адренергічних рецепторів	15 хв	Печінка	Нирковий	5 хв	85–90 %	0,6 л/кг
Сульфат магнію	Неконкурентний антагоніст рецептора кальцію	30 хв	Невідомий	Нирковий	Невідомий	40 %	0,4 л/кг
Есмолол	Конкурентна блокада α 1-адренергічних рецепторів	10–30 хв	Естерази плазми	Нирковий	10 хв	55 %	3,2 л/кг
Лідокаїн	Зниження проникності біологічних мембран для іонів натрію	10–20 хв	Печінка	Нирковий	2 год	60–80 %	2 л/кг

тезіологічний менеджмент [2] при хірургічному видаленні феохромоцитоми надниркових залоз шляхом малоінвазивних технологій — відеоасистованої лапароскопічної адреналектомії. Середній вік жінок становив $(47,0 \pm 1,9)$ року, індекс маси тіла — $(26,2 \pm 0,7)$ кг/м², площа тіла — $(1,73 \pm 0,02)$ м². Правобічне розташування пухлини було у 25 (75,8 %) жінок, решта мали лівобічну локалізацію. Операційне втручання виконувалось в умовах загальної анестезії зі штучною вентиляцією легень у вигляді низькопоточної інгаляційної анестезії севофлураном за напівзакритим контуром наркозною станцією FELIX Visio Integra із вбудованим мультигазовим аналізатором (контроль рівня кисню, вуглекислого газу, севофлурану в газовій суміші на вдиху та видиху).

Діагноз феохромоцитоми був підтверджений комп'ютерною томографією, визначенням рівня метанефринів у добовій сечі та клінічними спостереженнями. Усім пацієнтам проводився апаратний контроль гемодинаміки із визначенням артеріального тиску (АТ), пульсового АТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС), SpO₂, електрокардіографічних даних (ЕКГ), контроль центрального венозного тиску (ЦВТ). З огляду на особливості гемодинамічних порушень, у пацієнтів із феохромоцитомою на етапах передопераційної підготовки, операції та раннього післяопераційного періоду використовували алгоритм етапного періопераційного гемодинамічного менеджменту (ЕПОГМ) феохромоцитоми (рис. 1). У післяопераційному періоді визначали рівень кортизолу плазми як маркера надниркової залозної недостатності. Усім пацієнтам проводили стандартні обстеження: загальний аналіз крові, сечі, коагулограма, біохімічний аналіз (рівень білірубіну, сечовини, креатиніну, цукор крові, загальний білок тощо). Статистичну обробку одержаних даних проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результати дослідження та їх обговорення

Нами був виявлений вірогідно ($p < 0,001$) підвищений порівняно з контролем — $(169,3 \pm 12,7)$ мкг за 24 год рівень метанефринів добової сечі, який становив $(1831,6 \pm 337,9)$ мкг за 24 год. Усім пацієнткам був імplementований розроблений алгоритм ЕПОГМ (див. рис. 1).

На *першому етапі* (передопераційна таблетована гіпотензивна терапія) призначали таблетовані селективні $\alpha 1$ -адреноблокатори — доксазозин середньою дозою $(10,0 \pm 1,0)$ мг (від 6 до 16 мг на добу перорально на два прийоми) за 5–7 діб до операції під контролем АТ та ЧСС або урапідил (капсули) 60 мг 2–3 рази на добу (середня доза $(144,0 \pm 11,2)$ мг), який отримували 6 (18 %) пацієнтів. Призначення виконувалися на рівні консультативної поліклініки та первинного огляду хірурга і анестезіолога.

Другий етап — застосування внутрішньовенної повільної інфузії урапідилу (Ебрантил®) та інфузії збалансованих кристалоїдних розчинів і Рефортану плюс 10 %. На другому етапі в середньому за $(18,9 \pm 1,3)$ год хворі надходили до відділення анестезіології та інтенсивної терапії, де проводилась катетеризація центральної вени із вимірюванням ЦВТ. У всіх хворих відмічена гіповолемія, ЦВТ становив $(28,8 \pm 3,5)$ мм вод. ст. Під контролем неінвазивного моніторингу гемодинаміки проводили інфузійну керовану гіпотензивну терапію урапідилом із середньою швидкістю $(9,7 \pm 1,9)$ мг/год. Методика розведення ебрантилу: 20 мл урапідилу (5 мг в 1 мл) розводиться в 30 мл 0,9 % розчину NaCl (1 мл готового розчину містить 2 мг урапідилу). Внутрішньовенне введення готового розчину відбувається зі швидкістю 5–15 мг/год за допомогою інфузомата. Додатково болюсно при симпатoadреналових кризах додавали урапідил по 50–100 мг внутрішньовенно струминно.

На відміну від інших внутрішньовенних гіпотензивних препаратів (нітрати, α -, β -адреноблокатори, неселективні $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -адреноблокатори, фентоламін), урапідил має центральну (за рахунок стимуляції центральних серотонінових 5HT_{1A}-рецепторів) та периферичну дію (за рахунок селективних $\alpha 1$ -адреноблокаторів). На периферичному рівні урапідил блокує в основному постсинаптичні $\alpha 1$ -адренорецеп-

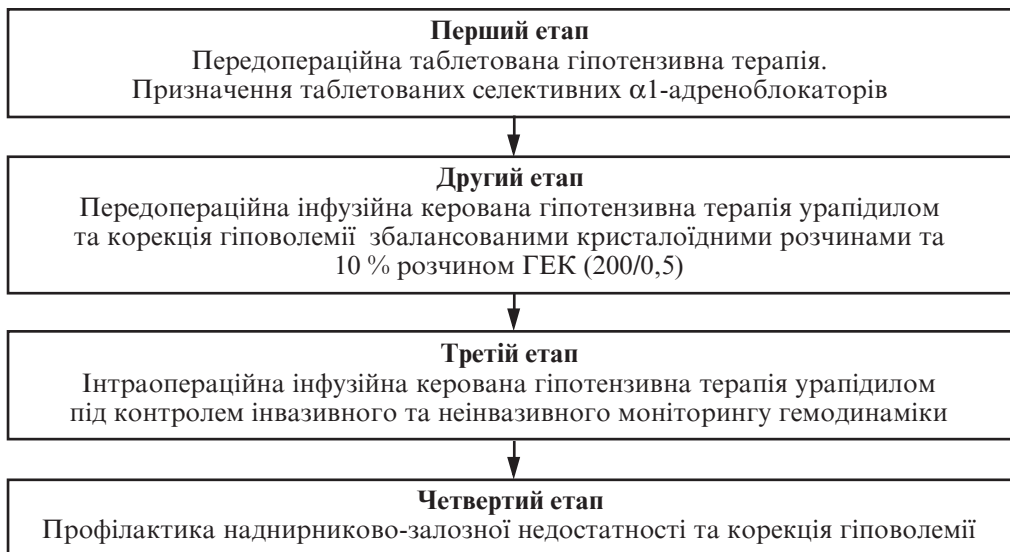


Рис. 1. Алгоритм етапного періопераційного гемодинамічного менеджменту пацієнтів із феохромоцитомою

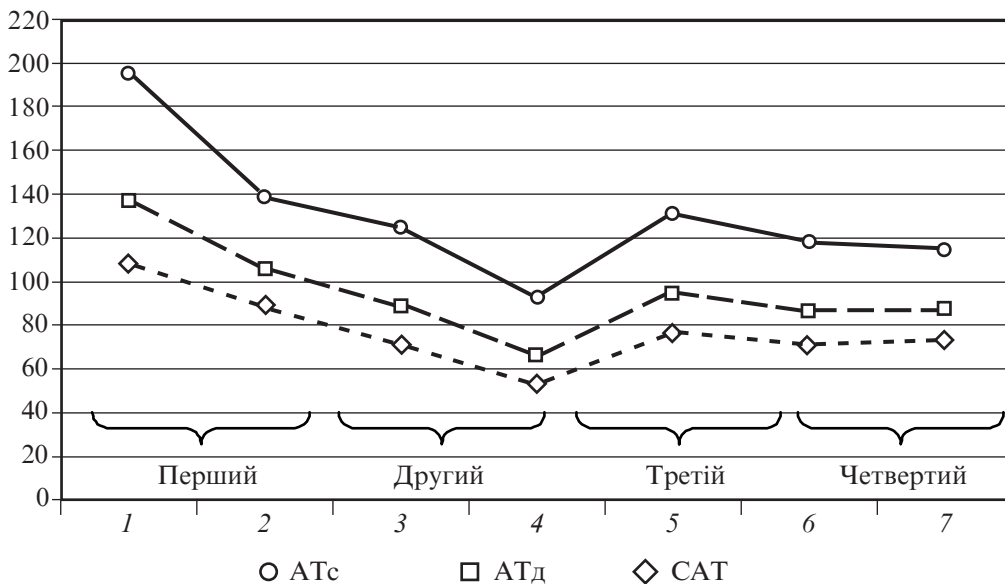


Рис. 2. Показники гемодинаміки на етапах періопераційного гемодинамічного менеджменту при лапароскопічних адrenaлектоміях з приводу феохромоцитом: 1 — первинно; 2 — після першого етапу; 3 — перед операцією; 4 — початок операції; 5 — кліпування *v. centralis*; 6 — кінець операції; 7 — четвертий етап

тори, таким чином пригнічуючи судинозвужувальну дію катехоламінів. На центральному рівні урапідил модулює активність центру регуляції кровообігу, що запобігає рефлекторному підвищенню тонуусу симпатичної нервової системи або зниженню тонуусу судинного руслу [8; 9]. При застосуванні урапідилу не виникає рефлекторної тахікардії, рівень АТ дозозалежно знижується при збільшенні швидкості інфузії або болюсного застосування.

За 2,0–1,5 год до початку оперативного втручання починали гіперволемічну гемодилуцію Рефортаном плюс 10 % зі швидкістю 3–4 мл/(кг·год) після попереднього волемічного навантаження ізотонічними збалансованими розчинами кристалолідів у дозуванні 6–7 мл/(кг·год). Рефортан плюс 10 % — це ГЕК 2-ї генерації із найвищим волемічним коефіцієнтом серед колоїдних розчинів, що забезпечує експансивне збільшення об'єму плазми (у вигляді плато) приблизно до 145 % від введеного об'єму протягом 1 год і приблизно до 100 % протягом наступних 3 год після закінчення інфузії за рахунок високого колоїдно-осмотичного тиску, який дорівнює 65 мм рт. ст. [14]. Такий спосіб інфузійної терапії на тлі зниження загального периферичного опору судин (ЗПОС) при застосуванні урапідилу запобігає розвитку значної гіпотензії після кліпування *v. centralis* та зберігає адекватні параметри показників гемодинаміки (рис. 2, табл. 3).

Другий етап закінчувався премедикацією та надходженням хворих до операційної. Премедикація включала в себе внутрішньом'язове введення омпонону 1,0 мл та 0,5 % розчину діазепаму (середня доза $(12,60 \pm 0,65)$ мг). Для індукції анестезії у 23 (70 %) хворих використовували тіопентал натрію $(5,5 \pm 0,1)$ мг/кг, у 10 (30 %) хворих — пропофол $(1,80 \pm 0,07)$ мг/кг. Для інтубації трахеї застосовували рокуронію бромід у дозуванні 0,6 мг/кг маси тіла (середня доза $(43,1 \pm 1,1)$ мг).

Анестезія севофлураном проводилася за такою схемою: після інтубації трахеї та підключення до наркозної станції використовували свіжу газову суміш (FGF)

Деякі показники центральної гемодинаміки на етапах періопераційного гемодинамічного менеджменту при лапароскопічних адреналектоміях з приводу феохромоцитом, $M \pm m$, $n=33$

Показник	Перший етап		Другий етап		Третій етап		Четвертий етап
	Первинно	Після першого етапу	Перед операцією	Початок	Видалення	Кінець операції	
Пульсовий АТ, мм рт. ст.	86,2± ±6,8	51,2± ±1,0*	53,7± ±1,7*	40,0± ±1,2**	54,3± ±2,5**	46,8± ±1,3**	41,2± ±0,7**
ЧСС, уд./хв	98,1± ±0,8	76,7± ±0,9*	74,5± ±1,0*	75,5± ±2,5*	86,8± ±2,3**	79,3± ±1,4**	79,1± ±0,9*
СІ, л/(хв·м ²)	5,67± ±0,16	4,43± ±0,14**	4,61± ±0,16*	4,70± ±0,20*	5,27± ±0,21#	4,73± ±0,16**	4,49± ±0,13*
ЗПОС, дин·с/см ⁵	1255± ±83	1339± ±65	1091± ±45**	822± ±42**	1019± ±42**	1040± ±47*	1069± ±36*

Примітка. Вірогідна різниця: * — із першим етапом ($p < 0,01$); # — із попереднім етапом ($p < 0,01$).

2 л/хв протягом 4–6 хв при 6–7 об % севофлурану на випаровувачі до досягнення концентрації севофлурану на видиху 1,3–1,4 % (приблизно 0,7 MAC, або 2 MACawake), потім проводили низькопотокову інгаляційну анестезію севофлураном при FGF=0,5–0,6 л/хв, середня концентрація севофлурану на випаровувачі становила (2,82±0,04) об %. Потік свіжої газової суміші дорівнював (0,57±0,05) л/хв, FiO₂=0,82±0,40, використовувався режим-об'єм контрольованої вентиляції. Середня частота дихання становила (11,60±0,07) уд. /хв, дихальний об'єм (481,2±12,4) мл, P_{reak}=(14,7±1,3) см Н₂О, позитивний тиск наприкінці видиху на рівні 5 см вод. ст. застосовували у 75,8 % анестезій.

Середній рівень кисню в газовій суміші сягав (78,7±1,3) та (73,8±1,1) % відповідно на вдиху та видиху, парціальний тиск вуглекислого газу на видиху становив (38,7±1,1) мм рт. ст. Питома вага севофлурану на під час операції дорівнювала (1,60±0,04) та (1,34±0,03) % на вдиху та видиху відповідно. Після накладання кліпси на *v. centralis* подача севофлурану на випаровувачі зменшувалася до 1,0 об % і припинялася з початком ушивання ран. Одночасно збільшувався FGF до 2,0 л/хв при FiO₂=0,5. Після остаточного ушивання ран проводили «промивку» дихальних шляхів, FGF збільшувався до (5,6±0,3) л/хв при FiO₂=0,5. Аналгезію виконували фентанілом у дозуванні (4,48±0,01) мкг/кг (середня доза за операцію становила (325,0±16,3) мкг).

Третій етап алгоритму ЕПОГМ (інтраопераційна інфузійна керована гіпотензивна терапія урапідилом під контролем інвазивного та неінвазивного моніторингу гемодинаміки) складався із подовженої керованої внутрішньовенної інфузії урапідилу із середньою швидкістю (1,25±0,08) мг/хв (75 мл/год). Додатково під контролем показників гемодинаміки при хірургічному виділенні надниркової залози з феохромоцитомою болюсно вводили урапідил 25–50 мг внутрішньовенно при виявленні мінімального підвищення АТ (у середньому кожні 5–7 хв). Після кліпування *v. centralis* надниркової залози з феохромоцитомою та видалення пухлини внутрішньовенна інфузія урапідилу припиняється, подальша корекція гемодинаміки виконується темпом інфузійної терапії та глибиною седації пацієнта. На третьому етапі середня швидкість внутрішньовенної інфузії урапідилу становила (1,25±0,08) мг/хв, додатково інтраопераційно болюсно внутрішньовенно урапідил вводили дозою (212,0±17,9) мг.

При моніторингу центральної гемодинаміки нами відмічено, що наприкінці другого етапу та протягом третього етапу до моменту видалення пухлини показники АТ були у межах умовно нормальних значень, ЗПОС вірогідно ($p < 0,05$) знижувався порівняно з контролем — $(1192,4 \pm 27,3)$ дин·с/см⁻⁵) та первинними даними зі збереженням серцевого індексу (СІ) та пульсового тиску (див. рис. 2, табл. 3).

На етапі видалення пухлини (до кліпування *v. centralis*) було відмічено підвищення СІ до $(5,27 \pm 0,21)$ л/(хв·м²) та пульсового АТ за рахунок викиду катехоламінів у кровообіг, але завдяки комбінації безперервної інфузії урапідилу з його болосним введенням вдавалось утримувати параметри гемодинаміки на нормальному рівні. Після видалення пухлини відзначається стабілізація параметрів гемодинаміки та відсутність суттєвої гіпотензії за рахунок превентивної інфузійної терапії гіперонкотичним Рефортаном плюс 10 %. Загальний периферичний опір судин утримувався в межах 1019–1040 дин·с/см⁻⁵ і залишався вірогідно нижчим, ніж контрольні значення, аж до кінця першої доби. Після закінчення операції і відновлення м'язового тону, ясної свідомості та адекватного самостійного дихання всі хворі були екстубовані в операційній (середній час після закінчення операції до екстубації становив $(14,8 \pm 1,6)$ хв).

Четвертий етап. На ранньому післяопераційному періоді (1-ша — 2-га доба) проводиться профілактика наднирковозалозної недостатності та гіповолемії шляхом застосування внутрішньом'язово гідрокортизону 250–300 мг на добу у 2–3 ін'єкції (середня доза $(268,7 \pm 4,2)$ мг на добу), корекції дефіциту рідини шляхом внутрішньовенної інфузії збалансованих розчинів кристалоїдів 800–1200 мл та перорального вживання рідини під контролем щогодинного діурезу.

На четвертому етапі фіксується нормалізація показників гемодинаміки. Жодного випадку наднирковозалозної недостатності не відмічено. Рівень кортизолу на 4-ту добу становив $(13,8 \pm 1,7)$ мкг/дл (контроль — $(15,6 \pm 2,9)$ мкг/дл). Середня тривалість операції становила $(59,8 \pm 2,4)$ хв, час від початку операції до накладання кліпси на *v. centralis* — $(39,2 \pm 1,7)$ хв, загальна тривалість анестезії — $(102,5 \pm 3,1)$ хв. Серед гемодинамічних порушень на передопераційному етапі у 25 (75,8 %) хворих відмічена постійна артеріальна гіпертензія із підвищенням АТ систолічного (АТс) до $(195,4 \pm 9,7)$ мм рт. ст., діастолічного (АТд) — до $(108,3 \pm 2,8)$ мм рт. ст. (див. рис. 2). У решти пацієнтів прояви захворювання були у вигляді симпатоадреналових кризів. У всіх хворих відмічений гіперкінетичний тип кровообігу за даними доплер-ЕхоКГ із хвилинним об'ємом кровообігу (ХОК) $(9,87 \pm 0,39)$ л/хв, СІ дорівнював $(5,67 \pm 0,16)$ л/(хв·м²). При цьому ЗПОС у цих хворих становив $(1254,0 \pm 47,60)$ дин·с/см⁻⁵ та вірогідно ($p > 0,05$) не відрізнявся від показників контролю — $(1192,4 \pm 27,3)$ дин·с/см⁻⁵ (див. табл. 3) за рахунок збільшення як пульсового АТ до $(86,2 \pm 6,8)$ мм рт. ст., так і ХОК.

Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії у післяопераційному періоді становила $(19,3 \pm 0,2)$ год. Усі пацієнти отримували тромбoproфілактику низькомолекулярними гепаринами 2-ї генерації беміпарином (цибор 2500) протягом 5 діб [15]. Діурез становив $(0,90 \pm 0,08)$ мл/(кг·год). У 2 (6 %) хворих у післяопераційному періоді спостерігалися порушення ритму серцевої діяльності у вигляді надшлуночкової екстрасистолічної аритмії, в одному випадку (3 %) — пароксизм фібриляції передсердь, тахісistolічна форма. Порушення були купіровані введенням кордарону (внутрішньовенно краплинно 600 мг на добу з подальшим прийомом таблетованої форми 200 мг тричі на добу) та призначенням селективних β-адреноблокаторів (Конкор® 5–10 мг 1 раз на добу). Показники загального аналізу крові, сечі, коагулограми, стандартні біохімічні показники були у межах лабораторної норми без вірогідної різниці з показниками доопераційного періоду. Тривалість перебування в стаціонарі становила $(9,3 \pm 0,3)$ доби. Тромбогеморагічних ускладнень та жодного випадку з летальним кінцем не було.

Висновки

Аналіз п'ятирічного застосування сучасного анестезіологічного менеджменту пацієнтів із феохромоцитомою в умовах спеціалізованого ендокринологічного центру продемонстрував його високу ефективність та безпеку для пацієнта.

Етапний періопераційний гемодинамічний менеджмент при підготовці до операції та під час хірургічного втручання на надниркових залозах з приводу феохромоцитомою є дієвим засобом стабілізації показників центральної та периферичної гемодинаміки.

Методом вибору хірургічного втручання для видалення феохромоцитомою є лапароскопічна адреналектомія, методом анестезії — низькопотокова інгаляційна анестезія севофлураном.

Ебрантил є препаратом вибору для контролю за гемодинамічними показниками в пацієнтів із феохромоцитомою з обов'язковим початком інфузії перед операцією; ГЕК (200/0,5) 10 % є препаратом вибору для гіперволемічної гемодилуції за рахунок високого онкотичного тиску в дозуванні 6–7 мл/(кг·год) за 1,5–2,0 год до операції.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Внутрішні хвороби* : довідник : в 10 книгах / під ред. Є. Браунвальда [та ін.] ; ред. 1-го вид. Т. Р. Харрісон. – М. : Медицина, 1992–1997. – 3430 с.
2. *Pheochromocytoma Anesthetic Management* / D. D. Kim, C. Matsui, J. L. Gozzani, L. A. S. T. Mathias // *Open J Anesthesiol.* – 2013. – Vol. 3, N 3. – P. 152–155.
3. *Pheochromocytoma* / L. Fernández-Cruz, M. Puig-Domingo, I. Halperin, G. Sesmilo // *Scand J Surg.* – 2004. – Vol. 93, N 4. – P. 302–309.
4. *The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors: Pheochromocytoma, Paraganglioma, and Medullary Thyroid Cancer* / H. Chen, R. S. Sippel, M. S. O'Dorisio [et al.] // *Pancreas.* – 2010. – Vol. 39, N 6. – P. 775–783.
5. *Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline* / J. W. Lenders, Q. Y. Duh, G. Eisenhofer [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 99, N 6. – P. 1915–1942.
6. *Анестезіологічний менеджмент феохромоцитомою в умовах спеціалізованого ендокринологічного центру* / С. М. Черенько, С. О. Дубров, М. В. Кунатовський [та ін.] // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* – 2016. – № 2 (74). – С. 115–123.
7. *Bajwa S. S. Implications and Considerations during Pheochromocytoma Resection: A Challenge to the Anesthesiologist* / S. S. Bajwa, S. K. Bajwa // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 15. – Suppl. 4. – P. S337–S344.
8. *Adverse Drug Reactions in Patients with Pheochromocytoma: Incidence, Prevention and Management* / G. Eisenhofer, G. Rivers, A. L. Rosas [et al.] // *Drug Safety.* – 2007. – Vol. 30, N 11. – P. 1031–1062.
9. *Kinney M. A. Perioperative Management of Pheochromocytoma* / M. A. Kinney, B. J. Narr, M. A. Warner // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2002. – Vol. 16, N 3. – P. 359–369.
10. *Urapidil in the preoperative treatment of pheochromocytomas: a safe and cost-effective method* / N. Habbe, F. Ruger, J. Bojunga [et al.] // *World J. Surg.* – 2013. – Vol. 37, N 5. – P. 1141–1146.
11. *Use of urapidil during surgery for pheochromocytoma* / A. Steib, F. Collin, N. Stojeba [et al.] // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* – 1996. – Vol. 15, N 2. – P. 142–148.
12. *Кунатовський М. В. Передопераційна медикаментозна підготовка α -адреноблокаторами як невід'ємна складова періопераційного анестезіологічного менеджменту лапароскопічних адреналектомій при феохромоцитомі* / М. В. Кунатовський // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* – 2016. – № 2. – С. 74–84.
13. *Диагностика и лечение феохромоцитомы* / О. Н. Садриев, А. Д. Гаиров, Ш. С. Анварова, У. М. Авгонов // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2014. – № 5. – С. 52–56.

14. Інструкція з медичного застосування препарату Рефортан плюс 10 %, Р.П. № UA/6680/01/01 від от 28.09.2012. Наказ МОЗ № 755 від 28.09.2012.

15. Профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів у торакальній хірургії / С. О. Дубров, Ф. С. Глумчер, О. О. Гавриленко [та ін.] // Досягнення біології та медицини. – 2012. – № 1 (19). – С. 43–46.

REFERENCES

1. Harrison T.P. (ed.). Suchkova A.V., Zavadenko N.N., Katkovskiy D.G. *Vnutrenniye bolezni*. 11th ed., transl. From English. Moscow, Meditsyna; 1992–1997. 3430 p. (Russian).
2. Kim D., Matsui C., Gozzani J., Mathias L. Pheochromocytoma Anesthetic Management. *Open Journal of Anesthesiology* 2013; 3(3): 152-155.
3. Fernández-Cruz L., Puig-Domingo M., Halperin I., Sesmiló G. Pheochromocytoma. *Scand J Surg.* 2004; 93(4): 302-309.
4. Chen H., Sippel R.S., O'Dorisio M.S., Vinik A.I., Lloyd R.V., Pacak K.; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors: Pheochromocytoma, Paraganglioma, and Medullary Thyroid Cancer. *Pancreas* 2010 Aug; 39(6): 775-83.
5. Lenders J.W., Duh Q.Y., Eisenhofer G., GimenezRoqueplo A.P., Grebe S.K., Murad M.H., Naruse M., Pacak K., Young W.F. Jr.; Endocrine Society. Guidelines on Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun; 99(6): 1915-1942.
6. Cherenko S.M., Dubrov S.O., Kunatovskiy M.V., Tovkai O.A., Tarasenko S.O. Anesthesiology management of pheochromocytomas in a specialized endocrinology center. *Mizhnarodnyi Endokrinnyi Zhurnal.* 2016; (2): 115-123. Ukrainian.
7. Bajwa S.S., Bajwa S.K. Implications and considerations during pheochromocytoma resection: A challenge to the anesthesiologist. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011; 15: 337-44.
8. Eisenhofer G., Rivers G., Rosas A.L., Quezado Z., Manger W.M., Pacak K. Adverse Drug Reactions in Patients with Pheochromocytoma: Incidence, Prevention and Management. *Drug Saf.* 2007; 30(11): 1031-62.
9. Kinney M.A., Narr B.J., Warner M.A. Perioperative Management of Pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002 Jun; 16(3): 359-69.
10. Habbe N., Ruger F., Bojunga J., Bechstein W.O., Holzer K. Urapidil in the preoperative treatment of pheochromocytomas: a safe and cost-effective method. *World J Surg.* 2013 May; 37(5): 1141-6.
11. Steib A., Collin F., Stojeba N., Coron T., Weber J.C., Beller J.P. Use of urapidil during surgery for pheochromocytoma. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1996; 15(2): 142-8. French.
12. Kunatovskiy M.V. Preoperative drug preparation with α -blockers as an integral component of perioperative anesthetic management of laparoscopic adrenalectomy in patients with pheochromocytoma. *Kliniuna endokrinologia ta endokrinna khirurgia.* 2016; 2: 74-84
13. Sadryev O.N., Gaybov A.D., Anvarova Sh.S., Avgonov U.M. Diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Kardiyolohyya i serdechno-sosudystaya khyrurhyya.* 2014; 5: 52-56.
14. Інструкція з медичного застосування препарату Рефортан плюс 10%, Р.П. № UA/6680/01/01 від 28.09.2012. Наказ МОЗ № 755 від 28.09.2012 Internet. Available at: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=31603>.
15. Dubrov S.O., Glumcher F.S., Gavrilenko O.O., Tarasenko S.O., Semyankiv A.M. Prevention of venous thromboembolism in patients in thoracic surgery. *Dosiagnennia Biologii ta Meditsyny.* 2012; (1): 43-46. Ukrainian

Надійшла 7.10.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. О. О. Тарабрін

С. О. Тарасенко¹, С. О. Дубров², М. Б. Горобейко¹, І. І. Кузьменко¹
**АНАЛГЕТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ БІЛАТЕРАЛЬНОЇ
БЛОКАДИ ПОВЕРХНЕВОГО ШИЙНОГО
СПЛЕТЕННЯ ПРИ ЗАГАЛЬНІЙ АНЕСТЕЗІЇ
СЕВОФЛУРАНОМ ПРИ ТИРЕОІДЕКТОМІЯХ**

¹ДУ «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України», Київ, Україна,

²Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

УДК 616.441-008.61-615.211-12

С. А. Тарасенко, С. А. Дубров, М. Б. Горобейко, И. И. Кузьменко
АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИЛАТЕРАЛЬНОЙ БЛОКАДЫ ПОВЕРХНОСТНОГО ШЕЙНОГО СПЛЕТЕНИЯ ПРИ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ СЕВОФЛУРАНОМ ПРИ ТИРЕОИДЕКТОМИЯХ

Цель работы — оценка анальгетического компонента билатеральной блокады поверхностного шейного сплетения на фоне общей анестезии севофлураном в комплексе анестезиологического менеджмента пациентов с тиреотоксикозом, которым выполняются тиреоидэктомии в условиях специализированного эндокринологического центра.

Материалы и методы. Пациенты распределены на две группы: группа «сбалансированная анальгезия-севофлуран» (СА-С) — 44 больных, группа «контроль-севофлуран» (К-С) — 46 больных. Всем больным с тиреотоксикозом была выполнена тиреоидэктомия в условиях общей анестезии с искусственной вентиляцией легких в виде низкочастотной (НПА) или минимально-поточной (МПА) ингаляционной анестезии севофлураном. В группе К-С проводили НПА с потоком свежей газовой смеси (FGF=500 мл/мин), в группе СА-С выполняли МПА (FGF=400 мл/мин). В группе СА-С перед началом общей анестезии севофлураном перед хирургическим лечением была выполнена билатеральная блокада поверхностного шейного сплетения (БПШС) как компонент сбалансированной (мультиmodalной) анальгезии (СММА) анестезиологического менеджмента. Оценивалось потребление ингаляционного анестетика севофлурана. Проводилась оценка боли по ВАШ, потребления наркотических и ненаркотических анальгетиков, частота и выраженность послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) в течение первых 24 ч послеоперационного периода.

Результаты и обсуждение. Проведение СММА в виде БПШС на фоне базовой анестезии севофлурана способствует снижению потребности в опиоидах и их употреблению в интраоперационном периоде. Благодаря высокой эффективности БПШС, в группе СА-С не было целесообразности в применении наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде в отличие от группы К-С, где они были применены в 94,9 % случаев. Применение СММА на фоне базовой анестезии севофлурана в группе СА-С обеспечивает интраоперационное опиоид-сохраняющее действие: достоверное ($p<0,05$) снижение интраоперационного потребления фентанила до $(283,4\pm 12,4)$ мкг за операцию по сравнению с группой К-С — $(376,9\pm 12,9)$ мкг. Комплекс СММА позволил достоверно ($p<0,05$) повысить уровень пациентов без ПОТР до 72,7 % в группе СА-С (в группе К-С это показатель 45,7 %). Достигнуто достоверное снижение общей суммы баллов по шкале ПОТР в группе СА-С до $(0,41\pm 0,11)$. Потребление севофлурана достоверно ($p<0,05$) по критерию Уилкоксона ниже в группе СА-С с применением МПА (FGF=400 мл/мин), чем в группе контроля К-С. Фармакоэкономические преимущества принадлежат МПА, которая была применена в группе СА-С и составила $(143,8\pm 5,9)$ и $(164,5\pm 6,6)$ грн для

данных, полученных по уравнению Dion и при взвешивании испарителя соответственно.

Выводы. Как комплекс СММА ББПШС на фоне базовой анестезии севофлурана в группе ЗА-С обеспечивает: интра- и постоперационное опиоид-сparing действие — достоверное ($p < 0,05$) снижение интраоперационного потребления фентанила, полный отказ от применения опиоидов в послеоперационном периоде; достоверно ($p < 0,05$) более низкие показатели ВАШ в течение первых суток после операции в сравнении с контрольной группой. За счет уменьшения потребления опиоидных анальгетиков в периоперационном периоде ББПШС обладает антиэметическим действием. Потребление севофлурана достоверно ($p < 0,05$) ниже при применении методики МПА при FGF=400 мл/мин, в сравнении с группой контроля, где использовались НПА с FGF=500 мл/мин. Фармакоэкономические преимущества получены при использовании методики ингаляционной анестезии с минимальным потоком, в нашем случае — (400 мл/мин).

Ключевые слова: анестезиологический менеджмент, тиреотоксикоз, тиреоидэктомия, сбалансированная (мультимодальная) анестезия, потребление анальгетиков и анестетиков, послеоперационная тошнота и рвота.

UDC 616.441-008.61-615.211-12

S. O. Tarasenko, S. O. Dubrov, M. B. Gorobeiko, I. I. Kuzmenko

THE ANALGESIC EFFICACY OF BILATERAL BLOCKADE OF SUPERFICIAL CERVICAL PLEXUS UNDER SEVOFLURANE GENERAL ANESTHESIA IN THYROIDECTOMY PATIENTS

Aim: To evaluate the analgesic component of the bilateral blockade of superficial cervical plexus under sevoflurane general anesthesia in a complex of anesthetic management of thyrotoxicosis patients undergoing thyroidectomy in a specialized centre of endocrine surgery.

Materials and methods. All patients were divided into 2 groups: a group of “balanced analgesia — sevoflurane” (BA-S) — 44 patients, a group of “control-sevoflurane” (C-S) was 46 patients. All thyrotoxicosis patients were performed thyroidectomy under general anesthesia with mechanical ventilation in and using of the low-flow anesthesia (LFA) or the minimal flow anesthesia (MFA) by sevoflurane. In the groups BA-S was used MFA with the fresh gas flow (FGF)=400 ml/min, in the group C-S was used LFA with FGF=500 ml/min.

In the group of BA-S before the sevoflurane general anesthesia was performed the bilateral blockade of superficial cervical plexus (BBSCP) as a component of a balanced (multimodal) analgesia (BMMA) of anesthetic management. There estimated the sevoflurane consumption. Pain level was assessed by VAS, the use of narcotic and non-narcotic analgesics, the frequency and severity of PONV during the first 24 hours of postoperative (post-op) period.

Results and discussion. The combination of the BBSCP with sevoflurane anesthesia reduces of an opioid requirement and opioid consumption in the intra- and postoperative periods. The groups BA-S was not necessary to use of narcotic analgesics in the post-op period unlike groups C-S, where narcotic analgesics were used in 94.9 % patients. Because the BBSCP provides the high efficiency of post-op analgesia for a long time. According to VAS the level of pain in the groups BA-S and was evaluated as a weak pain and was significantly ($p < 0.05$) lower compare to the groups C-S. Application BMMA previously of the sevoflurane basic anesthesia in BA-S group provides intraoperative opioid-sparing effect: a significant ($p < 0.05$) decrease in intraoperative fentanyl consumption to 283.4 ± 12.4 mcg per transaction compared with the group of K-C ($376.9 \pm 12,9$ mcg). BMMA complex will significantly ($p < 0.05$) increase the level of patients without PONV to 72.7 % in the group BA-S (in C-S this mark was 45.7 %). Total score on the scale of PONV was significantly lower in the BA-S group (0.41 ± 0.11). The sevoflurane consumption was significantly ($p < 0.05$) lower by Wilcoxon test in the BA-S group, where used FGF=400 ml/min, comparing to the control group C-S. Cost-effective analysis has shown the benefits of using MFA, which was applied in the BA-S group and amounted to 143.8±

±5,9 UAH and 164.5±6,6 UAH as for both equations, Dion and the vaporizer weighing, respectively.

Conclusions. The introduction of the BMA complex into anesthetic management of patients with thyrotoxicosis, who undergoing the thyroidectomy, in the form of bilateral blockade of superficial cervical plexus by 0.5 % bupivacaine solution with the addition of IV dexamethasone 4–8 mg and IV 50 mg dexketoprofen before induction of anesthesia has provided a high level of analgesia in post-op period in the sevoflurane inhalation anesthesia group; has provided opioid-sparing effect in post-op period of due to lack of demand in the use of narcotic analgesics; has reduced post-operative pain and the frequency and severity of PONV, NSAIDs consumption. The sevoflurane consumption was significantly ($p < 0,05$) lower under MFA with FGF=400 ml/min, compared with LFA with FGF=500ml/min. Cost-effective analysis has shown the benefits of using MFA vs LFA.

Key words: anesthesiological management, thyrotoxicosis, thyroidectomy, balanced (multimodal) anesthesia, analgesic and anaesthetic consumption, postoperative nausea and vomiting.

Вступ

Забезпечення ефективної антиноцицептивної блокади на центральному, сегментарному та периферичному рівнях є одним із найважливіших питань анестезіологічного менеджменту в хірургії щитоподібної залози (ЩЗ) [1].

Білатеральна блокада поверхневого шийного сплетення (ББПШС) як засіб покращання аналгетичного компонента при тиреоїдектоміях вирізняється серед інших регіональних методів своєю ефективністю, безпекою та простотою виконання. Це робить ББПШС привабливим й ефективним засобом покращання аналгетичного компонента при тиреоїдектоміях [2–8].

Поєднання ББПШС із загальною анестезією сприяє зниженню частоти виникнення післяопераційної нудоти та блювання (ПОНБ) [9].

Застосування анестетика тривалої дії (бупівакаїн або ропівакаїн) для ББПШС дає змогу перервати висхідну ноцицептивну імпульсацію з рани в ЦНС, що запобігає активації тригерної зони блювотного центру. Ушкодження тканин (операційна травма) викликає активацію больових рецепторів, які генерують імпульси в спинний мозок про ушкодження. При активації нейронів виділяються медіатори, що викликають запалення в суміжних тканинах. Утворюється «хибне» коло «біль — запалення — біль». Зона больової імпульсації розширюється. Ці ж медіатори, потрапляючи в кров, досягають блювотного центру, активуючи його тригерну зону. Блокада гілок шийного сплетення місцевими анестетиками порушує «хибне» коло «біль — запалення — біль» і зменшує зону вторинної гіпералгезії [8; 9]. Це дозволяє знизити і споживання наркотичних аналгетиків, що також впливає на виникнення ПОНБ [9].

Мета роботи — оцінка аналгетичного компонента білатеральної блокади поверхневого шийного сплетення на тлі загальної анестезії севофлураном у комплексі анестезіологічного менеджменту пацієнтів із тиреотоксикозом, яким виконується тиреоїдектомія в умовах спеціалізованого ендокринологічного центру.

Матеріали та методи дослідження

За період грудень 2015 — вересень 2016 рр. у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України 90 пацієнтам з тиреотоксикозом було виконано тиреоїдектомію. Операційні втручання виконувались в умовах загальної анестезії зі штучною вентиляцією легень у вигляді низькопоточної або мінімальнопоточної інгалаційної анестезії севофлураном за напівзакритим контуром наркозною станцією FELIX VISIO INTEGRA (запрограмовані на неможливість подачі гіпоксемічної газової суміші пацієнту, що знижує ризик ятрогенних

помилки та ускладнень). Наркозна станція обладнана мультигазовим аналізатором із контролем рівня кисню на вдиху (inO_2) та видиху (etO_2), вуглекислого газу на видиху (etCO_2), севофлурану в газовій суміші на вдиху (inSev) та видиху (etSev).

До групи «збалансована аналгезія-севофлуран» (ЗА-С) увійшли 44 пацієнти, яким перед початком загальної анестезії перед хірургічним лікуванням була виконана ББПШС як компонент збалансованої (мультиmodalної) аналгезії (ЗММА) анестезіологічного менеджменту.

Групу «контроль-севофлуран» (К-С) утворили 46 хворих на тиреотоксикоз, яким виконувалися тиреоїдектомії за традиційною в клініці методикою анестезіологічного забезпечення без ББПШС.

Оперативні втручання виконувались однією хірургічною бригадою висококваліфікованих спеціалістів. Для індукції анестезії використовували пропофол або тіопентал натрію, для інкубації трахеї — атракуріум або суксаметонію йодид з піпекуронієм бромідом. Аналгетичний компонент забезпечувався введенням фентанілу. У групі ЗА-С комплекс ЗММА, що включав в себе премедикацію за 40–50 хв: внутрішньом'язове (в/м) введення 1,0 мг морфіну, внутрішньовенне (в/в) введення дексаметазону 4–8 мг перед індукцією анестезії, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) з ліпофільними властивостями — в/в декскетопрофен (Сертофен) 50 мг та ББПШС 0,5 % розчином лонгокаїну по 10 мл (50 мг) з кожної сторони за 7–10 хв до інтубації трахеї.

Виконували ББПШС за традиційною методикою [1]. У групі ЗА-С інгаляційну анестезію на основі севофлурану проводили за методикою мінімального потоку ($\text{FGF}=0,4$ л/хв). У контрольній групі (К-С) інгаляційну анестезію на основі севофлурану виконували за методикою низького потоку ($\text{FGF}=0,5$ л/хв). Усім хворим проводився контроль глибини анестезії за допомогою моніторингу біспектрального індексу, який підтримувався на рівні 40–50 севофлураном у концентрації 0,4–1,5 МАК. Хірургічне втручання було виконано в об'ємі екстрафасціальної тиреоїдектомії (ЕФТЕ) при дифузному тиреотоксичному зобі (ДТЗ), або ЕФТЕ з центральною дирекцією шиї (ЦДШ) у випадках багатозубового зоба (БВЗ) з тиреотоксикозом, або гемітиреоїдектомії з ЦДШ у випадках токсичної аденоми ЩЗ. Усі пацієнти знаходились у стадії медикаментозної компенсації або субкомпенсації тиреотоксикозу попередньо проведеною терапією антитиреоїдними препаратами.

Оцінювали інтра- та післяопераційне споживання наркотичних і ненаркотичних аналгетиків, рівень післяопераційного болю за 100 мм візуально-аналоговою шкалою (ВАШ): «0» — відсутність болю, 100 мм — нестерпний біль) через 3, 6, 12 і 24 год, частота виникнення ПОНБ оцінювалась за шкалою нудоти та блювання [8; 10], де 0 — відсутні нудота і/або блювання, 1 — нудота, 2 — позиви до блювання, 3 — блювота. «Нудота» була визначена як суб'єктивно неприємні відчуття, пов'язані з усвідомленням позиву до блювання, «позиви до блювання» — як вимучене, стрибкоподібне, ритмічне скорочення дихальних м'язів без вигнання шлункового вмісту і «блювота» — як насильницьке вигнання вмісту шлунка через ротову порожнину. Тяжка ПОНБ оцінювалась як сумарна частота показників 2 і 3 [8; 10].

Споживання інгаляційного анестетика севофлурану оцінювали шляхом зважування випарника до початку і після закінчення інгаляції препарату [11], а отриману в грамах різницю ділили на питому вагу севофлурану, а також за рівнянням P. Dion [12; 13].

Згідно з рівнянням P. Dion [12; 13], споживання анестетика розраховується за формулою:

$$\text{Споживання рідкого севофлурану (мл)} = P \times F \times T \times M \div 2412 \times d,$$

де P — концентрація анестетика на випарнику в %;

F — FGF , л/хв;

T — час подавання заданої концентрації P , хв;

M — молекулярна маса севофлурану, г (200,055);
 d — питома вага для севофлурану, яка дорівнює 1,52 г/мл;
 2412 — коефіцієнт, похідний від газової константи Авогадро при 21 °С
 При підстановки значень M , d для севофлурану формула набуває такого вигляду:

$$\begin{aligned} & \text{Споживання рідкого севофлурану (мл)} = \\ & = P \times F \times T \times 200,055 \div (2412 \times 1,52) = P \times F \times T \div 18,326, \end{aligned}$$

або

$$0,05457 \times (P \times F \times T).$$

У переважній більшості випадків при змінах FGF та концентрації анестетика на виході розрахунок **споживання рідкого севофлурану** (мл) проводиться за формулою:

$$0,05457 ((P1 \times F1 \times T1) + (P2 \times F2 \times T2) \dots + (Pn \times Fn \times Tn)),$$

де Pn , Fn , Tn — показники концентрації севофлурану, потоку свіжої газової суміші (FGF) та тривалість використання даних показників під час анестезії.

Витрати на анестезію визначали за вартістю середніх доз севофлурану і витратних матеріалів, використаних під час анестезії, за цінами, зазначеними на сайті Міністерства охорони здоров'я України станом на 15 липня 2016 р. [14]. Так, 250 мл севофлурану коштує 4315,72 грн, додатково абсорбент вуглекислого газу — 1048,15 грн (на 100 год анестезії).

Усім пацієнтам проводився стандартний набір обстежень (загальний аналіз крові, сечі, коагулограма, біохімічний аналіз (рівень білірубину, сечовини, креатиніну, цукор крові, загальний білок тощо).

Статистичну обробку одержаних даних проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) з використанням параметричних і непараметричних методів.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед пацієнтів із синдромом тиреотоксикозу переважали жінки — 88,6 і 87,0 % відповідно у групі ЗА-С та К-С ($p > 0,05$). Також не відмічено статистично значущих відмінностей між групами за статтю, віком, масою, зростом, індексом маси тіла (табл. 1). Середня тривалість оперативного втручання становила $(63,6 \pm 3,4)$ та $(66,9 \pm 2,9)$ хв відповідно в групі ЗА-С та К-С ($p > 0,05$). Середня тривалість загальної анестезії (від часу інтубації до часу екстубації) — $(85,4 \pm 3,9)$ та $(88,3 \pm 3,6)$ хв відповідно в групах ЗА-С та К-С ($p > 0,05$) без достовірної різниці між групами ($p > 0,05$).

Основною причиною тиреотоксикозу у хворих був ДТЗ середнього або тяжкого ступеня тяжкості. Токсична аденома була показанням для тиреоїдектомії у 3 та 2 випадках відповідно в групах ЗА-С і К-С. Решта хворих — це пацієнти з БВЗ (рис. 1).

Нами відмічено, що інтраопераційне споживання фентанілу в групі ЗА-С становило $(60,4 \pm 4,3)$ нг/(кг·хв) і було достовірно ($p < 0,05$) меншим у порівнянні з групою К-С — $(79,1 \pm 4,2)$ нг/(кг·хв). Загальне споживання фентанілу протягом операції було достовірно ($p < 0,05$) нижчим у групі ЗА-С — $(283,4 \pm 12,4)$ мкг у порівнянні з групою К-С — $(376,9 \pm 12,9)$ мкг.

Таблиця 1
Розподіл хворих у підгрупах за віком, зростом, масою, індексом маси тіла ($M \pm m$)

Показники, які порівнюються	Група хворих	
	ЗА-С, n=44	К-С, n=46
Вік, роки	47,6±2,4	46,9±1,9
Маса тіла, кг	73,9±2,1	72,6±1,8
Зріст, см	165,1±1,4	166,1±1,0
Індекс маси тіла, кг/м ²	26,9±1,7	26,5±0,7

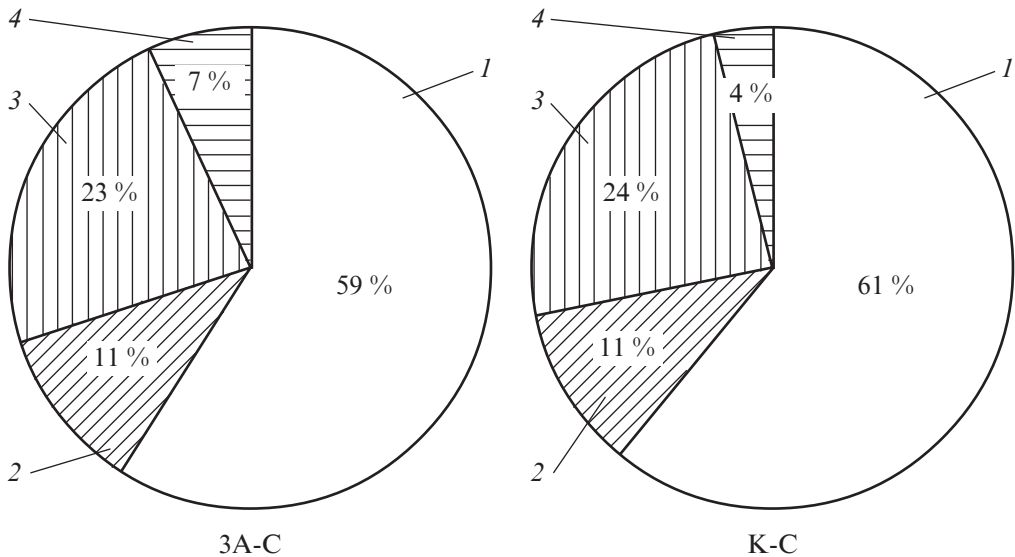


Рис. 1. Розподіл хворих у групах за основним діагнозом: 1 — ДТЗ, тиреотоксикоз середньої тяжкості, стадія медичної компенсації; 2 — ДТЗ, тяжкий тиреотоксикоз, стадія субкомпенсації; 3 — БВЗ, тиреотоксикоз середньої тяжкості, стадія медичної компенсації; 4 — токсична аденома

Таким чином, нами виявлено, що ЗММА у вигляді ББПШС на тлі базової анестезії севофлураном знижує потребу в споживанні опіоїдів, зокрема фентанілу інтраопераційно. Подібні результати були отримані в дослідженнях присвячених вивченню ефективності застосування ББПШС у тиреоїдній хірургії [3; 15]. Показано, що ББПШС 0,25 % бупівакаїном або 0,5 % ропівакаїном з додаванням або без додавання клоніпіду ефективна щодо зниження інтра- та післяопераційного болю і потреби в анальгетиках при тиреоїдектоміях, додавання клонідину до місцевого анестетика знижує частоту післяопераційного блювання. У роботі [16] було продемонстровано, що ББПШС достовірно знижує інтенсивність болю в ранньому післяопераційному періоді, однак не забезпечує оптимального полегшення болю в монотерапії. Застосовувати ББПШС можна як компонент мультимодальної аналгезії.

Нами було проведено порівняння застосування анальгетиків у післяопераційному періоді. Так, інтраопераційно НПЗП (50 мг в/в декскетопрофену) отримували всі хворі зі ЗММА і лише 36,9 % осіб у групі К-С (різниця достовірна ($p < 0,05$) згідно з критерієм Пірсона). Декскетопрофену трометамол (Сертофен) є стереохімічним ізомером кетопрофену і виявляє свою дію не тільки як інгібітор ЦОГ-1, 2, а й як ефективний депресор ноцицептивних рефлексів у спинному мозку, антиноцицептивний потенціал якого можна порівняти з опіатами [1]. Серед додаткових механізмів декскетопрофену (Сертофен) слід зазначити здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр завдяки високій ліпофільності та надавати центральну дію на рівні задніх стовпів спинного мозку (деполяризація нейронів, здатність селективно блокувати N-methyl-D-aspartate (NMDA) рецептори в спинному мозку, зокрема за допомогою інгібування утворення кінуренової кислоти — антагоніста NMDA), що свідчить про пряму і швидку дію на трансмісію болю.

Впровадження ББПШС мало суттєвий позитивний вплив на застосування наркотичних анальгетиків у післяопераційному періоді. Так, у групах 3A-C вдалося повністю відмовитися від застосування наркотичних анальгетиків у післяопераційному

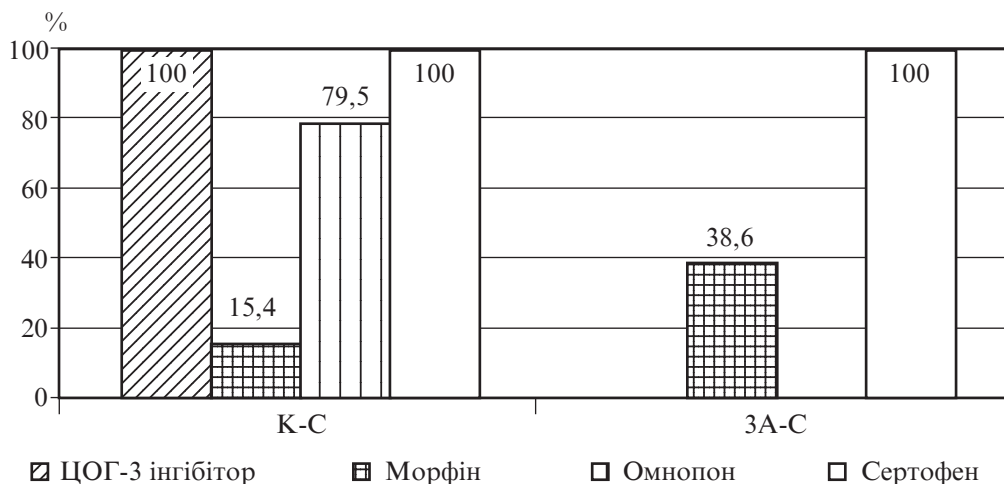


Рис. 2. Застосування аналгетиків у післяопераційному періоді (до 24 год після операції)

періоді, тимчасом як у групі К-С вони були застосовані для знеболювання протягом першої доби у 93,4 % хворих (достовірна різниця між групами ($p < 0,05$) за критерієм Пірсона) у вигляді в/м ін'єкції морфіну або омнопону. Також достовірно нижчим ($p < 0,05$) було споживання декскетопрофену протягом перших 24 год післяопераційного періоду у групі 3А-С — ($100,0 \pm 3,6$) мг у порівнянні з групою К-С, де воно сягало ($112,8 \pm 3,5$) мг. У групі К-С усі хворі отримували комбінацію ЦОГ-3 інгібіторів (Інфулган 1000 мг або метамізол натрію 1000 мг в/в) із декскетопрофеном, у групі 3А-С — тільки 38,6 %. Різниця статистично достовірна ($p < 0,01$) за критерієм χ^2 (Пірсона) та за точним критерієм Фішера (рис. 2).

Слабкий больовий синдром, згідно з оцінкою за ВАШ, через 3 год після закінчення операції був відмічений у групі 3А-С і становив ($16,7 \pm 1,5$) мм. Рівень ВАШ у групі К-С був достовірно ($p < 0,05$) вищим і сягав ($44,9 \pm 1,2$) мм. Через 6 год відмічено незначне збільшення рівня болю за ВАШ у групі 3А-С до ($20,4 \pm 1,0$) мм (слабкий біль) у порівнянні із попереднім вимірюванням (різниця статистично достовірна, $p < 0,05$), яке пов'язане із поступовим зниженням дії місцевого анестетика та збільшенням рухової активності хворих. У контрольній групі відмічене достовірне ($p < 0,05$) зниження болю за ВАШ через 6 год, але цей показник достовірно вищий, ніж у групі 3А-С (рис. 3). Проте у групі К-С на цей час вже було виконано знеболювання хворих — перше введення аналгетиків становило ($4,20 \pm 0,15$) год. На відміну від групи К-С, перше застосування аналгетиків у групі 3А-С дорівнювало ($7,60 \pm 0,23$) год, що майже вдвічі пізніше, ніж у контрольній. Наркотичні аналгетики не застосовувалися для знеболювання у групі 3А-С у зв'язку з незначною вираженістю болю (слабкий біль). Достовірна різниця ($p < 0,05$) за критерієм Уїлкоксона між групами 3А-С і К-С щодо ступеня вираженості болю зберігалася протягом перших 24 год (див. рис. 3), хоча біль через 24 год був констатований як слабкий в обох дослідних групах.

Таким чином, комплекс ЗММА із ББПШС, дексаметазоном і декскетопрофеном був більш ефективним, ніж традиційні методики багатокомпонентного знеболювання у контрольній групі наркотичними та ненаркотичними аналгетиками.

Зменшення застосування наркотичних аналгетиків у періопераційному періоді дало змогу поліпшити показники виникнення ПОНБ. Відмічено достовірно нижчу частоту розвитку ПОНБ у групі 3А-С — 27,3 % у порівнянні з групою К-С — 54,3 %.

У 72,7 % хворих групи ЗА-С не зареєстровано скарг на нудоту та/або блювання. У групі К-С цей показник становив 45,7 % (різниця достовірна за критерієм Пірсона).

Частота клінічно значущого ПОНБ сягала 11,3 та 26,0 % у групах ЗА-С і К-С відповідно (різниця статистично достовірна ($p < 0,05$) за критерієм Пірсона). Лише 45,7 % прооперованих групи ЗА-С і 51,2 % хворих групи К-С не скаржилися на ПОНБ (табл. 2).

Загальна сума балів за шкалою ПОНБ була достовірно ($p < 0,05$) нижчою у групі ЗА-С ($0,41 \pm 0,11$) у порівнянні з групою К-С ($0,92 \pm 0,12$) (див. табл. 2).

Ми вважаємо, що зниження частоти ПОНБ у групі ЗА-С зумовлено достовірно нижчим рівнем болю, який є одним із тригерів нудоти та блювання [9; 17], інтраопераційним зменшенням застосування опіоїдів та повною відмовою від їх використання у післяопераційному періоді, обов'язковим включенням в комплекс премедикації «на столі» дексаметазону та декскетопрофену, введення метоклопраміду наприкінці операції. Найбільшу частоту виникнення ПОНБ (54,3 %), у тому числі клінічно значущої ПОНБ (26,0 %) дає використання інгаляційної анестезії севофлураном без поєднання зі ЗММА, що спостерігалось в групі К-С.

Таким чином, ББПШС є запорукою більш ефективної антиеметичної схеми анестезіологічного менеджменту тиреоїдектомій у пацієнтів з синдромом тиреотоксикозу, а саме застосування поєднання із загальною анестезією та обов'язкове додавання дексаметазону перед індукцією та метоклопраміду наприкінці операції.

Нами також проведено порівняння споживання севофлурану між групами. Після обчислення показників анестезії, таких як FGF, концентрація севофлурану на випарнику, отримали за рівняннями Р. Діон споживання севофлурану за час анестезії (табл. 3). За рівняннями Р. Діон споживання анестетика становило ($8,33 \pm 0,34$) мл для групи ЗА-С і ($9,02 \pm 0,38$) мл для групи К-С (різниця між показниками достовірна ($p < 0,05$) за критерієм Уїлкоксона). Дані, отримані шляхом зважування випарника з севофлураном до та після анестезії, становили ($9,53 \pm 0,38$) та ($10,34 \pm 0,40$) мл для групи ЗА-С та К-С відповідно (різниця між показниками достовірна ($p < 0,05$) за критерієм Уїлкоксона).

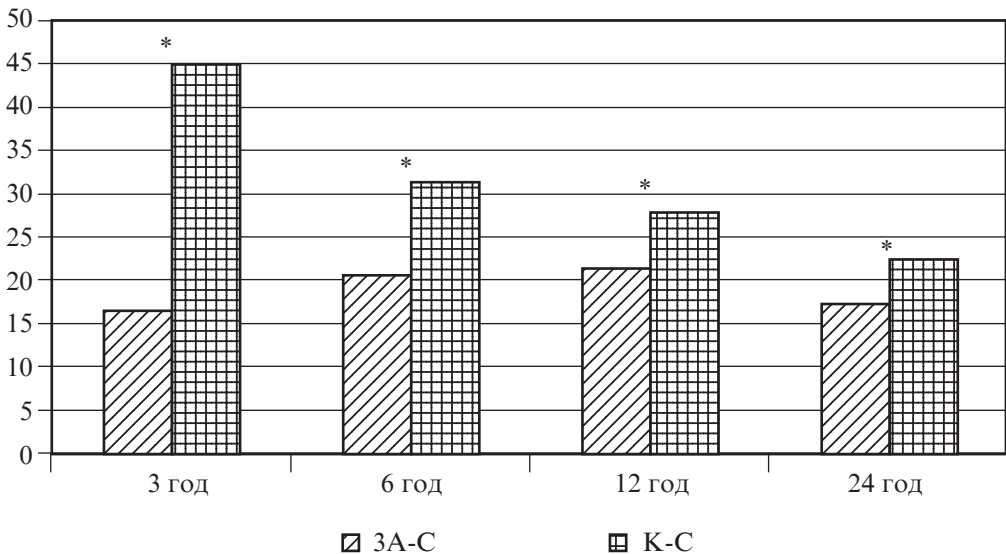


Рис. 3. Динаміка больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою у перші 24 год після операції: * — $p < 0,05$

**Частота післяопераційної нудоти та блювання
у періопераційному періоді (перші 6 год після операції)**

Ознаки шкали ПОНБ	ЗА-С, n=44	К-С, n=46	Статистично достовірні різниці між підгрупами, p<0,05
Відсутня нудота і/або блювання (0 балів), абс. (%)	32 (72,7)	21 (45,7)	p ₁₋₂ ^{#^}
Нудота (1 бал), абс. (%)	7 (15,9)	13 (28,3)	p ₁₋₂ ^{#^}
Позиви до блювання (2 бали), абс. (%)	2 (4,5)	6 (13,0)	ns
Блювання (3 бали), абс. (%)	3 (6,8 %)	6 (13,0)	ns
УСЬОГО ПОНБ, абс. (%)	12 (27,3)	25 (54,3)	p ₁₋₂ ^{#^}
Клінічно значуща ПОНБ, абс. (%)	5 (11,3)	12 (26,0)	p ₁₋₂ ^{#^}
Сума балів за шкалою ПОНБ, абс. (M±m)	0,41±0,11*	0,92±0,12*	p ₁₋₂ *

Примітка. Статистично достовірні різниці: * — за t-тестом Стьюдента; # — за критерієм χ^2 (Пірсона); ^ — за точним критерієм Фішера; ns (not significant) = відсутня статистична різниця між групами за критерієм χ^2 (Пірсона).

Таблиця 3

**Деякі показники споживання севофлурану
за рівняннями Віго і Р. Діон, M±m, мл за операцію**

Споживання севофлурану	ЗА-С (n=44)	К-С (n=36)	Статистично достовірні різниці між підгрупами p<0,05
Шляхом зважування випарника	9,53±0,38*	10,34±0,40*	p ₁₋₂ *
За рівнянням Р. Діон	8,33±0,34*	9,02±0,38*	p ₁₋₂ *

Примітка. * — статистично достовірні різниці за критерієм Уїлкоксона; ns (not significant) — відсутня статистична різниця між групами.

Між значеннями споживання севофлурану за рівнянням Р. Діон та даними при зважуванні існує сильний прямий кореляційний зв'язок за коефіцієнтом кореляції Спірмана (rs). Для групи ЗА-С коефіцієнт кореляції Спірмана rs=0,87, для К-С — rs=0,86.

Таким чином, обидва методи можуть бути використані для розрахунку споживання севофлурану під час операції. Кожен з них має свої переваги та недоліки. Так, метод зважування може бути застосований тільки при проспективних дослідженнях, має низку незручностей у використанні, бо потребує монтажу-демонтажу

випарника перед застосуванням та після кожної анестезії. Слід також враховувати помилку вагів, тому що випарник має вагу близько 6000 г і помилка в 1–2 г вже дає відхилення 1,52–3,04 мл при розрахунку, яка може сягати 15–30 %, враховуючи середнє споживання севофлурану.

Рівняння P. Dion дозволяє проводити не тільки проспективні дослідження, а й ретроспективні, порівнювати дані з архівними з наркозних карт. Проте рівняння P. Dion не бере до уваги специфічного поглинання і розподілу севофлурану у пацієнта, а скоріше дає змогу оцінити кількість інгаляційного агента, що поставляється під час анестезії [18–20]. Таким чином, сильний прямий кореляційний зв'язок між рівняннями (rs на рівні 0,86–0,87), відсутність достовірної різниці між розрахунковими показниками за обома методами, результатом зважування випарника та рівнянням P. Dion дають можливість використовувати будь-який із них для оцінки споживання анестетика.

Нами відмічено, що споживання севофлурану достовірно ($p < 0,05$) за критерієм Уїлкоксона нижче в групі ЗА-С, де застосовувалась методика мінімально-поточної анестезії при FGF=400 мл/хв, у порівнянні з групою К-С, де використовувався низький потік під час анестезії (500 мл/хв).

Достовірна різниця спостерігалася при розрахунках споживання севофлурану як при зважуванні випарника, так і за рівнянням P. Dion (див. табл. 3).

При розрахунку вартості севофлурану за операцію залежно від FGF відмічено, що найменші витрати були при використанні методики мінімально-поточної анестезії — у групі ЗА-С (табл. 4). Зі збільшенням FGF достовірно зростають витрати на анестезію. Фармакоекономічні переваги належать мінімально-поточної анестезії, яка була застосована в групі ЗА-С, витрати становили $(143,8 \pm 5,9)$ і $(164,5 \pm 6,6)$ грн для даних, отриманих за рівнянням P. Dion, та при зважуванні випарника відповідно. Ці показники за критерієм Уїлкоксона були достовірно ($p < 0,05$) нижчими, ніж у групі контролю К-С, де застосовувались методики інгаляційної анестезії низьким потоком (500 мл). З урахуванням собівартості абсорбенту інгаляційна анестезія найдорожча в групі К-С, її вартість становила $(169,7 \pm 6,7)$ і $(192,5 \pm 7,1)$ грн при розрахунку за рівнянням P. Dion та при зважуванні випарника відповідно. При застосуванні мінімального потоку в 400 мл у групі ЗА-С анестезії з урахуванням собівартості абсорбенту витрати дорівнювала $(157,8 \pm 6,1)$ грн за рівнянням P. Dion і $(178,5 \pm 6,9)$ грн — при зважуванні випарника та були достовірно ($p < 0,05$) за критерієм Уїлкоксона нижчими у порівнянні з групою К-С. Таким чином, нами відмічено, що достовірно менші витрати на анестезію отримані при використанні методики інгаляційної анестезії за мінімальним потоком, у нашому дослідженні — 400 мл/хв (табл. 4).

Висновки

1. При ББПШС із декскетопрофеном і дексаметазоном на тлі базової анестезії севофлураном у групі ЗА-С забезпечується інтраопераційна опіоїд-зберігаюча дія: достовірне ($p < 0,05$) зниження інтраопераційного споживання фентанілу; достовірно ($p < 0,05$) нижчі показники ВАШ протягом першої доби після операції у порівнянні із групою К-С.

2. За рахунок зменшення споживання опіоїдних анальгетиків у періопераційному періоді ББПШС виявляє антиеметичну дію. Показник у пацієнтів без ПОНБ — 72,7 %, у групі ЗА-С, у порівнянні з групою К-С, — 45,7 % (різниця статистично достовірна), частота виникнення клінічно значущої ПОНБ: група ЗА-С — 11,3 % у порівнянні з групою К-С — 26,0 % (різниця статистично достовірна).

3. У комплексі анестезіологічного менеджменту у пацієнтів з синдромом тиреотоксикозу, яким виконуються тиреоїдектомії, ЗММА у вигляді ББПШС 0,5 % розчином бупівакаїну із додаванням в/в дексаметазону 4–8 мг та в/в 50 мг декскетопрофену до початку загальної анестезії забезпечує високий рівень знеболювання у

**Витрати на анестезію севофлураном
в залежності від потоку свіжої газової суміші, грн, $M \pm m$**

Вартість анестезії	ЗА-С (n=44), FGF=400 мл/хв	К-СНП (n=46), FGF=500 мл/хв	Статистично достовір- на різниця між групами, $p < 0,05$
Севораном (зважування випарника), грн	164,5±6,6*	178,5±6,9*	P_{1-2}
Севораном (рів- няння Р. Dion), грн	143,8±5,9*	155,7±6,6*	P_{1-2}
З абсорбентом (зважування випаровувача), грн	178,5±6,9*	192,5±7,1*	P_{1-2}
З абсорбентом (рів- няння Dion), грн	157,8±6,1*	169,7±6,7*	P_{1-2}

Примітка. * — статистично достовірна різниця за критерієм Уїлкоксона ($p < 0,05$)

післяопераційному періоді, забезпечує опіоїд-зберігаючу дію у післяопераційному періоді — немає потреби в наркотичних аналгетиках; знижуються рівень післяопераційного болю, частота і вираженість ПОНБ, споживання НПВП; метод є простим для виконання в умовах щоденної клінічної практики.

4. Споживання севофлурану достовірно ($p < 0,05$) нижче при застосуванні методики мінімально-поточної анестезії при FGF-400 мл/хв, у порівнянні з групою контролю, де використовували низький потік під час анестезії (500 мл/хв).

5. Фармакоекономічні переваги отримані при використанні методики інгаляційної анестезії при мінімальному потоку, у нашому випадку — 400 мл/хв.

ЛІТЕРАТУРА

1. Тарасенко С. О. Анестезіологічний менеджмент тиреоїдектомій у пацієнтів з тиреотоксикозом: впровадження збалансованої (мультимодальної) аналгезії [Електронний ресурс] / С. О. Тарасенко // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія = Clin Endocrinol Endocrin Surg. – 2016. – № 2. – С. 42–56. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/kee_2016_2_8
2. Roger D. Superficial and deep cervical plexus block: Technical considerations / D. Roger, J. Elizabeth, R. Manuel // Journal of the American Association of Nurse Anesthetists. – 1995. – Vol. 63, N 3. – P. 235–243.
3. Randomized controlled trial on the efficacy of bilateral superficial cervical plexus block in thyroidectomy / V. S. Karthikeyan, S. C. Sistla, A. S. Badhe [et al.] // Pain Pract. – 2013. – Vol. 13, N 7. – P. 539–546.
4. Ultrasound guided bilateral cervical plexus block reduces postoperative opioid consumption following thyroid surgery / Y. Gurkan, Z. Tas, K. Toker, M. Solak // Journal of Clinical Monitoring and Computing. – 2015. – Vol. 29. – Is. 5. – P. 579–584.
5. Evaluation of the Analgesic Effect of Bilateral Superficial Cervical Plexus Block for Thyroid Surgery: A Comparison of Presurgical with Postsurgical Block / S. Kale, S. Aggarwal, V. Shastri, Chintamani // Indian Journal of Surgery. – 2015. – Vol. 77. – Suppl. 3. – P. 1196–1200.
6. Bilateral superficial cervical plexus block combined with general anesthesia administered in thyroid operations / M. L. Shih, Q. Y. Duh, C. B. Hsieh [et al.] // World Journal of Surgery. – 2010. – Vol. 34, N 10. – P. 2338–2343.

7. *Cervical Plexus Block* [Electronic resource] // NYSORA. – Access mode : <http://www.nysora.com/techniques/nerve-stimulator-and-surface-based-ra-techniques/upper-extremity/3345-cervical-plexus-block.html>.

8. *Анестезіологічний менеджмент тиреоїдектомій у пацієнтів з тиреотоксикозом: оптимізація опіоїд-зберігаючого та антиеметичного компонентів* / О. С. Ларін, С. М. Черенько, С. О. Тарасенко [та ін.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2016. – № 2. – С. 5–18.

9. *Гавриленко Г. В.* Совершенствование антиеметического компонента анестезии при операциях на щитовидной железе : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.20 / Г. В. Гавриленко. – Воронеж, 2012. – 17 с.

10. *Effects of μ -Opioid Receptor Gene Polymorphism on Postoperative Nausea and Vomiting in Patients Undergoing General Anesthesia with Remifentanyl: Double Blinded Randomized Trial* / S. H. Lee, J. D. Kim, S. A. Park [et al.] // *Korean Med Sci.* – 2015. – Vol. 30, N 5. – P. 651–657.

11. *Лісний І. І.* Екомонічні складові різних видів анестезії / І. І. Лісний, Х. А. Закальська, О. В. Стрепетова // *Хірургія України.* – 2016. – № 1. – С. 61–65.

12. *Дубров С. О.* Інгаляційна анестезія севофлураном при хірургії щитоподібної залози: низькопоточкова або мінімально-поточкова анестезія? / С. О. Дубров, С. О. Тарасенко, В. А. Мазніченко // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* – 2016. – № 3. – С. 38–48.

13. *Measurement of consumption of sevoflurane for short pediatric anesthetic procedures: Comparison between Dion's equation and Dragger algorithm* / P. M. Singh, A. Trikha, R. Sinha, A. Borle // *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology.* – 2013. – Vol. 29, N 4. – P. 516–520.

14. *Ресурс* оптово-відпускних цін на лікарські засоби [Електронний ресурс] . – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register_prices_drugs/ – Last access: 2016. – Title from the screen.

15. *Analgesic Efficacy of Ropivacaine With or Without Clonidine in Bilateral superficial Cervical Plexus Block in Thyroid Surgeries* / M. Nanthaprabu, S. Krishnakumar, M. Sendilmurukan, A. Heber // *Ann. Int. Med. Den. Res.* – 2016. – Vol. 2. – Is. 5. – P. 38–41.

16. *Prevention of Postoperative Pain After Thyroid Surgery: A Double-Blind Randomized Study of Bilateral Superficial Cervical Plexus Blocks* / N. Dieudonne, A. Gomola, P. Bonnichon, Y. M. Ozier // *Anesth Analg.* – 2001. – Vol. 92. – P. 1538–1542.

17. *Post-Operative Nausea and Vomiting (PONV) after Thyroid Surgery: A Prospective, Randomized Study Comparing Totally Intravenous Versus Inhalational Anesthetics* / A. Vari, S. Gazzanelli, G. Cavallaro [et al.] // *The American Surgeon.* – 2010. – Vol. 76, N 3. – P. 325–328.

18. *Lockwood G. G.* Measuring the costs of inhaled anaesthetics / G. G. Lockwood, D. C. White // *British Journal of Anaesthesia.* – 2001. – Vol. 87, N 4. – P. 559–563.

19. *The effects of fresh gas flow on the amount of sevoflurane vaporized during 1 minimum alveolar concentration anaesthesia for day surgery: a clinical study* / K. Ekbom, H. Assareh, R. E. Anderson, J. G. Jakobsson // *Acta anaesthesiologica Scandinavica.* – 2007. – Vol. 51. – P. 290–293.

20. *Biro P.* Calculation of volatile anaesthetics consumption from agent concentration and fresh gas flow / P. Biro // *Acta anaesthesiologica Scandinavica.* – 2014. – Vol. 58, N 8. – P. 968–972.

REFERENCES

1. Tarasenko S.O. *Anesteziologichnyy menedzhment tyreoyidektomiy u paciyentiv z tyreotoksikozom: vprovadzhennya zbalansovanoi (multymodalnoi) analgeziyi* [Anesthesiological management of thyroidectomy in patients with thyrotoxicosis: the introduction of a multimodal balanced analgesia]. *Klinichna endokrinologiya ta endokrinna khirurgiya. Clin Endocrinol Endocrin Surg.* Kyiv 2016; 2: 42-56. (in Ukrainian)

2. Roger D., Elizabeth J., Manuel R.. Superficial and deep cervical plexus block: Technical considerations. *Journal of the American Association of Nurse Anesthetists* June 1995; 63;3: 235-243. (in English)

3. Karthikeyan V.S. Sistla S.C., Badhe A.S., Mahalakshmy T., Rajkumar N., Ali S.M., Gopalakrishnan S. Randomized controlled trial on the efficacy of bilateral superficial cervical plexus block in thyroidectomy. *Pain Pract.* 2013, Sep; 13(7): 539-46. (in English)

4. Yavuz Gurkan, Zafer Tas, Kamil Toker, Mine Solak. Ultrasound guided bilateral cervical plexus block reduces postoperative opioid consumption following thyroid surgery. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* October 2015; 29, Issue 5: 579-584. (in English)

5. Suniti Kale, Shipra Aggarwal, Vineet Shastri, Chintamani. Evaluation of the Analgesic Effect of Bilateral Superficial Cervical Plexus Block for Thyroid Surgery: A Comparison of Presurgical with Postsurgical Block. *Indian Journal of Surgery* 2015; Dec.77 (Suppl 3): 1196-200. (in English)

6. Shih, M.L., Duh, Q.Y., Hsieh, C.B., Liu, Y.C., Lu, C.H., Wong, C.S., ... Yeh, C.C. Bilateral Superficial Cervical Plexus Block Combined with General Anesthesia Administered in Thyroid Operations. *World Journal of Surgery* 2010; 34 (10): 2338–2343. <http://doi.org/10.1007/s00268-010-0698-7>. (in English)

7. Cervical Plexus Block. www.NYSORA.com [Electronic resource]. Available at: <http://www.nysora.com/techniques/nerve-stimulator-and-surface-based-ra-techniques/upper-extremitya/3345-cervical-plexus-block.html> – Last access: 17.10.2016.

8. Larin O.S., Cherenko S.M., Tarasenko S.O., Dubrov S.O., Gorobeiko M.B., Kulish I.O. Anesthesiological management of thyroidectomy in patients with thyrotoxicosis: the optimization of opioid-sparing effect and antiemetic component. *Bil, zneboluyannya i intensyvna terapiya*. Kyiv 2016; 2: 5-18. (in Ukrainian)

9. Gavrylenko G.V. (2012) *Sovershenstvovanye antiemeticheskogo komponenta anestezyypry operacyyax na shhytovydnoj zheleze*. [Improving antiemetic anesthetic component in thyroid operations. Thesis]. p. 17. (in Russian)

10. Seung-Hyun Lee, Joo-Dong Kim, Sol-Ah Park, Chung-Sik Oh, Seong-Hyop Kim. Effects of m-Opioid Receptor Gene Polymorphism on Postoperative Nausea and Vomiting in Patients Undergoing General Anesthesia with Remifentanyl: Double Blinded Randomized Trial. *Korean Med Sci*. 2015; 30: 651-657. (in English)

11. Lisnyy I.I., Zakalska Kh.A., Stryepetova O.V. The economic components of different types of anesthesia. *Khirurgia Ukrainy*. Kyiv, 2016; 1: 103-108. (in Ukrainian)

12. Dubrov S.O., Tarasenko S.O., Maznichenko V.A. Inhalation anesthesia with sevoflurane during thyroid surgery: the low-flow or minimal-flow anesthesia? *Klinichna endokrinologia ta endokrinna khirurgia* Kyiv, 2016; 3: 38-48. (in Ukrainian)

13. Singh P.M., Trikha A., Sinha R., Borle A. Measurement of consumption of sevoflurane for short pediatric anesthetic procedures: Comparison between Dion's equation and Dragger algorithm. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology* 2013, 29(4): 516-520. doi: 10.4103/0970-9185.119160. (in English)

14. *Reyestr optovo-vidpusknykh tsin na likarski zasoby* [The register of wholesale prices for medicines] Available at: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register_prices_drugs/ – Last access: 10.10.2016. (in Ukrainian)

15. Nanthaprabu, Krishnakumar, Sendilmurukan, Anandan H. Analgesic Efficacy of Ropivacaine With or Without Clonidine in Bilateral superficial Cervical Plexus Block in Thyroid Surgeries. *Ann. Int. Med. Den. Res.*, 2016; 2(5): AN38-AN41. (in English)

16. Dieudonne Nathalie, Gomola Alexandra, Bonnichon Philippe, Ozier Yves M. Prevention of Postoperative Pain After Thyroid Surgery: A Double-Blind Randomized Study of Bilateral Superficial Cervical Plexus Blocks. *Anesth Analg*. 2001; 92: 1538-42. (in English)

17. Vari A., Gazzanelli S., Cavallaro G., De Toma G., Tarquini S., Guerra C., Stramaccioni E., Pietropaoli P. Post-Operative Nausea and Vomiting (PONV) after Thyroid Surgery: A Prospective, Randomized Study Comparing Totally Intravenous Versus Inhalational Anesthetics. *The American Surgeon* 2010 Mar; 76(3): 325-8. (in English)

18. Lockwood G.G., White D.C. Measuring the costs of inhaled anaesthetics. *British Journal of Anaesthesia* 2001; 87(4): 559-563 (in English)

19. Ekbohm K., Assareh H., Anderson R.E., Jakobsson J.G. The effects of fresh gas flow on the amount of sevoflurane vaporized during 1 minimum alveolar concentration anaesthesia for day surgery: a clinical study. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2007; 51: 290-3.

20. Biro P. Calculation of volatile anaesthetics consumption from agent concentration and fresh gas flow. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2014; 58(8): 968-972. DOI: 10.1111/aas.12374.

Надійшла 7.10.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. О. О. Тарабрін

Проблеми анестезіології та інтенсивної терапії

Problems of Anesthesiology and Intensive Care

UDC 616-005.414.00.00

Christian P. Werner

BRAIN PROTECTION STRATEGIES AND CONTROVERSIES

Mainz, Germany

УДК 616-005.414.00.00

Кристиан П. Вернер

СТРАТЕГИИ И ОБСУЖДЕНИЯ МОЗГОВОЙ ПРОТЕКЦИИ

Актуальность. Окислительный стресс — главный фактор в повреждении мозга, который инициирует события, приводящие к затяжной нейрональной дисфункции и ремоделированию. Важно отметить, что антиоксиданты могут защитить мозг от окислительного повреждения, модулируя его способность справляться с синаптической дисфункцией и когнитивными нарушениями. Но мы также должны рассмотреть другие способы защиты ткани головного мозга от последствий внутричерепных опухолей, ишемии головного мозга или черепно-мозговой травмы.

Методы. Аномалии церебрального кровотока (например, у пациентов с вазоспазмом после субарахноидального кровоизлияния или внутричерепной гипертензии) требуют индивидуализированного подхода в управлении церебральным перфузионным давлением (ЦПД). В настоящее время выделяют две различные стратегии управления ЦПД, и обе они являются попыткой сохранить перфузию головного мозга на адекватном уровне, чтобы покрывать мозговые метаболические потребности. Эти тактики различаются по отношению к уровню ЦПД, и их целесообразность проявляется в зависимости от индивидуально-го статуса ЦПД, ауторегуляции и состояния гематоэнцефалического барьера.

Выводы. Большое количество периоперационных патофизиологических событий у пациентов, готовящихся к плановому лечению аневризмы головного мозга, требует поддержания гомеостаза путем нормотензии, нормоволемии, нормоксии, нормокапнии, нормотермии и нормогликемии. Кроме того, допустимо использование орально нимодипина. Существует достаточно доказательств, что использование магния, статинов, эритропоэтинов, стероидов, трипл-Н и интраоперационной гипотермии не эффективно.

Ключевые слова: повреждение мозга, церебральное перфузионное давление, саморегуляция, аневризма.

UDC 616-005.414.00.00

Christian P. Werner

BRAIN PROTECTION STRATEGIES AND CONTROVERSIES

Relevant. Oxidative stress is the principal factor in brain injury that initiates the events that result in protracted neuronal dysfunction and remodeling. Importantly, antioxidants can protect the brain against oxidative damage and modulate the capacity of the brain to cope with synaptic dysfunction and cognitive impairment. But also we need to review other ways to protect brain tissue after intracranial tumors, cerebral ischemia, or traumatic brain injury.

Methods. Cerebral blood flow abnormalities (e. g. in patients with vasospasm following subarachnoid hemorrhage or intracranial hypertension) require individualized approaches in managing CPP: Currently, two different CPP management strategies (philosophies) attempt to maintain cerebral perfusion at a level adequate to fuel the cerebral metabolic needs. Although both of these concepts

differ with respect to the level of CPP either of them may be appropriate depending of the individual status of CBF autoregulation and the blood-brain-barrier.

Conclusions. The plethora of perioperative pathophysiological events in patients scheduled for intracranial aneurysm surgery requires a holistic medical approach: It is essential to maintain homeostasis by controlling for normotension, normovolemia, normoxia, normocapnia, normothermia and normoglycemia. Additionally, the use of oral nimodipine is indicated. There is inadequate evidence for the treatment with magnesium and statins. Erythropoietin, steroids, triple-H and intraoperative hypothermia are not indicated.

Key words: brain injury, CPP, autoregulation, aneurism.

Introduction

Patients scheduled for intracranial aneurysm clipping may present with the following clinical constellations:

- a) intact aneurysm with or without space occupying effect.
- b) ruptured aneurysm with or without cerebral vasospasm, impaired autoregulation, and/or intracranial hypertension. Thus, the perioperative anesthetic and brain protective approach is similar to concepts established for patients with intracranial tumors, cerebral ischemia, or traumatic brain injury.

Management of cerebral perfusion pressure (CPP)

Cerebral blood flow abnormalities (e. g. in patients with vasospasm following subarachnoid hemorrhage or intracranial hypertension) require individualized approaches in managing CPP: Currently, two different CPP management strategies (philosophies) attempt to maintain cerebral perfusion at a level adequate to fuel the cerebral metabolic needs. Although both of these concepts differ with respect to the level of CPP either of them may be appropriate depending of the individual status of CBF autoregulation and the blood-brain-barrier.

1) Cascade of cerebral vasodilation and vasoconstriction (“Rosner concept”, “Edinburgh concept”) [1]: Studies in patients with severe head injury have shown that hypotension and low CPP are important factors in the generation of secondary insults. For example, the incidence, severity, and duration of arterial hypotension or $CPP < 80$ mmHg significantly increased morbidity and mortality in these patients. The CPP approach requires intact cerebrovascular autoregulation in order to induce autoregulatory vasoconstriction for ICP control (i. e. as autoregulation is intact, elevations in CPP will produce autoregulatory vasoconstriction to maintain CBF normal while reducing intracranial blood volume and thus ICP; “Rosner concept”). This concept also applies to patients with a shift of the autoregulatory curve towards higher pressures (i. e. with “normal” CPP these patients present pressure-passive perfusion while elevations in CPP return their pressure-flow-relationship into the autoregulatory range; “Edinburgh concept”). These considerations are consistent with data in head injured patients showing fewer events with critical intracranial hypertension (plateau waves) as long a CPP was maintained with the range of 75–95 mmHg. However, target CPP values > 70 mmHg is associated with an increased risk for ARDS (at least in patients with traumatic brain injury) [2].

2) Treatment of posttraumatic brain edema formation (“Lund concept”): This approach assumes defective blood-brain barrier and cerebrovascular autoregulation. As a consequence the Lund concept targets at low precapillary hydrostatic pressures and cerebral venous constriction to reduce edema formation and elevated cerebral blood volume by infusion of a) dihydroergotamine (DHE), b) the alpha-2-agonist clonidine and the beta-1-antagonist metoprolol [3] c) normalization of colloid osmotic pressure (plasma albumin concentration > 40 g/l). Although there may be subgroups of patients that benefit from a reduction in precapillary hydrostatic pressure along with cerebral venous constriction there are currently no convincing data that support improved outcome with the “Lund concept”. However, target CPP values < 50 mmHg are associated with an increased risk for cerebral ischemia and certainly inacceptable in patients with vasospasm,

Based on this analysts it 15 currently believed that stabilization of CPP within the range of 50–70 mmHg by means of sedation, osmодиuretics, normovolemia, and vasopressors will improve neurologic outcome in patients with ischemic challenges.

Anesthetics

Volatile anesthetics

Isoflurane, sevoflurane and desflurane produce maximum cerebral metabolic suppression in parallel at concentrations >2 MAC end-tidal. This effect suggests that volatile anesthetics may correct for the imbalance between oxygen supply and demand during focal cerebral ischemia. Animal studies with focal or incomplete hemispheric ischemia have shown that isoflurane, sevoflurane, and desflurane may decrease infarct size and improve neurologic outcome when given prior to the ischemic challenge. These experimental data are consistent with studies in sevoflurane anesthetized patients undergoing carotid endarterectomy showing increased tolerance to lower levels of cerebral blood flow with preserved neuronal function during carotid cross clamping when compared to halothane, or enflurane. In contrast, volatile anesthetics have no neuroprotective properties in the setting of global cerebral ischemia and when given after the insult. Sevoflurane induces minimal cerebral vasodilation when compared to isoflurane or desflurane which relates to the favourable effects of sevoflurane on ICP. In turn, sevoflurane but not isoflurane or desflurane is suitable in neurosurgical patients without exhausted intracranial elastance. Additionally, sevoflurane promoted neuroregenerative pathways by virtue of increased neuronal stem cell proliferation [4; 5]. This indicates that more modern anesthetic agents may well differ from historical drugs in their brain protective potential.

Hypnotics

Studies in laboratory animals have shown that barbiturates as well as propofol reduce infarct size and improve neurologic outcome following focal or incomplete global cerebral ischemia as long as physiological variables were controlled during the experiments. In contrast, etomidate worsens neurologic outcome. While experimental data support the preventive neuroprotective effects of hypnotic agents, there is no clinical evidence to support the convincing positive data. For example, infusion of thiopental (total dose during ECC: 39.5 ± 8.4 mg/kg iv) in patients undergoing cardiac surgery with normothermic cardiopulmonary bypass insignificantly reduced postoperative neuropsychological deficits Likewise, barbiturates infused to comatose patients within the first hour following cardiopulmonary resuscitation were ineffective to reduce mortality as well as neurological deficits in survivors compared to standard ICU treatment [6]. Barbiturates may also be beneficial in patients with severe head injury and refractory intracranial hypertension. This conclusion is related to a series of clinical studies where infusion of barbiturates was effective in reducing intracranial pressure and likely the mortality rate following brain trauma as long as systemic hemodynamic stability was maintained. Propofol was suggested as an alternative to barbiturates in patients undergoing cardiac surgery or for sedation following head injury due to a favorable context-sensitive half-time [7]. While propofol did not reduce neuropsychological deficits following cardiac valve surgery compared to sufentanil anesthetized patients it turned out to be more effective in treating elevated ICP with a similar neurologic outcome following head injury when compared to an opioid-based sedative regimen.

Anesthetics and cerebral perfusion pressure

CPP is determined by the difference between mean arterial blood pressure (MAP) and intracranial pressure (ICP) [8]. Therefore, interpretation of anesthetic effects on CPP require characterization of their effects on both, MAP and ICP. In general anesthetic agents (barbiturates, propofol, benzodiazepines, opioids, dexmedetomidine, sevoflurane, desflurane and iso-

flurane) all decrease MAP in a dose dependent fashion. Likewise, their potential to decrease systemic hemodynamics is related to the speed of application and the pre-existing volume status of the patient. The only drug that augments systemic hemodynamics is ketamine. In contrast, barbiturates and propofol decrease ICP. Benzodiazepines, ketamine, dexmedetomidine and sevoflurane (< 1 MAC) have little to know impact on ICP. Due to their potent vasodilatory stimulation desflurane, isoflurane and nitrous oxide increase ICP secondary to increases in cerebral blood volume [10]. Therefore and in balance of the effects on MAP and ICP barbiturates and propofol may increase CPP if the administration is not associated with the decrease in MAP. While benzodiazepines and narcotic agents have little to know effect on CPP because of their net zero effects on MAP and ICP, ketamine increases cerebral perfusion pressure. Dexmedetomidine, desflurane and isoflurane decrease CPP because they either decrease MAP or do both decrease MAP and increase ICP.

Triple-H therapy

The combination of induced hypertension, hypervolemia, and hemodilution (triple—H therapy) is a popular concept to prevent or treat cerebral vasospasm after aneurysmatic subarachnoid hemorrhage. Yet, the beneficial effects of triple-H therapy in these patients have never been confirmed in adequate investigations despite improved cerebral perfusion. [11] This is related to substantial side effects of triple-H including pulmonary edema, myocardial ischemia, hyponatremia, renal failure, indwelling catheter-related complications, cerebral hemorrhage, and brain edema along with triple-H.

Osmodiuretics

Mannitol is an osmotic diuretic agent which decreases ICP, increases CPP, and improves CBF in laboratory animals and humans. These effects are related to plasma expansion with consecutive reduction in hematocrit, plasma viscosity, and cerebral blood volume as well as mobilization of extracellular fluids along the osmotic gradient. Treatment of intracranial hypertension using mannitol in concentrations of 0.25 — 1 g — kg (maximum: 4 g / kg > die) is more effective than the infusion of barbiturates. Likewise, bolus administration rather than continuous or prophylactic infusion as part of a rigid algorithm is recommended to control ICP. Since acute tubular necrosis may occur in response to rapid changes in the osmotic gradient plasma osmolarity must be monitored and should not exceed 320 mosmol/l. Any concern with respect to rebound-effects of mannitol (i. e. accumulation of mannitol within the extracellular space) appear to be relevant only with a defective blood-brain-barrier or duration of treatment > 4 days. Nevertheless, mannitol can be used beyond these end-points as long as critical elevations of ICP remain osmo-sensitive. As an alternative, hypertonic saline (7.5 %) may be used to control ICP. In patients with multiple injuries hypertonic saline used as “small volume resuscitation” increases arterial blood pressure in parallel to decreases in ICP. Recent clinical investigations indicate superiority of hypertonic saline over mannitol in terms of decreases in ICP and duration of effect.

Plasma glucose concentration

Studies in laboratory animals and humans have shown that hyperglycemia, as well as hypoglycemia are associated with worsened outcome following cerebrovascular events or neurotrauma, The mechanisms by which normoglycemia may protect neuronal tissue include decreases in intracellular lactic acidosis along with decreases in membrane permeability and reduced edema of endothelial cells, neuroglia, and neurons. As a consequence and in a pragmatic approach avoiding hypoglycemia when infusing insulin, plasma glucose concentrations should be assayed every 2 hours and maintained within the range of 110–140 mg/dl.

Ca²⁺- channel blocker

The proposed mechanisms of neuronal protection by Ca²⁺-channel blockers include cerebral vasodilation, prevention of vasospasm, reduced Ca²⁺-influx and modulation of

free fatty acid metabolism. Unfortunately, the results in animal models are rather contradictory. While several studies found decreases in neuronal injury and improved outcome following focal ischemia, others have failed to produce protection with Ca²⁺-channel blockers. Clinical trials have tested the neuroprotective effects of the L-type Ca²⁺-channel blocker nimodipine in patients with acute ischemic stroke and aneurysmatic or traumatic subarachnoid hemorrhage. According to a meta-analysis of 9 placebo-controlled trials with a total of 3700 patients with acute stroke oral administration of nimodipine appears to be associated with a favorable outcome as long as the treatment commences within the first 12 hours following the onset of the symptoms. However, Ca²⁺-channel blockers may induce arterial hypotension below the individual ischemic threshold of the patients and any relevant decrease in arterial blood pressure will reverse any potentially neuroprotective effects of the intended treatment. This may be consistent with the most recent analyses by the Cochrane Foundation who was unable to identify any beneficial effect of nimodipine in patients with ischemic stroke or traumatic hemorrhage. However, oral nimodipine may reduce the risk for poor outcome by 5.1 % in patients with subarachnoid hemorrhage.

Magnesium

The potential neuroprotective mechanisms of magnesium include reduction of the pre-synaptic glutamate release, blockade of NMDA-receptors, improvement of mitochondrial calcium buffering, blockade of calcium entry via voltage-gated channels and relaxation of smooth muscles, which might be beneficial in patients with vasospasm after SAH. An investigation in 110 patients suffering from aneurysmatic subarachnoid hemorrhage tested the potential of magnesium sulphate infusion to prevent secondary ischemic events. There was an overall lower incidence of delayed cerebral vasospasm plus less delayed ischemic infarction in those patients developing vasospasm. Monitoring of constant serum magnesium concentrations between 2.0 and 2.5 mmol/L was unique in this protocol and allows for the conclusion that this regimen is safe provided that neuro intensive care is continuously available.

Erythropoietin

Cerebral erythropoietin is produced in the hippocampus, internal capsule, the cortex, endothelial cells, and astrocytes and its receptors are expressed by neurons, microglia, astrocytes and cerebral endothelial cells. Hypoxia and ischaemia have been recognized as important driving forces of erythropoietin expression in the brain, suggesting that erythropoietin is part of a self-regulating physiological protection mechanism to prevent neuronal injury. Systemic application of the growth factor erythropoietin stimulates neurogenesis, neuronal differentiation, and activates brain neurotrophic, anti-apoptotic, antioxidant, and anti-inflammatory signaling. These multiple protective approaches were confirmed in animal models of focal and global cerebral infarction and of traumatic brain injury. A single center study has investigated 80 patients with aneurysmatic subarachnoid haemorrhage. In these patients 90,000 IU of erythropoietin seemed to decrease the severity of vasospasm and shortening of impaired autoregulation along with a reduction of delayed cerebral ischemia.

Statins

Statins (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase inhibitors) are indicated in patients suffering from hypercholesterolemia as they reduce morbidity and mortality from adverse cardiac events, stroke, and peripheral vascular disease. However, statins promote other effects that are independent of changes in serum cholesterol. These “pleiotropic” effects include attenuation of vascular inflammation, improved endothelial cell function, stabilization of atherosclerotic plaque, decreased vascular smooth muscle cell migration and proliferation, and inhibition of platelet aggregation. Meta-anal-

yses investigating the efficacy of statin treatment in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage reported conflicting results. One systematic review including 3 randomized, placebo-controlled trials revealed a reduced incidence of vasospasm, delayed cerebral ischemia, and mortality in statin-treated patients but was criticized for its methodology. The latest meta-analysis including 4 trials did not lend statistically significant support to the finding of a beneficial effect of statins in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. The conflict of these two systematic reviews may relate to differences in the philosophy of the analyses: the authors should not test for the null hypothesis at the 5 % level rather than address the size of treatment and direction of effect as well as the precision of estimate (width of CI). Because of the above differences in approach of interpretation, both trials may be “close to the truth”. As a consequence, the use of statins in treating vasospasm and delayed ischemic neurological deficits as the only target cannot be recommended at this time.

Glucocorticoids

The proposed mechanisms by which glucocorticoids reduce neuronal injury include increased order of lipid bilayers, free radical scavenging, and prevention of free fatty acid-accumulation by inhibition of lipidperoxidation. Studies in patients with acute stroke or following cardiac arrest could not demonstrate a significant reduction in infarct size or improvement in neurologic outcome with the infusion of glucocorticoids (e. g. dexamethasone or methylprednisolon) despite some positive effects in experimental preparations. Likewise, controlled clinical trials were unable to detect improved outcome in patients with head injury receiving either dexamethasone or methylprednisolone. Three subarachnoid hemorrhage trials with 256 randomised patients were analyzed by the Cochrane Collaboration. There were major differences in study populations and drugs, as well as methodological quality. Patients were treated with hydrocortisone or fludrocortisone acetate but the overall low number of patients and the wide confidence intervals did not clarify the balance between beneficial or adverse effects of corticosteroids in patients with SAH.

Hypothermia

Interest in thermal interventions is related to the characteristic cerebral effects of moderate (29–32 °C) and mild hypothermia (33–36 °C) since observations in laboratory animals and humans have shown neuronal protection. Small reductions in brain temperature during increased ICP and cerebral ischemia. Hypothermic protection is related to suppression of major biochemical processes such as decreases in cerebral metabolism, reduction of excitatory neurotransmitter release, and inhibition of accumulation of lipid peroxidation products and free radical generation. Other studies indicate that small changes in temperature economize CBF and prevent postischemic hyper- and hypoperfusion and formation of brain edema. Unfortunately, a randomized controlled trial on intraoperative hypothermia during surgical clipping of intracranial aneurysms was unable to demonstrate differences in neurologic outcome. Thus, therapeutic cooling is not justified in these patients

Conclusion

The plethora of perioperative pathophysiological events in patients scheduled for intracranial aneurysm surgery requires a holistic medical approach. It is essential to maintain homeostasis by controlling for normotension, normovolemia, normoxia, normocapnia, normothermia and normoglycemia. Additionally, the use of oral nimodipine is indicated, There is inadequate evidence for the treatment with magnesium and statins. Erythropoietin, steroids, triple-H and intraoperative hypothermia are not indicated.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Jobsis F.* Non-invasive infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters / *F. Jobsis* // *Science*. – 1977. – Vol. 198. – P. 1264–1267.

2. Gersten A. Probing brain oxygenation with near infrared spectroscopy / A. Gersten // *NeuroQuantology*. – 2009. – Vol. 7, N 2. – P. 258–266.
3. Dylst D. Monitoring of absolute cerebral oxygen saturation during craniotomy for acute intracerebral bleeding / D. Dylst // *Eur. J. Anaesthesiol*. – 2009. – Vol. 26, suppl. 45. – P. 5–6.
4. Cutini S. Functional near infrared optical imaging in cognitive neuroscience: an introductory review / S. Cutini, S. Basso Moro, S. Bisconti // *J. Near Infrared Spectrosc*. – 2012. – Vol. 20. – P. 75–92.
5. Highton D. Noninvasive cerebral oximetry: is there light at the end of the tunnel? / D. Highton // *Curr. Opin. Anaesthesiol*. – 2010. – Vol. 3, N 5. – P. 576–581.
6. Takahashi T. Influence of skin blood flow on near-infrared spectroscopy signals measured on the forehead during a verbal fluency task / T. Takahashi, Y. Takikawa // *NeuroImage*. – 2011. – Vol. 57. – P. 991–1002.
7. *The physiological origin of task-evoked systemic artefacts in functional near infrared spectroscopy* / E. Kirilina, A. Jelzow, A. Heine [et al.] // *NeuroImage*. – 2012. – Vol. 61, N 1. – P. 70–81.
8. *Frontiers in optical imaging of cerebral blood flow and metabolism* / A. Devor, V. Srinivasan [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab*. – 2012. – Vol. 32. – P. 1259–1276.
9. Elwell C. Making light work: illuminating the future of biomedical optics / C. Elwell, C. Cooper // *Philos. Transact. R. Soc. A*. – 2011. – Vol. 369. – P. 4358–4379.
10. *A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology* / F. Scholkmann, S. Kleiser, J. Mata Pavia [et al.] // *NeuroImage*. – 2013. – Vol. 15, N 85, pt. 1. – P. 6–27.
11. Gagnon L. Short separation channel location impacts the performance of short channel regression in NIRS / L. Gagnon, R. Cooper // *NeuroImage*. – 2012. – Vol. 59. – P. 2518–2528.

REFERENCES

1. Jobsis F. Non-invasive infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 1977; 198: 1264-1267.
2. Gersten A. Probing brain oxygenation with near infrared spectroscopy. *NeuroQuantology* 2009; 2: 258-266.
3. Dylst D. Monitoring of absolute cerebral oxygen saturation during craniotomy for acute intracerebral bleeding. *Eur. J. Anaesthesiol* 2009; 26: 5-6.
4. Cutini S. Functional near infrared optical imaging in cognitive neuroscience: an introductory review. *J. Near Infrared Spectrosc* 2012; 20: 75-92.
5. Highton D. Noninvasive cerebral oximetry: is there light at the end of the tunnel. *Curr. Opin. Anaesthesiol* 2010; 5: 576-581.
6. Takahashi T. Influence of skin blood flow on near-infrared spectroscopy signals measured on the forehead during a verbal fluency task. *NeuroImage* 2011; 57: 991-1002.
7. Kirilina E. The physiological origin of task-evoked systemic artefacts in functional near infrared spectroscopy. *NeuroImage* 2012; . 61: 70-81.
8. Cooper R. Frontiers in optical imaging of cerebral blood flow and metabolism. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 2012; 32: 1259-1276.
9. Elwell C. Making light work: illuminating the future of biomedical optics. *Philos. Transact. R. Soc. A* 2011; 369: 4358-4379.
10. Huppert T. A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. *NeuroImage*. 2013; 85: 6-27.
11. Gagnon L. Short separation channel location impacts the performance of short channel regression in NIRS. *NeuroImage* 2012; 59: 2518-2528.

Надійшла 7.10.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. О. О. Тарабрін

АНЕСТЕЗИОЛОГІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОПЕРАЦІЙ У ХВОРИХ З ДЕЯКИМИ ШКІРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

²Харківський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер, Харків, Україна,

³Міська клінічна лікарня № 11, Одеса, Україна

УДК 616.5003.8-06:617.5-089.5-035

А. С. Владыка, Л. В. Рощенко, В. М. Воронцов, К. О. Подоппелов

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ С НЕКОТОРЫМИ КОЖНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Цель работы — повышение безопасности оперативного вмешательства у пациентов трех групп: 1) страдающих некоторыми кожными заболеваниями с осложнениями, угрожающими жизни; 2) с угрожающими жизни системными заболеваниями с кожными проявлениями; 3) с заболеваниями кожи, возникающими во время тяжелых системных заболеваний.

Материалы и методы. На основании данных литературы и собственного клинического опыта дана характеристика некоторых дерматозов, наличие которых может влиять на методику анестезиологического обеспечения в случае необходимости хирургического вмешательства.

Результаты. Созданы таблицы, которые содержат сведения о патологических изменениях, влияющих на выбор анестезии, и представлены особенности анестезии при необходимости хирургического вмешательства у рассматриваемой категории больных.

Выводы. В современной анестезиологии выбор методов анестезии является ключевым моментом и во многом зависит от характера оперативного вмешательства и состояния пациента. Некоторые дерматозы могут существенно влиять на состояние больного, вызывая как выраженные местные поражения, так и общие тяжелые проявления, которые тоже влияют на выбор метода анестезии. Клинический опыт авторов и данные литературы подтверждают необходимость у больных с некоторыми кожными заболеваниями и кожными проявлениями тяжелых системных заболеваний в случае операции особенно тщательно проводить сбор анамнеза, обследование и консультации с привлечением необходимых специалистов для предупреждения осложнений в процессе анестезии, операции и в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: кожные заболевания, выбор методов анестезии.

UDC 616.5003.8-06:617.5-089.5-035

A. S. Vladyka, L. V. Roshchenyuk, V. M. Vorontsov, K. O. Podoplelov

ANESTHETIC MANAGEMENT OF OPERATIONS PATIENTS WITH SOME SKIN DISEASES

Aim. Improved security operative intervention in patients of three groups: 1) suffering from certain skin diseases with complications, life-threatening; 2) with life threatening diseases with skin manifestations; 3) skin diseases that occur during heavy systemic diseases.

Materials and methods. On the basis of information literature and our own clinical experience, the characteristic of some dermatoses, which may interfere with the technique of anesthesia if necessary surgeon intervention.

Results. Created tables, which contains information about the pathological changes influencing the choice of anesthesia, and the peculiarities of anesthesia during the need for surgery in this category of patients.

Conclusions. In modern anesthesiology choice of anesthesia methods it is crucial, and largely depends on the nature of the surgery and the patient's condition. Some dermatoses can significantly affect the condition of the patient, causing a marked local lesions and general severe manifestations, which also affect the choice of anesthetic technique. The clinical experience of the authors and literature data confirm the need for patients with some skin diseases and cutaneous manifestations of severe systemic disease in the case of operations carried out carefully history taking, examination and consultation with the necessary expertise for the prevention of complications during anesthesia, surgery and in the postoperative period.

Key words: skin diseases, choice of methods of anesthesia.

У сучасній анестезіології вибір методу анестезії залежить від характеру оперативного втручання і стану хворого. Деякі дерматози можуть істотно впливати на стан хворого, викликаючи як виражені місцеві ураження, так і загальні тяжкі прояви, які теж впливають на вибір методу анестезії. Ця проблема частково розглядається в деяких, переважно зарубіжних, виданнях [1; 6; 7]. Ми також неодноразово торкалися цих питань у своїх публікаціях [2–5].

Сучасний етап розвитку клінічної медицини потребує впровадження в повсякденну діяльність лікаря, у тому числі анестезіолога, певних міжнародних стандартів — нормативних документів, що визначають перелік правил, норм і вимог щодо надання якісної медичної допомоги і є своєрідною відповідністю індикатора або критерію оцінки з малим ступенем вільності [8]. Проте у хворих з деякими дерматозами можуть спостерігатися нестандартні ситуації, з якими можна впоратися, лише маючи знання про перебіг шкірних захворювань і про можливі ускладнення, що виникають при розвитку хвороби.

Мета цієї статті — привернути увагу до необхідності корекції стандартів анестезіологічного забезпечення оперативних втручань залежно від змін у стані хворого, викликаних супровідними дерматозами. Слід зазначити, що тут термін «дерматози» застосований як збірне поняття, що включає три групи захворювань. Розглянемо особливості анестезії у кожній з цих груп.

Перша група — це пацієнти із захворюваннями шкіри з ускладненнями, що загрожують життю (табл. 1).

Друга група — хворі із загрозливими для життя системними захворюваннями з шкірними проявами (табл. 2).

Третя група — хворі із захворюваннями шкіри, які виникають під час тяжких системних захворювань (табл. 3).

Висновки

У сучасній анестезіології вибір методів анестезії є ключовим моментом і багато в чому залежить від характеру оперативного втручання, стану пацієнта. Деякі дерматози можуть істотно впливати на стан хворого, викликаючи як виражені місцеві ураження, так і загальні тяжкі прояви, які теж впливають на вибір методу анестезії. Клінічний досвід авторів і дані літератури підтверджують необхідність у хворих з деякими шкірними захворюваннями і шкірними проявами тяжких системних захворювань у разі операції особливо ретельно проводити збір анамнезу, обстеження та консультації із залученням необхідних спеціалістів для запобігання ускладненням у процесі анестезії, операції та в післяопераційному періоді.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Эйткенхенд А. Р.* Руководство по анестезиологии / А. Р. Эйткенхенд, Г. Смит. – М. : Медицина, 1999. – Т. 1. – 448 с. ; Т. 2. – 552 с.
2. *Владыка А. С.* Анестезия при редких сопутствующих кожных заболеваниях / А. С. Владыка, П. П. Рыжко, В. М. Воронцов // Біль, знеболення і інтенсивна терапія. – 2000. – № 1 (д). – С. 39–40.

Особливості анестезії у хворих на дерматоз першої групи

Дерматоз	Ураження, що впливає на вибір анестезії	Особливості анестезії
Багатоформна ексудативна еритема. Синдром Стівенса — Джонсона. Токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла)*	Утворення везикул та пухирів, які можуть вкритися виразками	Локалізація вказаних елементів у дихальних шляхах утруднює їх прохідність, ускладнює інтубацію трахеї, а утворення пухирів у легенях загрожує пневмотораксом, особливо при позитивному тиску на вдиху. Не рекомендується N_2O . Перевагу віддають кетаміну
Пухирчатка справжня (акантолітична)	Утворення пухирів на слизових оболонках рота і ротоглотки, а також на шкірі, болючість яких утруднює годування; кахексія, втрата рідини і білка через велику ерозійну поверхню: ускладнення тривалої кортикостероїдної терапії та прийому антидепресантів	Обережне маніпулювання на слизових оболонках
Псоріаз	Прискорене зростання епідермісу веде до утворення еритематозних папул. Рідкісна форма — генералізований пустульозний псоріаз ускладнюється падінням концентрації альбуміну плазми крові та нирковою недостатністю	При анестезії враховувати можливість ускладнень кортикостероїдів — головної терапії псоріазу, а також необхідність контролю водно-електролітного балансу, функції печінки і нирок
Атопічний дерматит	Виникають зміни холінергічного і α -адренергічного тону судин, можливі уртикарні висипання і явища, що загрожують життю, — набряк Квінке, бронхіт з астматичним компонентом, поліноз, анафілактичний шок, ДВЗ-синдром, ускладнення кортикостероїдної терапії	Бути напоготові до розвитку недостатності надниркових залоз під час операції і в післяопераційному періоді

Примітка. * — Об'єднані в групу три захворювання шкіри, що характеризуються появою однакових проявів, які загрожують життю.

Особливості анестезії у хворих на дерматоз другої групи

Дерматоз	Ураження, що впливає на вибір анестезії	Особливості анестезії
Системний червоний вовчак	Ураження шкіри обличчя; ротові або носоглоткові виразки, крововиливи, гінгівіт; дуже рідко артрит шийного відділу хребта; гіпертензія, синдром Рейно — Лериша (ураження кровоносних судин і нервів кінцівок), люпуснефрит; рестриктивні ураження легенів; іноді ліпоїдний гепатит; довготривалий прийом кортикостероїдів, імунодепресантів, імуномодуляторів, антиагрегантів і антикоагулянтів	Надзвичайна обережність при використанні лицьової маски, проведенні ларингоскопії та інтубації трахеї; протипоказані фторотан і метоксифлюран; обережне застосування барбітуратів; перевага деполаризуючих міорелаксантів перед неполяризуючими; недопущення гіпоксії на усіх етапах операції; введення додаткових доз кортикостероїдів хворим, які отримували їх систематично
Системна склеродермія (генералізована, дифузна, універсальна склеродермія, системний прогресуючий склероз)	Фіброз шкіри, утруднення руху в суглобах, трофічні виразки кінцівок: синдром Рейно — Лериша, гіпертензія; ниркова недостатність; фіброз легенів, грудей і діафрагми, рестриктивні порушення дихання, легенева гіпертензія, легеневе серце; фіброз міокарда, шляхів серця, порушення атріовентрикулярної провідності, аритмії, випітний перикардит, гастроєзофагеальний рефлюкс, ослаблення перистальтики; тривалий прийом кортикостероїдів, антиметаболітів, імунодепресантів, «Купренілу» (D-пеніциламіну), який також знижує імунітет	Труднощі з інтубацією трахеї; за неможливості достатнього відкриття рота фіброоптична інтубація через ніс під місцевою анестезією; небезпека ушкодження слизової оболонки носових ходів з носовою кровотечею, у тяжких випадках — трахеотомія; профілактика аспіраційних ускладнень введенням перед операцією H_2 -блокаторів і антацидів; підвищений вміст O_2 при штучній вентиляції легенів — ретельний моніторинг серцево-судинної діяльності; венесекція при труднощах з доступом до вен; симпатична блокада при синдромі Рейно — Лериша
Бульозний природжений епідермоліз (хвороба Гольдшейдера, хвороба Кебнера, пухирчатка природжена, пухирчатка травматична)	Утворення на шкірі та слизових оболонках ротової порожнини і дихальних шляхів пухирів при будь-якій, навіть незначній, травмі (тиск, нагрівання) і спонтанно; стеноз трахеї; септичні ускладнення з інтоксикацією; анемія, гіпоальбумінемія; ускладнення кортикостероїдної терапії	Уникати травмування шкіри (накладання джгута, манжетки для вимірювання артеріального тиску, електродів для дослідження ЕКГ, наркозної маски) і слизової оболонки рота, глотки, трахеї; кровотечу з пухиря, який лопнув, можна припинити аплікацією розчином адреналіну; обличчя, маску, інструменти слід змащувати кортикостероїдною або іншою маззю; при стенозі трахеї — термінова конікотомія або трахеотомія; при сепсисі — відповідна інтенсивна терапія; при ознаках недостатності надниркових залоз — кортикостероїди; для анестезії

Дерматоз	Ураження, що впливає на вибір анестезії	Особливості анестезії
		віддають перевагу неінгаляційним засобам (кетамін та ін.) без міорелаксантів перед інгаляційними анестетиками
Кропив'янка, гострий ангіоневротичний набряк Квінке	Пухирі та локальний набряк унаслідок екстравазації рідини через стінки кровоносних судин, включаючи слизові оболонки рота, глотки і гортані. Набряк Квінке — велетенська кропив'янка на обличчі, у ділянці язика, губ, гортані, статевих органів, де є багато пухкої клітковини	Лікування — антигістамінні засоби (тавегіл, супрастин, кларитин, фексофеназин), антихолінергічні (беласпон, белоіл), стабілізатори мембран тучних клітин (кетотифен, задитен), глюкокортикоїди. У тяжких випадках — інтенсивна терапія із введенням адреналіну, антигістамінних препаратів і кортикостероїдів, при асфіксії — трахеостомія
Холодова кропив'янка	У відповідь на дію холоду викид гістаміну з утворенням локальних еритематозних уртикарій, що зудять. Відносно рідко при високій індивідуальній чутливості — набряк гортані, бронхоспазм, гіпотензія	При анестезії уникати препаратів, що сприяють викиду гістаміну. Під час операцій, що супроводжуються зниженням температури тіла (кардіохірургія та ін.), — премедикація дифенгідразином і циметидином, а також блокатори H ₁ - і H ₂ -рецепторів. Уникати вливання непадігрітих розчинів і застосування холодного інструменту
Еластична псевдоксантома Дар'є	Характеризується дегенерацією і подальшою кальцифікацією еластичних волокон шкіри та внутрішніх органів і закінчується гіпертензією, коронарною недостатністю, серцевими аритміями і крововиливами, зокрема масивними шлунково-кишковими кровотечами; крововиливами в легені, в субарахноїдальний простір з розвитком психічних порушень і погіршення зору	Анестезія проводиться з урахуванням вказаної патології, зокрема серцево-судинних і церебральних розладів; по можливості з мінімальним травмуванням верхньої частини шлунково-кишкового тракту (езофагогастроскопії тощо); специфічних рекомендацій щодо вибору анестетиків і техніки анестезії при цьому захворюванні немає
Синдром Елерса — Данлоса	Спадкове захворювання сполучної тканини з гіперрухливістю і розтяжністю шкіри, тканин стравоходу та трахеї, підвищеною загрозою пневмотораксу, мітральної регургітації та порушення серцевої провідності, в акушерстві — передчасних пологів і масивних кровотеч у пологах	При анестезії звертати увагу на кардіореспіраторні прояви цієї хвороби, можливість кровотечі та великих гематом при встановленні судинних катетерів, ларингоскопії для інтубації трахеї, можливість непомітного вливання інфузійних розчинів повз зміщену голку, під час штучної вентиляції легенів дотримуватися низького тиску в дихальних шляхах, щоб уникнути пневмотораксу. Не рекомендується регіональна анестезія через небезпеку кровотечі та гематом

Особливості анестезії у хворих на дерматоз третьої групи

Дерматоз	Ураження, що впливає на вибір анестезії	Особливості анестезії
Мастоцитоз або пігментна кропив'янка	Характеризується швидким зростанням тучних клітин, які секретують гістамін і гепарин. Становить загрозу життю, коли в процес втягуються, крім шкіри, мастоцити кісткової системи, печінки, лімфатичних вузлів, що викидають у кров гістамін і гепарин під дією травми, зміни температури тіла або при дії медикаментів, які стимулюють викид гістаміну	Зазвичай хірургічні втручання проходять без ускладнень, але зрідка спостерігали анафілактоїдні реакції типу гістамінного шоку, навіть при малотравматичних операціях, тому необхідно мати напоготові засоби реанімації типу адреналіну. Практичний досвід свідчить про сприятливу дію інгаляційної анестезії
Пізня шкірна порфірія	Характеризується підвищеною чутливістю відкритих ділянок шкіри до видимої або ультрафіолетової частини спектра внаслідок порушення обміну порфіринів. Провокуючим фактором є зловживання алкоголю, інтоксикація етилованим бензином, солями важких металів, барбітуратами та ін.	При анестезії слід уникати травми шкіри тильної поверхні кистей при фіксуванні хворих на операційному столі та пункції підшкірних вен, звертати увагу на можливість порушення функції печінки. Слід уникати застосування барбітуратів для вступного наркозу, замінюючи їх пропофолом без порфірогенної дії. Протипоказано ультрафіолетове опромінення

3. Рижко П. П. До питання про невідкладну допомогу при критичних станах в дерматовенерології : збірник наук. праць / П. П. Рижко, А. С. Владика, В. М. Воронцов – Х. : Фоліо, 2004. – Вип. 3. – С. 39–40.

4. Інтенсивна терапія в дерматовенерології / П. П. Рижко, А. С. Владика, В. М. Воронцов [та ін.] ; за ред. П. П. Рижка. – Х. : Прапор, 2006. – 265 с.

5. Владика А. С. До питання анестезіологічного забезпечення під час оперативних втручань у хворих з деякими супутніми дерматозами / А. С. Владика, П. П. Рижко, В. М. Воронцов // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2006. – № 3. – С. 28–31.

6. Stoelting R. K. Anesthesia and Co-Existing Disease / R. K. Stoelting, S. F. Dierdorf, R. L. McCammon. – N. Y., 1988. – P. 630–631.

7. Dierdorf S. F. Rare Co-Existing Diseases / S. F. Dierdorf ; ed by P. G. Barash, F. K. Cullen, R. Stoelting // Clinical Anesthesia. – Philadelphia : Lippincott Co, 1989. – P. 439–458.

8. Смольянинова И. Медицинские стандарты; есть прогресс / И. Смольянинова // Аптека. – 2007. – № 573 (2). – С. 15.

REFERENCES

- Eitkenhead A.R., Smith G. Manual on anesthesiology. Moscow, Meditsina, 1999. 448 p.
- Vladyka A.S., Ryzhko P.P., Vorontsov V.M. Anesthesia for related rare skin diseases. *Bil, znebolennya i intensivnaia terapia*, 2000; 1(d): 39-40.

3. Ryzhko P.P., Vladyka A.S., Vorontsov V.M. *Do pitannya pro nevidkladnu dopomogu pri kritichnikh stanakh v dermato-venerologii. Zbirnyk naukovykh prats'* [On emergency care for critical conditions in dermatology], Kharkiv. Folio, 2004. 39-40 p.

4. Ryzhko P.P., Vladyka A.S., Vorontsov V.M. Intensive therapy in dermatovenerology. Ensign, 2006. 265 p.

5. Vladyka A.C., Ryzhko P.P., Vorontsov V.M. On the question of anesthesia during surgery in patients with certain concomitant dermatoses. *Ukrayins'kyi zhurnal dermatolohiyi, venerolohiyi, kosmetolohiyi*, 2006; 3: 28-31.

6. *Stoelting R.K., Dierdorf S.F., McCammon R.L. Anesthesia and Co-Existing Disease.* N. Y., 1988. p. 630-631.

7. *Dierdorf S. F.*, ed by Barash P. G., Cullen F. K., Stoelting R. Rare Co-Existing Diseases. Clinical Anesthesia. Philadelphia, Lippincott Co, 1989. p. 439-458.

8. Smolyaninova I. *Miditsinskie standarty; est progres.* [Medical standards; there is progress!]. Apteka, 2000; 573(2): 15.

Надійшла 7.10.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. О. О. Тарабрін

UDC 61

Tatiana Ambrosii, Serghei Şandru

**PERIOPERATIVE MANAGMENT OF THE PATIENTS
WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA.
SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE**

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

УДК 61

Татьяна Амбросий, Сергей Шандру

**ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ОБСТРУКТИВ-
НЫМ АПНОЭ СНА. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) является самым распространенным респираторным расстройством, связанным со сном, все возрастающей в мире склонностью к ожирению и увеличением продолжительности жизни человека. Пациенты с СОАС находятся в группе повышенного риска из-за осложнений послеоперационного периода. Послеоперационные осложнения влияют на риски, связанные с хирургическим вмешательством и анестезией, а следовательно — на выписку и финансовые последствия для системы здравоохранения.

У пациентов с СОАС могут отмечаться значительные осложнения в послеоперационном периоде, в том числе со стороны дыхательных путей, повышенная чувствительность к анестетикам и прочие послеоперационные побочные эффекты.

В статье представлен краткий обзор практических решений и стратегий периоперационного лечения пациентов с СОАС, а также рассмотрены послеоперационные риски и стратегии, в целях их снижения.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, периоперационное лечение обструктивного апноэ сна.

UDC 61

Tatiana Ambrosii, Serghei Şandru

**PERIOPERATIVE MANAGMENT OF THE PATIENTS WITH OBSTRUC-
TIVE SLEEP APNEA. SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE**

Obstructive sleep apnea (OSA) is the most frequent sleep disorder in the adult population and its prevalence has increased throughout the world because of obesity and increasing age of the general population. Patients with obstructive sleep apnea have high risk of postoperative complications. Postoperative complications contribute significantly to the risks of surgery and anesthesia, with impact on discharge and financial repercussions on the health system.

Patients with OSA may present significant problems in the perioperative period, including difficult airways, sensitivity to anesthetic agents, and postoperative adverse events. This article is a synthesis of the material and have purpose to provide practical solutions and strategies for perioperative care of patients with OSA. Also about the undergoing perioperative risks of patients with OSA and strategies applied to reduce these risks.

Key words: obstructive sleep apnea, perioperative management of obstructive sleep apnea.

OSA is an extremely common sleep related breathing disorder, and its prevalence has been increasing throughout the world because of obesity and increasing age of the general population. Its prevalence is between 2 % and 25 % in the general population, depending upon how sleep apnea is defined. In an epidemiological study, Young et al. noted that the prevalence of sleep apnea, defined as apnea-hypopnea index (AHI) $\geq 5/h$ was 9 % for women and 24 % for men [1]. The National Sleep Foundation (NSF) *Sleep in America 2005 Poll* found that 1 in 4 Americans are at high risk of having sleep apnea based on the Berlin Questionnaire [2].

Risk factors of sleep apnea include obesity, gender, age, menopause, familial factors [3], craniofacial abnormalities, alcohol and alterations in craniofacial morphology contributing to obstructive sleep apnea — such as macroglossia, retrognathia, a narrow hypopharynx because of fat deposition in the lateral walls of the pharynx, or an anteriorly displaced larynx — also have an impact on anesthetic management.

Recently, several studies have shown that surgical patients, suffering from obstructive sleep apnea, are included in the category of high risk for various perioperative complications: hypoxemia, pneumonia, difficult orotracheal intubation, myocardial infarction, pulmonary embolism, obstructive pulmonary disease, cardiac arrhythmias, hypertension and unplanned transfer in the Intensive Care Unit. Cardiovascular events are the most feared possible and intensively investigated postoperative complications that meet from the 2.5 to 6.5 % of patients undergoing non-cardiac surgery [4]. However postoperative pulmonary complications meet as frequently as the cardiovascular from 2.5 % [5] to 5 % [6]. Postoperative pulmonary complications are: decreased peripheral oxygen saturation, pneumonia and / or respiratory infection, pleurisy, atelectasis, pneumothorax, bronchospasm, need for noninvasive ventilation or endotracheal intubation and ARDS.

Obesity is a very important risk factor, 60–90 % of people with obstructive sleep apnea are obese (BMI $>29 \text{ kg/m}^2$) with the presence of all obesity indices, including body mass index (BMI), abdominal, hip and neck circumference, also thickness of the skin that directly relates the severity of obstructive sleep apnea [7]. The risk increase more with the presence of the following factors as smoking, increased alcohol consumption, craniofacial abnormalities, family history and genetic predisposition.

Snoring is the primary symptom, with a diagnostic sensitivity close to 100 %, however, taken in isolation, have a specificity and positive predictive value reduced. To increase the specificity of the diagnosis of OSA, we developed a series of screening questionnaires, three of which have been validated for perioperative use: Berlin questionnaire, STOP-BANG and ASA checklist. However, their diagnostic usefulness in the perioperative period, and their predictive ability of postoperative complications remains yet, controversially reported in the literature.

The American Society of Anesthesiologists published practice guidelines in 2006 on the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea [8]. Based on these guidelines, perioperative care can be subdivided in 3 parts: preoperative evaluation, intraoperative management, and postoperative management (Table 1).

Preoperative Evaluation. Patients should undergo thorough history and physical examination preoperatively with the special emphasis on the evaluation of sleep apnea. One should obtain history pertinent to sleep apnea including snoring, excessive daytime sleepiness, witnessed apneas, frequent awakenings at night, and morning headaches. A focused physical examination should be conducted to evaluate neck circumference, body mass index, modified Mallampati score, tongue volume, tonsillar size, and nasopharyngeal characteristics. It is important to administer screening questionnaires like the Berlin, ASA, or STOP-BANG to identify patients at high risk for OSA. These questionnaires are simple and easy to administer preoperatively and have been validated in the surgical population. There should be an action plan for the management of high-risk patients during the perioperative period.

**Perioperative management of patients at high risk
of obstructive sleep apnea syndrome**

Preoperative Evaluation	Intraoperative Management	Postoperative Management
1. History 2. Physical Examination 3. Screening Questionnaires like Berlin, ASA, or STOP BANG to identify high-risk patients 4. Consider a formal sleep evaluation in very high-risk group	1. Minimize the surgical stress 2. Reduce the duration of surgery 3. Consider regional or local anesthesia instead of general anesthesia 4. Anticipate difficult intubation 5. Consider awake extubation preferably in semi-upright position	1. Minimize the use of opioids and sedation after the surgery 2. Consider using acetaminophen, NSAIDs, or regional analgesia for the pain control 3. Continuously monitor oxygenation in the postoperative period 4. Patients with a known diagnosis of sleep apnea should use their CPAP after the surgery 5. High-risk patients for sleep apnea should use Auto CPAP during the postoperative period 6. Follow-up at the sleep center for the management of sleep apnea upon discharge from the hospital

Intraoperative Management usually focuses on surgical measures and the type of anesthesia. One should minimize the surgical stress and the duration of surgery as these factors have been shown to increase the perioperative complications. Whenever possible, consider using regional or local anesthesia instead of general anesthesia. A recent retrospective cohort study on 18,000 adult patients, who suffered fracture of the femoral neck, showed that those anesthetized with neuro-axial block, compared with those with general anesthesia, have decreased rate of pulmonary and cardiovascular postoperative complications and decreased mortality by 25–29 % [9].

The main goal in all patients is to avoid inadequate ventilation and oxygenation resulting in hypoxaemia or hypercapnia and any associated haemodynamic changes (such as tachycardia, arrhythmia, and hypertension) leading to increased morbidity and mortality. Death, brain injury, cardiopulmonary arrest, airway trauma, and damage to teeth are among the adverse events associated with difficult airway management. The purpose of the American Society of Anesthesiologists' guidelines is to reduce the likelihood of adverse outcomes by providing basic recommendations [10]. The equipment for management of a difficult airway should be in place before induction of general anaesthesia. Orotracheal tubes in various sizes, as well as a McCoy laryngoscope and a fastrach laryngeal mask, are necessary. Fiberoptic devices may be helpful but have no impact in acute emergency situations. Oxygen must be administered for three or more minutes before intubation and, whenever possible, during the process of establishing a secure airway and also after extubation. Patients with extreme anatomical anomalies should be intubated in alert condition with optimal local anaesthesia. In the case of a ventilation emergency, surgical tracheostomy or needle cricothyrotomy should be considered early. Extubation is preferably to perform in the non-supine posture [11].

May be also related opioid respiratory depression and excessive sedation. Table 2 provides an overview of potential anesthetic concerns with the OSA patient, including management strategies to lower these potential risks [12]. Use of opioids increases this risk, and intravenous administration may cause delayed (4–12 hours after administration) respiratory depression [13]. Opioids should only be used when non-steroid anti-inflamma-

Intraoperative management

Anesthetic concern	Principles of management
Sedative premedication	Avoid sedating premedication Alpha-2 adrenergic agonist (clonidine, dexmedetomidine) may reduce intraoperative anesthetic requirements and have an opioid-sparing effect
Possible difficult airway	Adequate preoxygenation ASA Difficult Airway Algorithm
Gastroesophageal reflux disease	Consider proton pump inhibitors, antacids, rapid sequence induction with cricoid pressure
Opioid-related respiratory depression	Minimize use of opioids for analgesia Use of short-acting agents (remifentanyl) Regional and multimodal analgesia (NSAIDs, acetaminophen, tramadol, ketamine, gabapentin, dexmedetomidine, dexamethasone)
Sedation	Use of propofol/remifentanyl for maintenance of anesthesia Use of insoluble potent anesthetic agents (desfluran, sevofluran) Use of regional blocks as a sole anesthetic technique
Excessive sedation in monitored anesthetic care	Use of intraoperative capnography for monitoring of respiration
Post-extubation airway obstruction	Verification of full reversal of neuromuscular blockade Ensure patient fully conscious and cooperative prior to extubation Non-supine posture for extubation and recovery Resume use of positive airway pressure device

tory drugs or regional anaesthesia cannot be administered or is insufficient. Patients at increased perioperative risk from OSA should be very closely monitored in the post-anesthesia care unit (PACU).

Postoperative Management. Patients at increased perioperative risk from OSA should be very closely monitored in the post anesthesia care unit (PACU) for hypoxemia or other complications. They should have continuous monitoring of oxygenation with the help of pulse oximetry. Whenever possible, these patients should be placed in the non-supine position after the surgery to decrease the severity of apnea. These patients are very susceptible to opioids and benzodiazepines and one should minimize the use of these medicines in the perioperative period. Consider using NSAIDs, acetaminophen, tramadol, and regional analgesia for pain control. Dexmedetomidine can be very useful for sedation because of its opioid sparing effect and the lack of respiratory depression. Patients with the known diagnosis of sleep apnea should use their CPAP after surgery.

CPAP acts as a pneumatic splint and helps in opening the collapsed upper airway at night. The application of CPAP also improves functional residual capacity (FRC) and oxygenation with reduction in work of breathing. CPAP has been shown to improve excessive daytime sleepiness in patients with OSAS. There is some evidence that the perioperative use of CPAP may help in reducing postoperative complications. In a case control study, Gupta et al. noted that OSA patients who were compliant with their

CPAP had reduced rate of complications and also decreased hospital length of stay [14]. Similarly, Liao et al. noted that OSA patients who were not compliant with their CPAP were at the greatest risk of having postoperative complications [15]. Squadron et al. demonstrated that the use of CPAP leads to reduction in the incidence of endotracheal intubation and other severe complications in patients who develop hypoxemia after elective major abdominal surgery [16]. A recent meta-analysis of nine randomized controlled trials in the abdominal surgical population reported reduction in the rate of atelectasis, postoperative pulmonary complications, and pneumonia with the perioperative use of CPAP [17].

Unfortunately, practice guidelines developed by the American Society of Anesthesiologists, also used by the European Society of Anesthesiology, are not intended as standards or absolute requirements, and their use cannot guarantee any specific outcome. Practice guidelines are subject to revision as warranted by the evolution of medical knowledge, technology, and practice. They provide basic recommendations that are supported by a synthesis and analysis of the current literature, expert and practitioner opinion, open-forum commentary, and clinical feasibility data.

Conclusions

Obstructive sleep apnea is a common type of sleep disordered breathing, with a high prevalence in the surgical population. The majority of patients with sleep apnea are undiagnosed and are therefore unaware of their OSAS at the time of the surgery. These patients are at increased risk for perioperative complications.

Sedation, anesthesia, opioids have been shown to cause worsening of sleep apnea in the perioperative period that may lead to increase in the rate of perioperative complications.

It is important to identify these patients preoperatively so that appropriate actions can be taken during their perioperative care.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Young T.* The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults / T. Young, M. Palta, J. Dempsey // *N Engl J Med.* – 1993. – Vol. 328. – P. 1230–1235.
2. *Hiestand D. M.* Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in the US population: Results from the national sleep foundation sleep in America 2005 poll. / D. M. Hiestand, P. Britz, M. Goldman // *Chest.* – 2006. – Vol. 130. – P. 780–786.
3. *Pillar G.* Assessment of the role of inheritance in sleep apnoea syndrome / G. Pillar, P. Lavie // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1995. – Vol. 151. – P. 688–691.
4. *Fleischmann K. E.* Association between cardiac and noncardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: outcomes and effects on length of stay / K. E. Fleischmann, L. Goldman, B. Young // *Am J Med.* – 2003. – Vol. 115. – P. 515–520.
5. *Devereaux P. J.* An international prospective cohort study evaluating major vascular complications among patients undergoing noncardiac surgery: the VISION Pilot Study / P. J. Devereaux, D. Bradley, M. T. Chan // *Open Med.* – 2011. – Vol. 5. – P. 193–200.
6. *Canet J.* Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort / J. Canet, L. Gallart, C. Gomar // *Anesthesiology.* – 2010. – Vol. 113. – P. 1338–1350.
7. *Benumof J. L.* Obstructive sleep apnea in the adult obese patient: implications for airway management / J. L. Benumof // *J Clin Anesth.* – 2001. – Vol. 13. – P. 144–156.
8. *Practice* guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea / J. B. Gross, K. L. Bachenberg, J. L. Benumof // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol. 104. – P. 1081–1093.
9. *Neuman M. D.* Comparative effectiveness of regional versus general anesthesia for hip fracture surgery in adults / M. D. Neuman, J. H. Silber, N. M. Elkassabany // *Anesthesiology.* – 2012. – Vol. 117. – P. 72–92.

10. American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway // *Anesthesiology*. – 2003. – Vol. 98. – P. 1269–1277.
11. Cronnolly L. A. Anaesthetic management of obstructive sleep apnea patients / L. A. Cronnolly // *J Clin Anesth*. – 1991. – Vol. 3. – P. 461–469.
12. Seet E. Management of sleep apnea in adults-functional algorithms for the perioperative period: continuing professional development / E. Seet, F. Chung // *Can J Anesth*. – 2010. – Vol. 5 (7). – P. 849–865.
13. Three sudden postoperative respiratory arrests associated with epidural opioids in patients with sleep apnea / A. M. Ostermeier, M. F. Roizen, M. Hautkappe [et al.] // *Anesth Analg*. – 1997. – Vol. 85. – P. 452–460.
14. Gupta R. M. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study / R. M. Gupta, J. Parvizi, A. D. Hansen // *Mayo Clin Proc*. – 2001. – Vol. 76. – P. 897–905.
15. Liao P. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective matched cohort study / P. Liao, B. Yegneswaran, S. Vairavanathan // *Can J Anaesth*. – 2009. – Vol. 56. – P. 819–828.
16. Squadrone V. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial / V. Squadrone, M. Cocha, E. Cerutti // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293. – P. 589–595.
17. Ferreyra G. P. Continuous positive airway pressure for treatment of respiratory complications after abdominal surgery: a systematic review and metaanalysis / G. P. Ferreyra, I. Baussano, V. Squadrone // *Ann Surg*. – 2008. – Vol. 247. – P. 617–626.

REFERENCES

1. Young T., Palta M., Dempsey J. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
2. Hiestand D.M., Britz P., Goldman M. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in the US population: Results from the national sleep foundation sleep in America 2005 poll. *Chest* 2006; 130: 780-6.
3. Pillar G., Lavie P. Assessment of the role of inheritance in sleep apnoea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 688-691.
4. Fleischmann K.E., Goldman L., Young B. Association between cardiac and noncardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: outcomes and effects on length of stay. *Am J Med* 2003; 115: 515-520.
5. Devereaux P.J., Bradley D., Chan M.T. An international prospective cohort study evaluating major vascular complications among patients undergoing noncardiac surgery: the VISION Pilot Study. *Open Med* 2011; 5: 193-200.
6. Canet J., Gallart L., Gomar C. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 2010; 113: 1338-1350.
7. Benumof J. L. Obstructive sleep apnea in the adult obese patient: implications for airway management. *J Clin Anesth* 2001; 13: 144-156.
8. Gross J.B., Bachenberg K.L., Benumof J.L. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2006; 104: 1081-93. quiz 1117-8.
9. Neuman M.D., Silber J.H., Elkassabany N.M. Comparative effectiveness of regional versus general anesthesia for hip fracture surgery in adults. *Anesthesiology* 2012; 117: 72-92.
10. American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology* 2003; 98: 1269-77.

11. Cronnolly L. A. Anaesthetic management of obstructive sleep apnea patients. *J Clin Anesth* 1991; 3: 461-9.
12. Seet E., Chung F. Management of sleep apnea in adults-functional algorithms for the perioperative period: continuing professional development. *Can J Anesth.* 2010; 57: 849-65.
13. Ostermeier A. M., Roizen M. F., Hautkappe M., Klock P. A., Klapka J. M. Three sudden post-operative respiratory arrests associated with epidural opioids in patients with sleep apnea. *Anesth Analg* 1997; 85: 452-60.
14. Gupta R.M., Parvizi J., Hanssen A.D. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. *Mayo Clin Proc.* 2001; 76: 897-905.
15. Liao P., Yegneswaran B., Vairavanathan S. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective matched cohort study. *Can J Anaesth.* 2009; 56: 819-28.
16. Squadrone V., Cocha M., Cerutti E. Continuous positive airway pressure for treatment of post-operative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 589-95.
17. Ferreyra G.P., Baussano I., Squadrone V. Continuous positive airway pressure for treatment of respiratory complications after abdominal surgery: a systematic review and metaanalysis. *Ann Surg.* 2008; 247: 617-26.

Надійшла 7.10.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. О. О. Тарабрін

UDC 615.212.7.03:617-089.168.1

B. Tuyakov, Z. Stepien, D. Onichimowski, E. Mayzner-Zawadzka

THORACIC WALL NERVE BLOCK

*Department Anesthesiology and Intensive Care, Clinical Hospital WSS,
Olsztyn, Poland,*

*Department Anesthesiology and Intensive Care, Medical Faculty,
University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland*

УДК 615.212.7.03:617-089.168.1

**Б. Туяков, З. Степъен, Д. Оничимовский, Е. Майзнер-Завадска
БЛОКАДЫ НЕРВОВ ГРУДНОЙ СТЕНКИ**

Блокады грудной клетки являются простым и эффективным методом лечения боли, характеризуются низким риском развития побочных эффектов и осложнений. Они требуют несколько точек размещения иглы и частой ориентации иглы для просмотра необходимой локализации. При этих типах блокад местный анестетик достигает нервов из интерфасциального пространства. Благодаря поверхностному расположению данных пространств мы можем использовать высокочастотные ультразвуковые датчики с высоким разрешением. Число точек приложения местных анестетиков постоянно увеличивается, что является шагом к открытию нового поколения блокад основанных на ультразвуковом контроле. Предстоящие проспективное рандомизированное и контролируемые клинические испытания могут клинически доказать их эффективность в торакальной хирургии.

Блокады грудной клетки: PECS I, PECS II и межлестничная блокада выполняются с помощью ультразвукового исследования при операциях на груди, множественных переломах ребер и других процедурах на грудной клетке. В данной работе описаны методы и блок анатомии. Кроме того, обсуждаются показания, осложнения и будущие перспективы блоков.

Ключевые слова: торакальная хирургия, региональная анестезия, PECS I, PECS II блокада, послеоперационное лечение болевого синдрома.

UDC 615.212.7.03:617-089.168.1

**B. Tuyakov, Z. Stepien, D. Onichimowski, E. Mayzner-Zawadzka
THORACIC WALL NERVE BLOCK**

Due to the widespread access to ultrasonography, regional anaesthesia has become a safe method of post-operative pain management. It can be performed not only in orthopedic surgeries, but also in thoracic wall surgeries. One of the most frequent chest wall operations are breast surgeries. Although thoracic epidural anaesthesia and paravertebral blockades continue to be relevant, increasing number of one-day procedures demands an easier alternative with a lower number of side effects. To meet these expectations, in 2011 R. Blanco introduced pectoral nerve blocks. In PECS I block local anaesthetic is injected between the pectoral major and minor muscles. PECS II block extends analgesia to the axilla and consists of PECS I block and a second injection of local anaesthetic between the pectoral minor and serratus anterior muscles. Another effective method of antero-lateral chest analgesia is serratus plane block, where LA is deposited in the interfascial plane above the serratus muscle. Above-mentioned procedures lead to a lower opioid consumption after chest surgery and, as a consequence, a shorter stay in PACU.

Key words: Breast surgery; Regional anaesthesia; PECS I block; PECS II block; Serratus plane block; Post-operative pain management.

Regional anaesthesia allows effective blocks to be performed not only to the limbs, but also to the thoracic wall nerves. The progress that has been made in this discipline over the last decade has been possible thanks to the widespread availability of ultrasonography, which has led to a renaissance in regional anaesthesia. Regional techniques have evolved to make anaesthesia increasingly effective. The history of anaesthesia is full of cases when the modification of one small detail of a technique — an anatomical point or the angle of placing the needle — allowed the author to give his name to the approach. The pectoral block has a different genesis.

In 2011 Rafael Blanco proposed a block that has no analogy with the other approaches (R. Blanco, 2011). It is only similar to the transversus abdominis plane block (TAP block), where the local anaesthetic is placed into the interfascial plane between an internal oblique muscle and a transverse abdominal muscle (A. Kumar, 2015). In an article published in the 2011 edition of *Anesthesia* the author described an easy alternative to the thoracic epidural anaesthesia and thoracic paravertebral blockade in the post-operative pain management after breast surgery.

Breast cancer is the most common cancer among women. In the United States it affects one in eight of the female population. Effective pain control is a major challenge (R. Blanco et al., 2013; B. Fox, 2015). An increasing number of surgeries are being performed as a day procedures, making thoracic epidural anaesthesia or paravertebral blockade inadequate for these operations. Moreover, the side effects of these blocks could exceed the advantages. To solve this problem, the PECS blocks were introduced (R. Blanco et al., 2012; R. Sedra, 2015).

A PECS block derives its name from the word “pectoral” — the local anaesthetic is deposited in the fascial plane between the pectoral minor and major muscles. In Blanco’s study, the blockade was performed in approximately 50 patients, who required only minimal post-operative analgesia — a regular administration of paracetamol and dexketoprofen (R. Blanco, 2011). The block is useful for reconstructive breast cancer surgery or subpectoral prosthesis. It is performed with a linear ultrasound probe placed in a position similar to that used to the infraclavicular plexus block. The needle is inserted on the cephalad side of the probe just beneath the clavicle (M. Saleem, V. Irvine). First, the pectoral major muscle is identified. Then, between both pectoral muscles, the pectoral branch of thoraco-acromial artery is localised with a colour Doppler. The lateral pectoral nerve is located adjacent to the thoraco-acromial artery. The medial pectoral nerve is situated in the same interfascial space. In Blanco’s study 50 ml of the local anaesthetic (LA) 0.25 % bupivacaine — was injected. In subsequent publications, the LA amount was lim-

ited to 10–20 ml. The location was suitable to leave a catheter and perform a continuous analgesia using 0,25 % bupivacaine 5ml/h during for 7 days. Most of the patients with continuous analgesia did not require any opioids.

In 2012 Blanco described a modification to the PECS bloc, which was named the PECS II block (R. Blanco et al., 2012). He analysed the anatomy of the breast innervation, which was essential for the use of ultrasonography. This modification was intended to extend analgesia to the axilla, which provides a better pain control after vast revisions, tumorectomies, mastectomies and sentinel node dissection (Abrahams et al., 2016; R. Sedra, 2015). To perform a PECS II block two needle approaches are needed. The first approach is a PECS I blockade with the insertion of 10 ml of the LA. The second puncture injects 20 ml of local anaesthetic between pectoral minor muscle and serratus muscle. This enables reaching so called “axillary door” and blocks the long thoracic nerve and I and II intercostal nerves (R. Blanco et al. ; 2012). This approach also blocks the lateral branches of the intercostal nerves, which exit at the level of the mid-axillary line to innervate the mammary gland and the skin from T2 to T6.

Anatomy

The pectoral muscles are mainly innervated by the lateral and medial pectoral nerves, which arise from the brachial plexus (R. Blanco et al., 2012). The lateral pectoral nerve arises from C5, C6 and C7 and is separated from the lateral cord of brachial plexus. It runs between the major and minor pectoral muscles in close proximity to the pectoral branch to the thoracoacromial artery. It innervates two-thirds of the pectoral major muscle. Medial pectoral nerve arises from C8-T1 and is separated from the medial cord of brachial plexus, running under pectoral minor muscle piercing it and the clavipectoral fascia and innervates the lower third of pectoral major muscle. It is possible that the medial pectoral nerve runs along the lateral border of the pectoral minor muscle.

A second group of nerves are the thoracic intercostal nerves from T2 to T6 (H. Ueshima et al., 2016), which run in a plane between the intercostal nerves to the sternum. The anterior divisions of these nerves pierce through the intercostal muscles, intercostal membrane and pectoral major muscle crossing the internal mammary artery and supply the medial side of breast. Lateral branches of intercostal nerves pierce intercostal muscles and the serratus anterior muscle in the mid-axillary line, giving off anterior and posterior terminal branches. The lateral branch of the intercostal nerve T2 continues as an intercostobrachial nerve to the axillary area.

A third group of nerves are the long thoracic and thoracodorsal nerves. The long thoracic nerve arises from C5-C7, enters the axilla runs along the serratus anterior muscle. Once damaged during the radical mastectomy or axillary clearance, a winging scapula can be produced, especially when the arm is lifted forward. Damage to the long thoracic nerve has also been described during the plexus brachialis blockade from the interscalene approach, when the needle was inserted through the middle scalene muscle.

The thoracodorsal nerve is a branch of the posterior trunk of the brachial plexus. It runs along the thoracodorsal artery and innervates the latissimus dorsi muscle (the posterior axilla wall). The nerve lies very deep and can be damaged during the breast reconstruction using serratus anterior flaps.

The clavipectoral fascia lies on the anterior surface of pectoral minor nerve and on the lateral border of the muscle converts to Gerdy ligament (the suspensory ligament of axilla). It enables maintaining the concave shape of the axilla.

Sonoanatomy and block technique

PECS I block

The patient is positioned supine with the arm put on the side or abducted and externally rotated. Blanco described an approach when the probe is located at the level of the

coracoid process. Perez has modified the probe placement to the lateral one-third of the clavicle (M. F. Perez et al., 2013). The needle is inserted medial-to-lateral in the “in-plane” position to minimize the possibility of the bone or vascular structure damage. The following structures must be identified: subcutaneous tissue, pectoral major muscle, pectoral minor muscle, axillary artery, axillary vein and pleura (E. D. Bolin et al., 2015). Between both pectoral muscles there is the thoracoacromial artery and the lateral pectoral nerve. 10–20 ml of 0.125–0.25 % bupivacaine or ropivacaine is injected. This block does not affect the anterior branches of the intercostal nerves (Fig. 1).

PECS II block

The initial part is similar to a PEC 1 block (Abhijit S. Nair et al., 2015). Then the probe is moved laterally and distally until the third rib (J. S. Kim et al., 2016) and the lateral border of the pectoral minor muscle are identified. On the third rib, continuation of the Gerdy ligament is visualized along with serratus anterior muscle, which lays beneath the ligament and covers the ribs (E. D. Bolin et al., 2015). The parietal pleura is located at the depth of serratus muscle between the ribs. The needle is inserted “in-plane”, medially to laterally and 20 ml of long lasting local anaesthetic is administrated. During the withdrawal of the needle additional 10 ml of local anaesthetic can be injected into the interfascial plane between two pectoral muscles. Thanks to this method, the long thoracic nerve, thoracodorsal nerve and intercostal nerves II–IV are blocked. In the PECS II block the LA spreads along the chest wall until the level of T8 (Fig. 2).

Serratus Plane Block

A serratus plane block provides an exact analgesia of the thoracic wall by blocking the lateral branches of intercostal nerves (M. P. Sebastian 2014; H. Otake, 2015; J. S. Kim et al., 2016,) . The blockade is performed in the supine position. We visualize the V

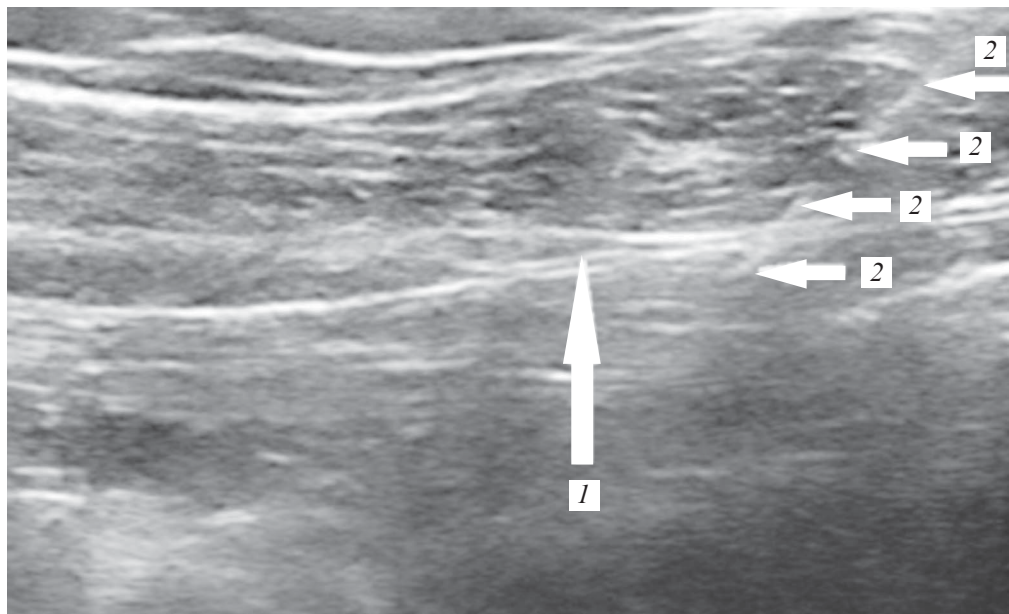


Fig. 1. PECS I block. The plane between pectoral muscles is visible. The tip of needle is so deep into pectoral minor muscle and should be remove some milimetres. LA injection should be given exactly into plane between pectoral muscles. Arrow 1 — fascial plane between pectoral muscles

rib at the mid-axillary line, latissimus dorsi muscle (more superficially and laterally), teres major muscle (above) and serratus anterior muscle. The needle should be inserted to a depth of about 2 cm . The local anaesthetic is injected into the interfascial plane above the serratus muscle or beneath this muscle. According to Blanco placing the LA above the muscle provides a faster sensory blockade of the hemi thorax(R. Blanco et al., 2013). The thoracodorsal artery can serve as a landmark to identify the localization. Superficial placement of LA is one of the advantages of this technique(P. A.-de la Torre et al., 2015; S. Tighe et al., 2013) (Fig. 3).

Practical Use

A PECS I block can be an effective method for postoperative analgesia for mastectomies, breast augmentation, breast reconstruction, CRTD implantation (Fujiwara et al., 2014), or vascular port implantation. PECS II indications are similar to a PEC I's plus mastectomy with axillary clearance, sentinel node dissection and anterior thoracotomy.

A serratus-plane block is useful as an additional analgesia in breast surgery, multiple rib fractures (N. P. Kunhabdulla et al., 2014) (Fig. 4) and breast reconstructive surgeries involving the latissimus dorsi muscle (Abhijit S. Nair et al., 2015). It is also used as anterolateral chest chronic pain treatment (Fujiwara S. et al., 2015) after radiotherapy and minimal invasive cardiac surgeries (MIDCAB — minimal invasive direct coronary artery by-pass) .

Initially, few cases of opioid reduction in these blocks were published. In 2015 G. M. Bashandy (G. M. Bashandy et al., 2015) with colleagues published a PEC II prospective randomized trial, in which 120 patients underwent a modified unilateral radical mastectomy. They were divided into two groups — with and without the block. In patients with a PECS II block the opioid consumption was reduced during the first 12 hours after sur-

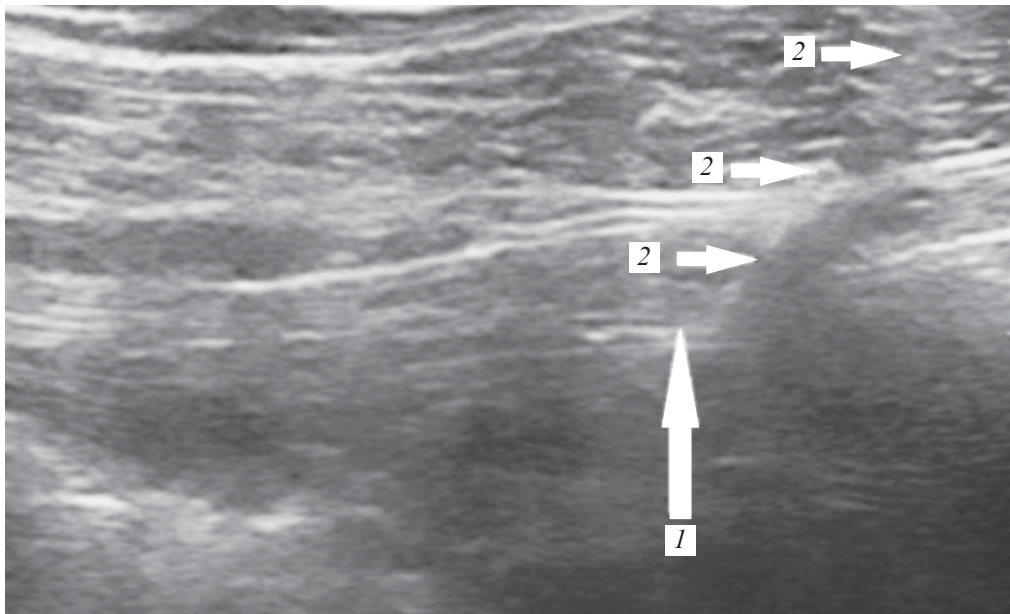


Fig. 2. PECS II block. The end-point of the needle is between pectoral minor muscle and serratus anterior muscle. Arrow 1 — fascial plane between two muscles. Arrow 2 — the shift of the needle

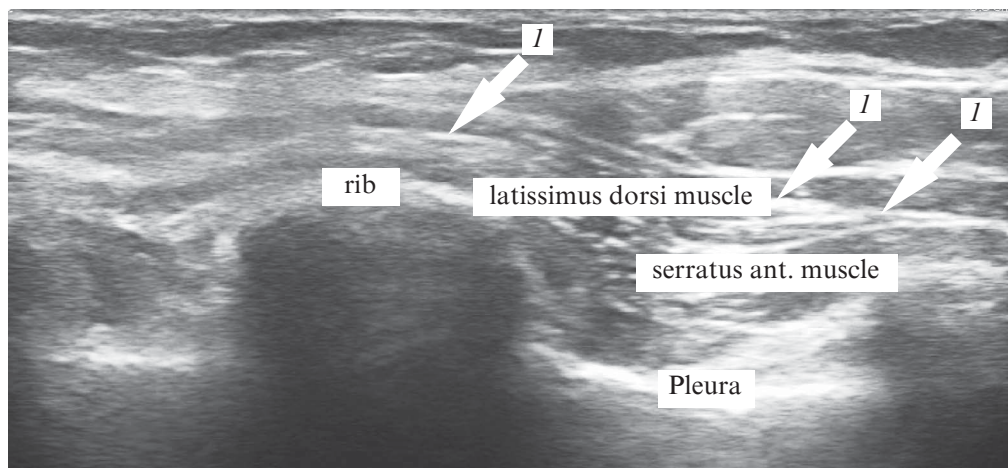


Fig. 3. Sonoanatomy by Serratus Plane Block. The probe is placed in the middle axillary line in the short axis. Arrows *I* — the plane between two muscles

gery, there was a 50 % reduction of fentanyl use during the operation, a shorter stay in a post-anaesthesia care unit and a generally shorter stay in the hospital.

S. S. Wahba compared thoracic paravertebral block (PVB) versus a PECS II block in the radical mastectomies (S. S. Wahba et al., 2013). The PECS II block required lower opioid consumption during the first 24 hours after the surgery. After the PECS II block also pain intensity was also lower during the first 12 hours compared to PVB. The PONV was comparable between the two groups. The authors suggest that a PECS II block can be an alternative to a paravertebral block. It is a safe, effective chest wall block method with fewer contraindications connected with antithrombotic therapy compared to epidural thoracic analgesia and, unlike PVB, PECS II also provides a contralateral sympathetic chain block.

In 2016, Abrahams published a review of several truncal block methods (M. Abrahams et al, 2016). It was noted that current publications recommend thoracic cage blocks with an “A” grade of recommendation and Ib-III level of evidence.

All of the cited studies described these blockades as an intra- and postoperative analgesia, which was accompanied by general anaesthesia (A. Amir et al., 2016). There are only few examples of using them as the only one method of anaesthesia (H. Murata et al., 2015).

Complications

Few complications of the block have been described (A. J. Louw, 2014). The thoraco-acromial artery should be localized to avoid a vascular LA administration. In the PECS II block the needle must be visualized to avoid pleura puncture. The chest wall blockades are performed with a large volume of local anaesthetic, so the maximal doses should be followed, taking into account the age and a general condition of the patient to prevent any toxic reactions.

Summary

Chest wall blockades are an easy and effective method of pain management, characterized by a low risk of side effects and complications. They require a several points of needle placement and a frequent needle orientation to view the desired localization. In these types of blocks, the local anaesthetic reaches nerves from the interfascial plane. Thanks to the superficial site of these spaces, high frequency ultrasound probes can be used, which provides a better image resolution. An increasing number of new compartments of local anaesthetic placement have been introduced, which is a step toward pre-

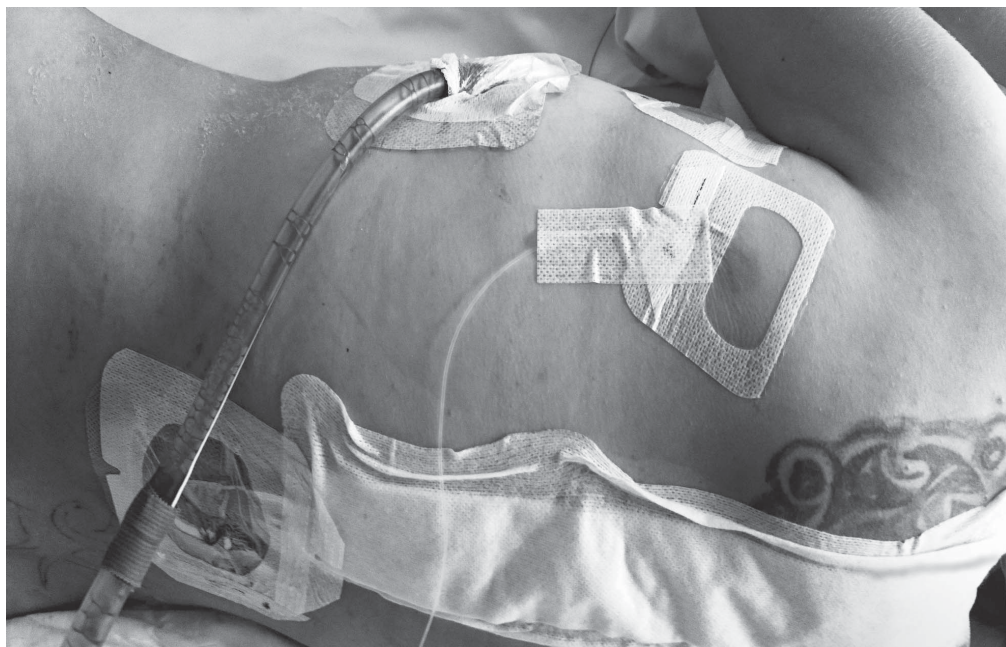


Fig. 4. Continuous Serratus Plane Block with Certa Catheter (Ferrosand TM, Denmark) by polytrauma. The block end-point of the needle is performed for the patient with ribs multiple fractures (II–XI) . Additionally, the patient had spine injury with the fractures of left transverse processis of vertebrae Th II–Th10 and multiple fractures of pelvis bones . Thoracic paravertebral block or thoracic epidural analgesia were contraindicated due to thoracic vertebrae fractures. Lumbar spine was intacted. Lumbar epidural analgesia was performed for treatment of pelvic pain

senting a new generation of blockades based on ultrasound guidance. Upcoming, prospective, randomized and controlled trials may show a clinical evidence of their efficacy in breast and chest wall surgeries.

Chest wall blockade: PECS I, PECS II and serratus-plane block are performed using ultrasonography in breast perations, multiple rib fractures and other chest wall procedures. In this paper, block techniques and the anatomy and sonoanatomy of the breast area are described. Moreover, the indications, complications and future perspectives of the blocks are discussed.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bashandy G. M.* Pectoral nerves I and II blocks in multimodal analgesia for breast cancer surgery: a randomized clinical trial / G. M. Bashandy, D. N. Abbas // *Reg Anesth Pain Med.* – 2015. – Vol. 40. – P. 68–74.
2. *Blanco R.* The ‘pecs block’: a novel technique for providing analgesia after breast surgery / R. Blanco // *Anaesthesia.* – 2011. – Vol. 66. – P. 847–848.
3. *Blanco R.* Ultrasound description of Pecs II (modified PecsI): a novel approach to breast surgery / R. Blanco, M. Fajardo, T. P. Maldonado // *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* – 2012. – Vol. 59. – P. 470–475.
4. *Blanco R.* Reply to the article entitled “Ultrasound description of Pecs II (modified Pecs I): a novel approach to breast surgery”. Reply of the authors / R. Blanco, T. P. Maldonado // *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* – 2013. – Vol. 60. – P. 296–297.
5. *Serratus-intercostal plane block.* An encouraging approach for breast surgery / M. F. Perez, P. A. de la Torre, S. Lopez, F. J. Garcia // *Anaesthesia.* – 2012. – Vol. 66. – P. 1463.

6. *Perez M. F.* A new approach to pectoralis block / M. F. Perez, J. G. Miguel, P. A. de la Torre // *Anaesthesia*. – 2013. – Vol. 68. – P. 430.
7. *Sebastian M. P.* Pecs II or serratus plane block / M. P. Sebastian // *Anaesthesia*. – 2014. – Vol. 69. – P. 1173.
8. *Bolin E. D.* Regional Anesthesia for Breast Surgery: Techniques and Benefits / E. D. Bolin // *Curr. Anesthesiol Rep* June. – 2015. – Vol. 5. – Issue 2. – P. 217–224.
9. *Louw A. J.* Procedural sedation and analgesia for out-of-hospital breast surgery: an overview of the procedural sedation and analgesia technique / A. J. Louw // *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*. – 2014. – Vol. 20. – P. 89–92.
10. *De la Torre P. A.* Thoracic Paravertebral Block and Its Effects on Chronic Pain and Health-Related Quality of Life After Modified Radical Mastectomy / P. A. de la Torre, M. F. Perez // *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. – 2015. – Vol. 40. – Issue 2. – P. 177–178.
11. *Tighe S. K.* Serratus plane block: do we need to learn another technique for thoracic wall blockade / S. K. Tighe, M. K. Karmakar // *Anaesthesia*. – 2013. – Vol. 68. – P. 1095–1106.
12. *Abrahams M.* Update on Ultrasound for Truncal Blocks. A Review of the Evidence / M. Abrahams, R. Derby, J.-L. Horn // *Reg Anesth Pain Med*. – 2016. – Vol. 41. – P. 275–288.
13. *Wahba S. S.* Thoracic paravertebral block versus pectoral nerve block for analgesia after breast surgery / S. S. Wahba, S. M. Kamal // *Egyptian J Anaesth*. – 2014. – Vol. 30. – P. 129–135.
14. *Kunhabdulla N. P.* Serratus Anterior Plane Block for Multiple Rib Fractures / N. P. Kunhabdulla, A. Agarwal // *Pain Physician*. – 2014. – Vol. 17. – P. 65–662.
15. *Ueshima H.* Serratus Plane Block for a Contraction of the Latissimus Dorsi Muscle / H. Ueshima, A. Kitamura // *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. – 2016. – Vol. 41, N 3. – P. 411.
16. *Implementation of Pecs I and Pecs II Blocks as Part of Opioid-Sparing Approach to Breast Surgery* / A. Amir, S. Jolin, S. Amberg, S. Nordstrom // *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. – 2016. – Vol. 41, N 4. – P. 544–545.
17. *Sedra R.* Pectoralis Minor Nerve Block versus Thoracic Epidural and Paravertebral Block in Perioperative Pain Control of Breast Surgery (Mini Review) / R. Sedra // *Journal of Anesthesiology and Critical Care Medicine*. – 2015. – Vol. 2. – P. 1–4.
18. *Ultrasound guided blocks for surgeries: procedures involving chest wall (Pecs 1, 2 and serratus plane block)* / A. S. Nair, R. K. Sahoo, M. Ganapathy, R. Mudunuri // *Anesthesia, Pain & Intensive Care*. – 2015. – Vol. 19, N 3. – P. 348–351.
19. *Murata H.* Pecs block for anesthesia in breast surgery of the elderly / H. Murata, T. Ichinomiya, T. J. Hara // *Anaesthesia*. – 2015. – Vol. 29. – P. 644.
20. *Plane Block and Ultrasound-Guided Intermediate Cervical Plexus Block After Single-Incision Transaxillary Robotic Thyroidectomy. A Prospective, Randomized, Controlled Trial* / S. Kim, E.-Y. Soh, H. Ahn [et al.] // *Regional Anesthesia and Pain*. – 2016. – Vol. 41, N 5. – P. 21–38.
21. *Fujiwara A.* Pectoral nerves (PECS) and intercostal nerve block for cardiac resynchronization therapy device implantation / A. Fujiwara, N. Komasa, T. Minami // *Springerplus*. – 2014. – Vol. 3. – P. 409.
22. *Serratus plane block: a novel ultrasound-guided thoracic wall nerve block* // R. Blanco, T. Parras, J. G. McDonnell, A. Prats-Galino // *Anaesthesia*. – 2013. – Vol. 68. – P. 1107–1113.
23. *Fujiwara S.* Pectoral nerve blocks and serratus–intercostal plane block for intractable postthoracotomy syndrome / S. Fujiwara, N. Komasa, T. Minami // *Journal Clin Anesth*. – 2015. – Vol. 27. – P. 275–276.
24. *Saleem M.* Pain Score “0/10” A novel approach for free pain breast surgery : Highlights and Abstracts XXXIV ESRA Congress, Lubljana, Sept. 2014 / M. Saleem, V. Irvine. – 2014. – P. 1–16.
25. *Ultrasound guided blocks for surgeries: procedures involving chest wall (Pecs 1, 2 and serratus plane block)* / A. S. Nair, R. K. Sahoo, M. Ganapathy, R. Mudunuri // *Anaesth Pain & Intensive Care*. – 2015. – Vol. 19, N 3. – P. 348–351.

REFERENCES

1. Bashandy G.M., Abbas D.N. Pectoral nerves I and II blocks in multimodal analgesia for breast cancer surgery: a randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2015; 40: 68-74.
2. Blanco R. The ‘pecs block’: a novel technique for providing analgesia after breast surgery. *Anaesthesia* 2011; 66: 847-848.
3. Blanco R., Fajardo M., Parras Maldonado T. Ultrasound description of Pecs II (modified PecsI): a novel approach to breast surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2012; 59: 470-475.

4. Blanco R., Parras Maldonado T. Reply to the article entitled "Ultrasound description of Pecs II (modified Pecs I): a novel approach to breast surgery". Reply of the authors. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2013; 60: 296-297.
5. Perez Fajardo M., Alfaro de la Torre P., Lopez S., Garcia F.J. Serratus-intercostal plane block. An encouraging approach for breast surgery. *Anaesthesia* 2012; 66: 1463.
6. Perez MF., Miguel JG., de la Torre PA. A new approach to pectoralis block. *Anaesthesia.* 2013; 68: 430.
7. Sebastian M.P. Pecs II or serratus plane block. *Anaesthesia* 2014; 69: 1173.
8. Eric D. Bolin Regional Anesthesia for Breast Surgery: Techniques and Benefits. *Curr. Anesthesiol Rep* June 2015; 5 (2): 217-224
9. Louw AJ. Procedural sedation and analgesia for out-of-hospital breast surgery: an overview of the procedural sedation and analgesia technique. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia* 2014; 20: 89-92
10. de la Torre P.A., Perez A. Thoracic Paravertebral Block and Its Effects on Chronic Pain and Health-Related Quality of Life After Modified Radical Mastectomy. *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* March-April 2015; 40 (2): 177-178
11. Tighe S.K., Karmakar M.K. Serratus plane block: do we need to learn another technique for thoracic wall blockade. *Anaesthesia* 2013; 68: 1095-1106.
12. Abrahams M., Derby R., Horn J.-L. Update on Ultrasound for Truncal Blocks. A Review of the Evidence. *Reg Anesth Pain Med* 2016; 41: 275-288.
13. Wahba S.S., Kamal S.M. Thoracic paravertebral block versus pectoral nerve block for analgesia after breast surgery. *Egyptian J Anaesth.* 2014; 30: 129-135.
14. Kunhabdulla N.P., Agarwal A. Serratus Anterior Plane Block for Multiple Rib Fractures Pain. *Physician* 2014; 17: 65-662.
15. Ueshima H., Kitamura A. Serratus Plane Block for a Contraction of the Latissimus Dorsi Muscle. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* May-June 2016; 41; 3: 411.
16. Amir A., Jolin S., Amberg S., Nordstrom S. Implementation of Pecs I and Pecs II Blocks as Part of Opioid-Sparing Approach to Breast Surgery. *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* July-August 2016; 41; 4: 544-545.
17. Sedra R. Pectoralis Minor Nerve Block versus Thoracic Epidural and Paravertebral Block in Perioperative Pain Control of Breast Surgery — Mini Review. *Journal of Anesthesiology and Critical Care Medicine* 2015; 2: 1-4.
18. Nair A.S., Sahoo R.K., Ganapathy M., Mudunuri R. Ultrasound guided blocks for surgeries: procedures involving chest wall (Pecs 1, 2 and serratus plane block). *Anaesth Pain & Intensive Care* 2015; 19(3): 348-351.
19. Murata H., Ichinomiya T., Hara T. Pecs block for anesthesia in breast surgery of the elderly. *J Anesth.* 2015; 29: 644.
20. Jin-Soo Kim, Euy-Young Soh, Hyoeun Ahn, Sang Eon Oh, Jung-Dong Lee, Han Bum Joe. Plane Block and Ultrasound-Guided Intermediate Cervical Plexus Block After Single-Incision Transaxillary Robotic Thyroidectomy. A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* September-October 2016; 41 (5): 21-38.
21. Fujiwara A., Komasa N., Minami T. Pectoral nerves (PECS) and intercostal nerve block for cardiac resynchronization therapy device implantation. *Springerplus* 2014; 3: 409.
22. Blanco R., Parras T., McDonnell J.G., Prats-Galino A. Serratus plane block: a novel ultrasound-guided thoracic wall nerve block. *Anaesthesia* 2013; 68: 1107-1113.
23. Fujiwara S., Komasa N., Minami T. Pectoral nerve blocks and serratus-intercostal plane block for intractable postthoracotomy syndrome. *Journal Clin Anesth.* 2015; 27: 275-276.
24. Saleem M., Irvine V. Pain Score "0/10" A novel approach for free pain breast surgery. Highlights and Abstracts XXXIV ESRA Congress, Lubljana, Sept. 2014: 1-16.
25. Nair AS., Sahoo R.K., Ganapathy M., Mudunuri R. Ultrasound guided blocks for surgeries: procedures involving chest wall (Pecs 1, 2 and serratus plane block). *Anaesth Pain & Intensive Care* 2015; 19(3): 348-351.

Надійшла 7.10.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. О. О. Тарабрін

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.

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 (Cyr) 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 загальнозживаними.

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 кожен 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 7.1:2006. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижченаведеними схемами.

Для статей:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5 (129): 49-53. Прізвища авторів та назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську.

Для матеріалів конференцій:

Riabinina A.A., Usol'tseva N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, Liotropnye zhidkie kristally i nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, p. 73-75.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці — у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій — назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) — англійською.

Для монографій та інших книжок:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки — курсивом у транслітерації з перекладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок — англійською, назва видавництва — у транслітерації.

Зауважимо: у списку латиницею потрібно вказувати всіх авторів літературного джерела, на яке посилаєтесь (ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 цього не передбачає). Також не слід у ньому застосовувати передбачених ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 знаків розділення: // і —. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

17. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582–97 і ГОСТ 7.12–93.

18. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів, факсів та адреси електронної пошти.

19. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).

Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

20. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та 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, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

22. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

23. Коректури авторам не висилаються, проте якщо це не порушує графіка виходу журналу, можливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

24. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

25. Статті для публікації направляти за адресою: Щербакову С. С., вул. Софіївська, 9, кв. 3, м. Одеса, 65082.

26. Контактний телефон 0972534256.

27. E-mail: aicjournal@gmail.com

28. Сайт aicjournal.com.ua

Редакційна колегія

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 publica-

tion of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal's site and in other sources.

6. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Times New Roman (Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.

7. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

8. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- h) formulation of the aim of the article (raising a task);
- i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;
- j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- k) references;
- l) two abstracts — in Russian up to 600–800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1200–1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

9. The abstract in English (all abstracts) should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

10. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

11. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

12. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

13. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 15 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

14. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU GOST 7.1:2006. 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:

Riabina A.A., Berezina E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally and nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, 73-75.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

For monographs and other books:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221

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 (DSTU GOST of 7.1:2006 does not provide it). Also one should not use the signs of division: // and —, which are provided by DSTU GOST of 7.1:2006. 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 for-

mats 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: Shcherbakov S. S. Sofievskaya street 9, 3, Odessa, 65082.

24. Contact number: 0972534256

25. E-mail: aicjournal@gmail.com

26. Website aicjournal.com.ua

Editorial Board



Founded in 2012
**KLINIČNA ANESTEZIOLOGIÂ
ta INTENSIVNA TERAPIÂ**
**Clinical Anesthesiology
& Intensive Care**



Founders

The Odessa National Medical University

Public Organization “The Odessa Scientific and Practical Society of Hemostasiology, Anesthesiology and Intensive Care”

Editor-in-Chief Academician NAMS of Ukraine V. M. Zaporozhan

Vice-Editor-in-Chief O. O. Tarabrin

Executive secretary S. S. Shcherbakov

Editorial Board

O. O. Budnyuk, V. E. Vansovich, A. S. Vladyka, D. G. Gavrychenko, L. S. Godlewskii, V. G. Dubinina, B. S. Zaporozhenko, Y. I. Karpenko, F. I. Kostev, Ch. M. Samama (Paris, France), V. V. Suslov, Y. V. Suhin, O. O. Tarabrin (*Vice-Editor-in-Chief*), R. O. Tkachenko, S. S. Shcherbakov (*Executive Secretary*)

Editorial Council

M. A. Georgiyants – Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine), F. S. Glumcher – Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine), S. M. Gritsenko – Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education (Zaporizhzhia, Ukraine), Ch. Werner – University Clinic (Mainz, Germany), Yu. Yu. Kobelyatsky – Dnipropetrovsk State Medical Academy (Dnipropetrovsk, Ukraine), K. M. Lebedinskii – Ilya I. Mechnikov North-Western State Medical University (St. Petersburg, Russia), H. V. Llau – Catholic University of Valencia “San Vicent Martyr” (Valencia, Spain), J. Nadstawek – University Clinic of Bonn (Bonn, Germany), P. Pelozzi – University of Insubriya (Varese, Italy), Ya. M. Pidhirnyy – D. Halytskyi Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine), I. I. Titov – Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine), I. I. Tyutrin – Siberian State Medical University (Tomsk, Russia), L. V. Usenko – Dnipropetrovsk State Medical Academy (Dnipropetrovsk, Ukraine), V. I. Cherny – Donetsk National Medical University (Krasnyi Liman, Ukraine), Ye. Chumachenko – Hospital Center “Euro-Seine” (Paris, France), S. Shandru – Nikolae Testimițanu State University of Medicine and Pharmacy (Chisinau, Moldova), Ye. M. Shifman – V. I. Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)

