

**К**ЛІНІЧНА  
**АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ**  
*та* **ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ**  
НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

SCIENTIFIC JOURNAL

**Clinical Anesthesiology  
& Intensive Care**



**№ 1 (3)**  
**2014**



*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, Ю. І. Налапко, В. В. Суслов, Ю. В. Сухін, Р. О. Ткаченко, О. О. Тарабрін (*заступник головного редактора*), С. С. Щербаков (*відповідальний секретар*)

### **Редакційна рада**

А. В. Бутров – медичний факультет Російського університету дружби народів (Москва, Росія), М. А. Георгіянц – Харківський національний медичний університет (Харків, Україна), Ф. С. Глумчер – Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця (Київ, Україна), С. М. Гриценко – Запорізька медична академія післядипломної освіти (Запоріжжя, Україна), Ю. Ю. Кобеляцький – Дніпропетровська державна медична академія (Дніпропетровськ, Україна), К. М. Лебединський – Північно-Західний державний медичний університет ім. І. І. Мечникова (Санкт-Петербург, Росія), І. В. Молчанов – Російська медична академія післядипломної освіти (Москва, Росія), Я. М. Підгірний – Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького (Львів, Україна), І. І. Тітов – 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), А. А. Хижняк – Харківський національний медичний університет (Харків, Україна), В. І. Черній – Донецький національний медичний університет (Донецьк, Україна), Є. М. Шифман – Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології ім. акад. В. І. Кулакова (Москва, Росія), І. П. Шлапак – Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (Київ, Україна), Р. Грех – Університетський коледж Лондона (Лондон, Англія), Д. Дуда – Католицька клініка Майнца (Майнц, Німеччина), Х. В. Ллау – Католицький університет Валенсії «Сан Вінсент Мартір» (Валенсія, Іспанія), Й. Надставек – Університетська клініка Бонна (Бонн, Німеччина), П. Пелозі – Університет Інсубрія (Варезе, Італія), Ч. М. Самама – Університет Париж Декарт (Париж, Франція)



## Зміст Contents

### Оригінальні дослідження Original Researches

- Состояние системы РАСК у беременных с преэклампсией по данным «глобального теста» низкочастотной пьезотромбоэластографии  
*В. Н. Запорожан, И. И. Тютрин, В. В. Удут, О. А. Тарабрин, В. Ф. Клименкова*
- State of regulatory system of blood aggregation in pregnant women with pre-eclampsia according to the low frequency pyezothromboelastography “global test”  
*V. N. Zaporozhan, I. I. Tyutrin, V. V. Udut, O. A. Tarabrin, V. F. Klimenkova* ..... 5
- Діагностика, профілактика та комплексна корекція системи гемостазу у хворих на міому матки у періопераційному періоді  
*В. Г. Дубініна, Г. І. Мазуренко*
- Diagnosis, prevention and correction of hemostasis in patients with uterine fibroids in the perioperative period  
*V. G. Dubinina, G. I. Mazurenko* ..... 14
- Thoracic epidural anesthesia/analgesia prevents BNP level increasing after major abdominal surgery  
*О. А. Шайда, Ю. Ю. Кобеляцький*
- Торакальна епидуральна анестезія/аналгезія предупреджує підвищення рівня BNP після абдомінальних хірургічних втручання  
*О. А. Шайда, Ю. Ю. Кобеляцький* ..... 20



Гостре післяопераційне пошкодження нирок <i>В. П. Шано, І. В. Гуменюк, Є. З. Губієва, І. В. Струкова, С. В. Гладка, Л. Л. Гайдаш</i> Acute postoperative kidney damage <i>V. P. Shano, I. V. Gumenyuk, Ye. Z. Gubieva, I. V. Strukova, S. V. Gladka, L. L. Gaydash</i> .....	29
Системний запальний відповідь інфекційного і неінфекційного генезу: гемодинаміка і маркери пошкодження (багаторічне дослідження) <i>Є. В. Григор'єв, Г. П. Плотников, Д. Л. Шукевич, М. С. Рубцов, А. С. Головкин</i> Systemic inflammatory response of infectious and noninfectious origin: hemodynamics and damage markers (multicenter research) <i>Ye. V. Grigoriev, G. P. Plotnikov, D. L. Shukevich, M. S. Rubtsov, A. S. Golovkin</i> .....	39
Безпечно інтубація трахеї при анестезіологічному забезпеченні операції тонзилектомії <i>О. О. Буднюк, І. Л. Басенко, О. Л. Бутенко</i> Safe intubation during anesthesiological management of operation tonsillectomy <i>O. O. Budnyuk, I. L. Basenko, O. L. Butenko</i> .....	44
Проведення тромбопрофілактики у пацієнтів з трансуретральною резекцією простати <i>Ю. О. Вінник, О. І. Щур, О. О. Павлов</i> Thromboprophylaxis in patients with prostate transurethral resection <i>Yu. O. Vinnik, O. I. Shchur, O. O. Pavlov</i> .....	49

### **Експериментальна анестезіологія Experimental Anesthesiology**

Анестезія при алотрансплантації нирки <i>В. В. Суслов, С. М. Грищенко</i> Anesthesia in kidney allografting <i>V. V. Suslov, S. M. Gritsenko</i> .....	58
Особливості анестезіологічного забезпечення при ендопротезуванні кульшового суглоба в осіб похилого віку <i>О. П. Куліш</i> Features of anesthetic management for total hip arthroplasty in the elderly <i>O. P. Kulish</i> .....	66

## Клінічний випадок Case Reports

- Досвід діагностики та комплексного лікування  
гострого тромбозу судин брижі тонкого кишечника у дітей  
*В. І. Босенко, О. В. Бугайов, В. М. Лазанюк*  
Experience of diagnosis and treatment of acute  
thrombosis of mesentery in children  
*V. I. Bosenko, O. V. Bugayov, V. M. Lazanyuk* ..... 71

## Огляди Reviews

- Concept, definition and classification  
of the intra-abdominal hypertension in pregnancy  
*D. V. Marshalov, I. A. Salov, E. M. Shifman,  
A. P. Petrenko, Zh. L. Silchenko*  
Понятие, определение и классификация  
внутрибрюшной гипертензии при беременности  
*Д. В. Маршалов, И. А. Салов, Е. М. Шифман,  
А. П. Петренко, Ж. Л. Сильченко* ..... 75
- Нові біомаркери тяжкого сепсису та септичного шоку  
(аналітичний огляд)  
*Л. О. Мальцева, М. Ф. Мосенцев, О. І. Мальцева,  
В. Г. Черненко, В. М. Лісничка*  
The new biomarkers of severe sepsis and septic shock  
(an analytic review)  
*L. O. Maltseva, M. F. Mosentsev, O. I. Maltseva,  
V. G. Chernenko, V. M. Lisnycha* ..... 84
- Statins and perioperative myocardial infarction  
*I. A. Morozov, A. G. Lezhnyov, A. V. Kuligin, E. V. Kiseleva, K. E. Tsapin*  
Статины и инфаркт миокарда в периоперационном периоде  
*И. А. Морозов, А. Г. Лежнев, А. В. Кулигин, Е. В. Киселева, К. Э. Цапин* ..... 90
- Прогнозирование ответа на инфузионную нагрузку:  
от теории к практике  
*В. В. Кузьков, Е. В. Фот, А. А. Смёткин, М. Ю. Киров*  
Prediction of the beneficial response to the fluid load: from theory to practice  
*V. V. Kuzkov, Ye. V. Fot, A. A. Smyotkin, M. Yu. Kirov* ..... 95

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

- Дефиниции сепсиса — пути достижения консенсуса  
клиницистов и морфологов  
*С. А. Шляпников, В. В. Федорова*  
Sepsis definitions — ways to consensus  
of clinicians and morphologists  
*S. A. Shlyapnikov, V. V. Fedorova* ..... 113

Antibiotic therapy in problems of nosocomial infections

*Z. Rybicki*

Проблема антибиотикотерапии при нозокомиальных инфекциях

3. Рыбицкий ..... 119

**Авторам  
To authors**

Вимоги до рукописів статей

Manual of the Article Style ..... 126

Друкується за рішенням Вченої ради  
Одеського національного медичного університету.

Протокол № 6 від 20.02.2014 р.

<b>Журнал «Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. Clinical Anesthesiology and Intensive Care», № 1 (3), 2014 р.</b>	
<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>Редактор випуску</i> В. М. Попов <i>Літературні редактори і коректори</i> А. А. Гречанова, Р. В. Мерешко, Т. А. Пятковська, О. В. Сидоренко, О. В. Титова, К. М. Цвігун <i>Художній редактор</i> А. В. Попов <i>Комп'ютерний дизайн, оригінал-макет</i> В. М. Попов, А. В. Попов <i>Поліграфічні роботи</i> І. К. Каневський, Ю. В. Гречанов</p>
<p>Журнал зареєстровано Державною реєстраційною службою України. Свідоцтво про реєстрацію КВ № 19036-7916Р. Підписано до друку 05.05.2014. Формат 70x100/16. Папір офсетний. Обл.-вид. арк. 13,0. Тираж 300. Зам. 1757. Видано і надруковано Одеським національним медичним університетом. 65082, Одеса, Валіховський пров., 2. Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001</p>	

УДК 616-089.5+618

В. Н. Запорожан<sup>1</sup>, И. И. Тютрин<sup>2</sup>, В. В. Удут<sup>3</sup>,

О. А. Тарабрин<sup>1</sup>, В. Ф. Клименкова<sup>4</sup>

**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ РАСК У БЕРЕМЕННЫХ  
С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ ПО ДАННЫМ «ГЛОБАЛЬНОГО ТЕСТА»  
НИЗКОЧАСТОТНОЙ ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ**

<sup>1</sup> *Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,*

<sup>2</sup> *ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск,  
Российская Федерация,*

<sup>3</sup> *ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск, Российская Федерация,*

<sup>4</sup> *ОГАУЗ «Областной перинатальный центр», Томск, Российская Федерация*

УДК 616-089.5+618

В. Н. Запорожан, И. И. Тютрин, В. В. Удут, О. А. Тарабрин, В. Ф. Клименкова

**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ РАСК У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ ПО ДАННЫМ «ГЛОБАЛЬНОГО ТЕСТА» НИЗКОЧАСТОТНОЙ ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ**

**Цель работы:** оценить глубину расстройств гемостатического потенциала (ГП) у беременных женщин с преэклампсией методом низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ).

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 76 пациенток с тяжелой преэклампсией на этапе родоразрешения (35–39 нед.), 130 условно здоровых небеременных женщин, 64 условно здоровые беременные женщины перед родами (39–40 нед.). Функциональное состояние системы гемостаза оценивали методом НПТЭГ. Была проверена нормальность распределения количественных показателей с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Затем проведено статистическое описание групп, включенных в исследование, с использованием непараметрических методов. Оценивались количественные данные, представленные в виде Me [LQ; UQ] (где Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль). Для проверки статистических гипотез о различии между исследуемыми группами использовали непараметрический критерий Манна — Уитни (где  $p$  — достигнутый уровень значимости).

**Результаты.** Анализ гемостатического потенциала (ГП) пациенток с преэклампсией показал, что последние могут быть разделены на две группы, основными стратификационными признаками которых являются: состояние на-

чального етапа гемокоагуляції (ініціація/ампліфікація, ИКК) і щільність поперечно шитого фібрину (ПСФ) — результуюча функціональної активності системи РАСК (МА). Гемостатический потенціал обстежуваних першої групи характеризується здвигом НПТЭГ «вліво і ввєрх», ПСФ — структурної гіперкоагуляцією на фонє хронометричєскої гіпокоагуляції. Во другій групє пацієнток с прєєклампсией ГП такжє характеризується здвигом НПТЭГ «вліво і ввєрх», однак при этом в аналізуємій аликвотє цельної крові не реєструється почальний етап ініціації.

**Выводы.** Вывявлєны два типа гемостатичєскогò потенціала: с наличиєм и отсутствиєм увєличєния интенсивности контактної фазы коагуляції. Оперативное исследование проб цельної крові, содержащих аликвоты продуцентòв эндотєлия (ряд из которòх реалізуєт эффєкты в ограниченном временном интервалє), формєнных элементòв крові и факторòв гемостаза позволєєт получать объективную інформацію о «временном срезє» состоянния гемостатичєскогò потенціала и свовєременно проводить таргєтную коррєкцію изменєний в системє РАСК при прєєклампсии.

**Ключевые слова:** прєєклампсия, гемостатичєский потенціал, низкочастотная пьєзотромбоэластография.

UDC 616-089.5+618

V. N. Zaporozhan, I. I. Tyutrin, V. V. Udut, O. A. Tarabrin, V. F. Klimenkova

#### STATE OF REGULATORY SYSTEM OF BLOOD AGGREGATION IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA ACCORDING TO THE LOW FREQUENCY PYEZOTHROMBOELASTOGRAPHY “GLOBAL TEST”

**Background.** To assess the depth of hemostatic potential disorders in pregnant women with preeclampsia by low-frequency pyezothromboelastography (LFPTE).

**Materials and methods.** 76 patients with severe preeclampsia at the stage of delivery (35–39 weeks), 130 conditionally healthy nonpregnant women, 64 conditionally healthy pregnant women before birth (39–40 weeks) participated in the study. Functional condition of hemostatic system was assessed by the LFPTE.

Distribution of quantitative indicators was tested utilizing Kolmogorov–Smirnov criterion. Statistical description of the groups included in the study was performed using the non-parametric methods. Outcomes were presented in the form of Me [LQ; UQ] (where Me — median, LQ — lower quartile, UQ — upper quartile). Nonparametric Mann–Whitney Test was utilized to test statistical hypotheses concerning the difference between the study groups (where p — achieved significance level).

**Results.** Analysis of haemostatic potential of patients with preeclampsia showed that they can be divided into two groups, the main stratification signs are the state of the initial phase of coagulation (initiation/amplification) and the density of cross-linked fibrin. Hemostatic potential of the first group is characterized by a LFPTE “left and up” shift, cross-linked fibrin is characterized by structural hypercoagulation background chronometric hypocoagulation. The second group of patients with preeclampsia is also characterized by a hemostatic potential LFPTE “left and up” shift, but at the same time the initial stage of initiation is not registered in the analyzed aliquot of whole blood.

**Conclusions.** During the study two types of hemostatic capacity were identified: with and without increasing intensity of coagulation contact phase. Investigation of whole blood samples containing aliquots of endothelial producers (some of which implement effects in the limited time interval) of blood cells and hemostasis factors, allows obtaining objective information about the “time slice” of the hemostatic potential state and timely performed targeted correction system changes in regulatory system of blood aggregation in preeclampsia.

**Key words:** preeclampsia, hemostatic potential, low-frequency pyezothromboelastography.



## Введение

Этиопатогенетические аспекты развития таких осложнений беременности, как задержка развития плода (ЗРП), преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), тромбогеморрагический синдром (ТГС), тромбозы и тромбоемболии, лежат в основе разработки патогенетических принципов их профилактики и лечения.

Открытие антифосфолипидного синдрома (АФС), ряда генетических дефектов системы гемостаза (мутация фактора Лейдена, протромбина, полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), протеина С (PROC), тромбомодулина (TUBO), тромбоцитарных рецепторов как ключевых причин приобретенной и генетической тромбофилий) значительно расширило представление о патогенезе вышеперечисленных осложнений беременности, а внедрение в клиническую практику новых технологий сделало возможным их своевременную диагностику и профилактику [2; 10].

Одна из актуальнейших проблем современного акушерства — это преэклампсия — осложнение беременности, в основе которой лежат расстройства кровообращения как на микроциркуляторном, так и системном уровнях [1; 23; 24; 27]. Преэклампсия встречается в 7–16 % случаев, стабильно занимает третье место в структуре материнской смертности (12–15 %) и является ведущей причиной перинатальной заболеваемости (640–780 ‰) и смертности (18–30 ‰) [9; 20].

подавляющее большинство исследователей считают, что в основе развития комплексных проявлений преэклампсии лежит эндотелиальная дисфункция [6; 8; 21; 31–33]. Не углубляясь в причины ее развития при преэклампсии, отметим, что в настоящее время под дисфункцией эндотелия понимают дисбаланс медиаторов, обеспечивающих в нормальных условиях оптимальное течение всех эндотелий-зависимых процессов [19; 26; 28]. Эндотелиальная дисфункция при преэклампсии приводит к преобладанию вазоконстрикции, пролиферативных процессов, тромбогенного потенциала и снижению тромборезистентности сосудистой стенки [25; 29; 30].

Общепринятый тренд диагностики эндотелиальной дисфункции основан на определении эндотелиальных маркеров, среди множества которых важнейшими являются повышенные уровни: PAI-1, PAI-2, оксида азота, простагландина I<sub>2</sub>, протеинов S и C, антитромбина III [7–9; 22].

На наш взгляд, предлагаемый методологический подход в оценке степени эндотелиальной дисфункции содержит фрагментарную информацию и априори не отражает все нюансы гемостатического потенциала (ГП) — интегративной составляющей полного цикла гемокоагуляции, обеспечивающей необходимую текучесть крови и восстановление целостности сосудистой стенки при ее повреждении [3; 25; 32]. Нам представляется, что только оценка ГП в цельной крови в режиме “point-of-care test” позволяет оценить всю совокупность воздействия элементов системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) в условиях влияния неизбежного стрессора — стандартной контактной активации. Действительно, проба цельной крови, содержащая аликвоты продуцентов эндотелия (ряд из которых реализуют эффекты в ограниченном временном интервале от 1·10<sup>-3</sup> до 30 с), форменные элементы крови и плазменные факторы гемостаза, используемая для оперативного анализа, позволяет получать объективную информацию о «временном срезе» состояния ГП.

Очевидно, что генерализованная реакция эндотелия при его дисфункции, в отличие от апо-, паракринной при физиологических условиях, формирует существенные предпосылки для развития «вирховской триады», инициирующей широ-

кий спектр тромботических, геморрагических и тромбоэмболических осложнений в различных участках сосудистого русла [4].

Нам представляется, что системный характер эндотелиальной дисфункции должен вызывать реакцию ГП на всех этапах формирования поперечно сшитого фибрина (ПСФ), которая может быть оценена чувствительным «глобальным тестом» в режиме “point-of-care test”.

**Целью** настоящей работы явилась оценка глубины расстройств ГП у беременных женщин с преэклампсией методом низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ).

### **Материалы и методы исследования**

Исследование проведено на базе ОГАУЗ «Областной перинатальный центр» Томска с участием 76 пациенток с тяжелой преэклампсией на этапе родоразрешения (35–39 нед.), средний возраст ( $27,0 \pm 4,9$ ) года, 130 условно здоровых небеременных женщин, средний возраст ( $31,0 \pm 4,2$ ) года, и 64 условно здоровых беременных женщины перед родами (39–40 нед.), средний возраст ( $29,0 \pm 6,3$ ) года, после подписания добровольного информированного согласия. Срочные роды через естественные родовые пути произошли у 61 (95 %) здоровой беременной женщины, кесарево сечение по сочетанным показаниям проведено 3 (5 %) женщинам, средняя оценка новорожденных по шкале Апгар составила 8–9 баллов. Все пациентки с тяжелой преэклампсией были родоразрешены путем кесарева сечения, средняя оценка новорожденных по шкале Апгар 6–7 баллов, один случай антенатальной гибели плода.

Стандартизация этапа пробоподготовки обеспечивалась соблюдением следующих условий:

- забор крови из кубитальной вены без наложения жгута в количестве 1 мл;
- 3-компонентный силиконированный шприц,  $V=2,5$  мл;
- разовая кювета из медицинского пластика,  $V=0,45$  мл;
- немедленное (10–12 с) начало исследования.

Функциональное состояние системы гемостаза оценивали методом НПТЭГ на аппаратно-программном комплексе АРП-01М «Меднорд», Россия, регистрационное свидетельство ФРС № 2010/09767 [5; 11–18; 25].

Определение ГП проводили с использованием компьютерной программы ИКС «ГЕМО-3», включающей оценку:

- начального этапа коагуляции: инициацию, амплификацию, интенсивность контактной коагуляции (ИКК);
- тромбиновой активности: константа тромбиновой активности (КТА), интенсивность коагуляционного драйва (ИКД);
- интенсивности полимеризации сгустка (ИПС);
- времени образования поперечно сшитого фибрина ( $t_3$ );
- максимальной плотности сгустка (МА);
- коэффициента суммарной противосвертывающей активности (КСПА);
- интенсивности ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС);
- определение «точки желирования» ( $t_3$  — время свертывания крови).

Определение и расчет анализируемых показателей представлены на рис. 1.

Рутинные коагуляционные тесты выполняли при помощи автоматизированного анализатора гемостаза StaCompact (Roche, Швейцария) с оценкой АЧТВ, тромбинового, протромбинового времени (с автоматическим расчетом МНО, % по Квику), определением антикоагулянтов (в том числе антитромбина III, протеинов С и S), уровня фибриногена по Клауссу.

Полученные данные обработаны в среде Microsoft Excel и SPSS 13.0. Была проверена нормальность распределения количественных показателей с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Затем проведено статистическое описание групп, включенных в исследование с использованием непараметрических методов. Оценивались количественные данные, представленные в виде  $Me [LQ; UQ]$  (где  $Me$  — медиана,  $LQ$  — нижний квартиль,  $UQ$  — верхний квартиль). Для проверки статистических гипотез о различии между исследуемыми группами использовали непараметрический критерий Манна — Уитни (где  $p$  — достигнутый уровень значимости).

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ ГП пациенток с преэклампсией показал, что они могут быть разделены на две группы, основными стратификационными признаками которых являются: состояние начального этапа гемокоагуляции (инициация/амплификация, ИКК) и плотность ПСФ — результирующая функциональной активности системы РАСК (МА).

Как видно из представленных в табл. 1 и на рис. 2 и 3 данных, ГП обследуемых первой группы ( $n=38$ ) характеризуется, в алгоритме оценки НПТЭГ, сдвигом НПТЭГ «влево и вверх», при этом начальный этап коагуляции существенно активирован: ИКК увеличена на 59 % ( $p<0,001$ ) по сравнению со здоровыми небеременными женщинами и на 91 % ( $p<0,001$ ) по сравнению с условно здоровыми беременными женщинами. При том этап пропагации в данной группе, оцениваемый с помощью таких показателей, как КТА, «точка желирования» ( $t_3$ ), ИКД (см. табл. 1), значительно усилен только на пике протеолитического этапа в «точке желирования», КТА увеличена на 19 % ( $p<0,05$ ), ИКД — на 28 % ( $p<0,01$ ) по сравнению со здоровыми небеременными женщинами, что кардинально отличает его от такового у условно здоровых беременных, у которых КТА увеличена на 89 % ( $p<0,001$ ), ИКД — на 77 % ( $p<0,001$ ), а «точка желирования» ( $t_3$ ) уменьшена до 4,9 с [4; 5,3] против 7,6 с [5,9; 9,2] ( $p<0,001$ ). Отсутствие реакции противосвертывающей системы у пациенток с преэклампсией: КСПА=2,4 [2; 2,7] — свидетельствует о дисбалансе системы РАСК, в отличие от сбалансированной реакции противосвертывающей системы у здоровых беременных женщин, у которых КСПА возрастает на 95 % ( $p<0,001$ ) по сравнению со здоровыми небеременными женщинами.

Иная картина отмечается на полимеризационном и стабилизационном этапах образования ПСФ. Если у условно здоровых беременных и условно здоро-

Амплитуда, отн. ед.

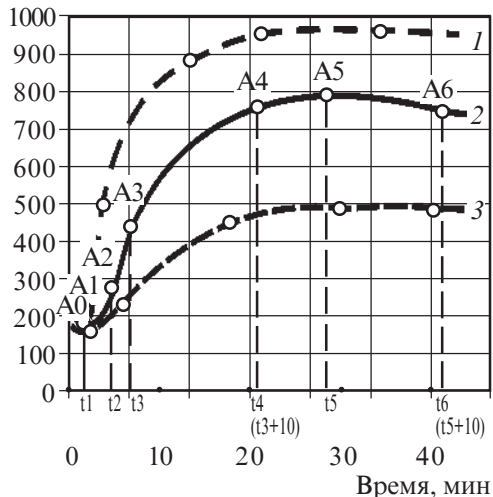


Рис. 1. Алгоритм определения и расчета анализируемых показателей низкочастотной пьезотромбоэластографии при «гиперкоагуляционном» (1), «нормакоагуляционном» (2) и «гипокоагуляционном» (3) типе гемостатического потенциала:

$$\text{ИКК}=(A1-A0)/t_1; \text{КТА}=100/t_2;$$

$$\text{ИКД}=(A3-A0)/t_3; \text{ИПС}=(A4-A3)/t_4(\text{const});$$

$$\text{КСПА}=\text{ИКД}/\text{ИПС}; \text{ИТС}=\text{МА}/t_6;$$

$$\text{ИРЛС}=[(A5-A6)-100]/A5$$

**Основные показатели НПТЭГ здоровых женщин,  
пациенток с преэклампсией с разным типом реакции ИКК,  
здоровых беременных женщин, Me [LQ; UQ]**

Показатель	Условно здоровые женщины, n=78	Преэклампсия ИКК+, n=38	Преэклампсия ИКК-, n=38	Условно здоровые беременные, n=62
A0	187 [146; 212,5]** ^^^	243 [179; 300]***	55 [47; 148]	156 [130; 194]* ^^^
A1	148 [109; 177]^ ^^	168 [69; 213]***	—	131 [113,5; 157]^ ^^
t <sub>1</sub>	0,9 [0,6; 1,3]^ ^^	1,4 [0,6; 1,8]***	—	0,95 [0,6; 1,5]^ ^^
ИКК	-27,3 [-36; -16,2]*** ^^^	-43,3 [-89,4; -33]***	—	-22,65 [-32; -18,1]*** ^^^
КТА	29,4 [25; 38]* ^	35 [30,3; 45,5]	50 [26,3; 59]	55,5 [44,5; 64,5]***
t <sub>3</sub>	7,6 [5,9; 9,2]^	7,3 [5,9; 8,4]*	5,7 [4,7; 7,3]	4,9 [4; 5,3]*** ^
ИКД	37,6 [32,5; 43,5]** ^	48 [40,7; 61]	59 [44; 71]	66,6 [53,2; 75,5]***
A4	602,5 [572; 631,5]***	722 [656; 782]**	639 [578; 698]	580 [527; 649,5]*** ^
t <sub>4</sub>	17,7 [15,95; 19,2]^	17,3 [16; 28,4]	16 [14,7; 17,3]	14,9 [14; 15,3]*** ^
ИПС	16,75 [13,65; 19,65]**	20,6 [16,2; 23]	18,4 [16,1; 22,7]	15,75 [12,5; 17,3]*** ^
t <sub>5</sub>	34 [27; 38]***	40,5 [36,4; 50]	37,4 [30; 42]	35,15 [32,1; 39,35]**
МА	503 [466,5; 560,5]*** ^^^	692 [633; 737]	616 [563; 700]	535 [487; 567,5]*** ^^^
ИТС	15,6 [14; 18,1]	16,8 [14; 19]	17,6 [14; 19,5]	15,05 [13,35; 16,95]^
КСПА	2,35 [1,9; 2,8]^	2,4 [2; 2,7]**	2,61 [2,56; 4,1]	4,58 [3,39; 5,85]*** ^
ИРЛС	0,9 [0,1; 2,5]	0,5 [0; 1,8]	0,5 [0,1; 1,5]	1 [0,45; 1,5]

*Примечание.* \* —  $p_1 < 0,05$ ; \*\* —  $p_1 < 0,01$ ; \*\*\* —  $p_1 < 0,001$  — статистически значимые различия между группой пациенток с преэклампсией ИКК+ и здоровыми небеременными женщинами, группой пациенток с преэклампсией ИКК-, здоровыми беременными; ^ —  $p_2 < 0,05$ ; ^^ —  $p_2 < 0,01$ ; ^^^ —  $p_2 < 0,001$  — статистически значимые различия между группой пациенток с преэклампсией ИКК- и здоровыми небеременными женщинами, здоровыми беременными.

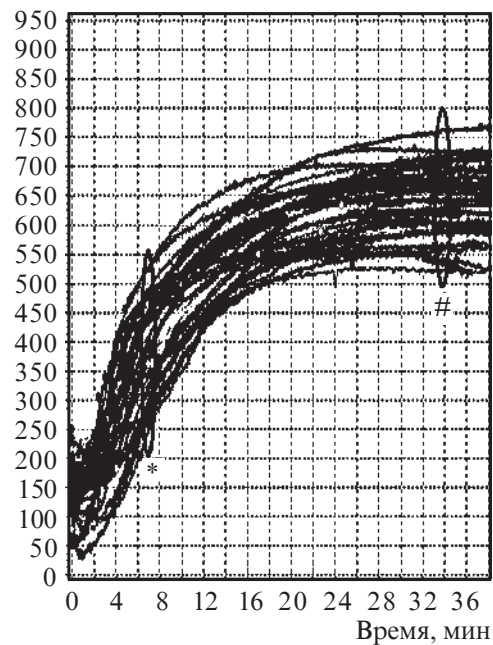
вых женщин образование ПСФ характеризуется хронометрической и структурной нормокоагуляцией, то в первой группе пациенток с преэклампсией регистрируется структурная гиперкоагуляция (увеличение A4 на 20 %;  $p < 0,001$ ) на фоне хронометрической гипокоагуляции (t<sub>3</sub> удлинено на 19 %;  $p < 0,001$ ).

Во второй группе пациенток с преэклампсией (n=38) ГП также характеризуется сдвигом НПТЭГ «влево и вверх», однако при этом в анализируемой аликвоте цельной крови не регистрируется начальный этап инициации/амплификации, что, по нашему мнению, свидетельствует о внутрисосудистой активации процесса, подтверждаемой регистрируемым статистически значимым усилением этапа пропагации: КТА увеличена на 70 % ( $p < 0,01$ ) по сравнению со здоровыми женщинами, а ИКД — на 57 % ( $p < 0,01$ ) на фоне 33 % сокращения времени наступления «точки желирования» ( $p < 0,001$ ).

Указанные изменения приближают состояние анализируемого этапа коагуляции к таковому у здоровых беременных женщин, однако происходят на фоне структурной гиперкоагуляции (A4 увеличена на 6 %;  $p > 0,05$ , а МА — на 25 %;  $p < 0,001$ ) и на фоне отсутствия реакции противосвертывающей системы (КСПА=2,61 с [2,56; 4,1] против 4,58 с [3,39; 5,85] у здоровых беременных).

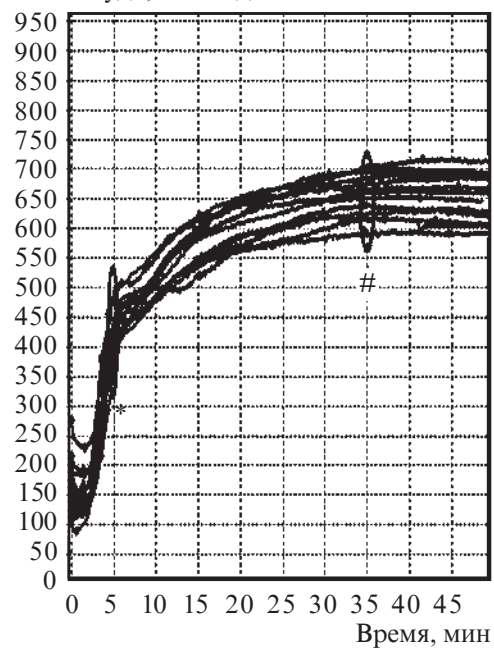
Отсутствие усиления фибринолитической активности, которая оценивается по данным показателя ИРЛС, в обеих анализируемых группах с преэклампсией, у которых регистрируется структурная гиперкоагуляция, на наш взгляд, подтвер-

Амплитуда, отн. ед.



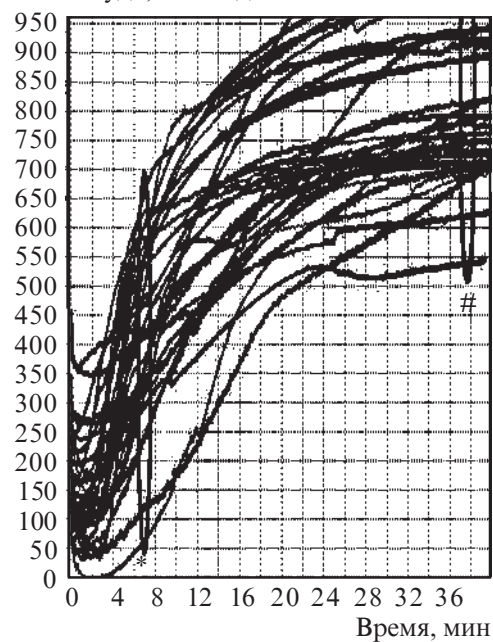
*a*

Амплитуда, отн. ед.



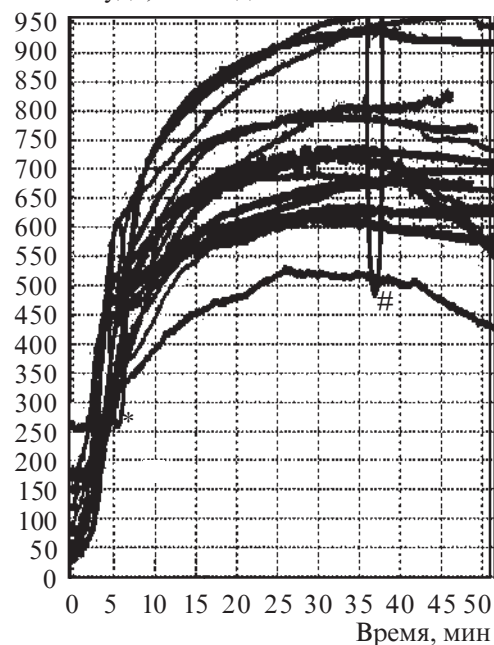
*б*

Амплитуда, отн. ед.



*в*

Амплитуда, отн. ед.



*г*

Рис. 2. Референтные НПТЭГ обследуемых: *a* — условно здоровые небеременные женщины; *б* — условно здоровые беременные женщины; *в* — пациентки с преэклампсией ИКК+; *г* — пациентки с преэклампсией ИКК-; \* — «точка желирования»; # — максимальная плотность сгустка

Амплитуда, отн. ед.

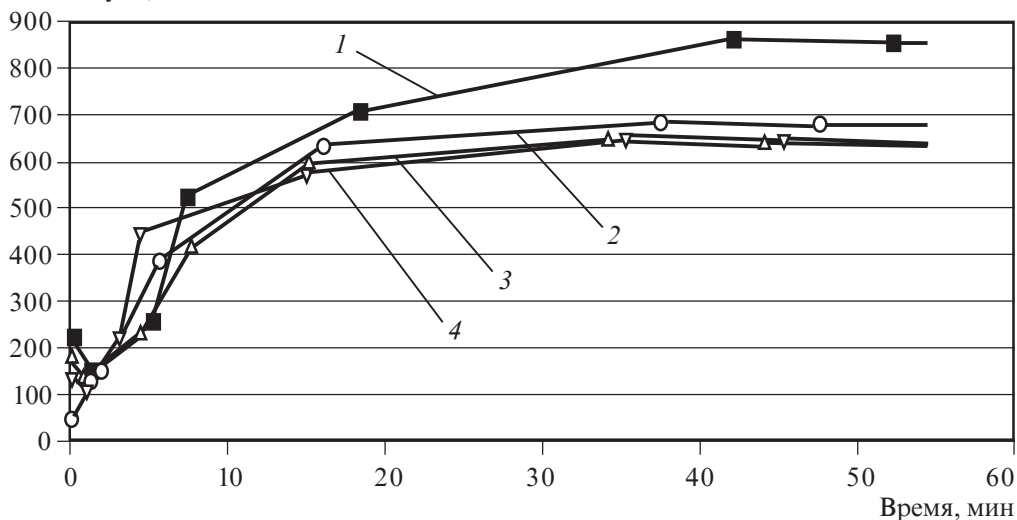


Рис. 3. Интегральные НПТЭГ обследуемых: типы гемостатического потенциала у пациенток с преэклампсией ИКК+ и ИКК-, здоровых небеременных женщин и здоровых беременных женщин: 1 — преэклампсия ИКК+; 2 — преэклампсия ИКК-; 3 — здоровые женщины; 4 — здоровые беременные

ждает диссоциацию системы РАСК не только на этапах образования ПСФ, но и на этапе ретракции и лизиса сгустка.

### Выводы

Таким образом, можно констатировать, что оценка функционального состояния системы РАСК «глобальным тестом» НПТЭГ в предлагаемой модели исследования цельной крови позволяет зарегистрировать нарушения на всех этапах процесса гемокоагуляции, вызванные эндотелиальной дисфункцией и реализующиеся в снижении тромборезистентности сосудистой стенки.

Выявленные расстройства свидетельствуют о нарушении ключевого звена регуляции гемостаза — прямой взаимосвязи свертывающей и противосвертывающей систем, обеспечивающих адекватную реакцию ГП в условиях формирования синдрома общей циркуляторной адаптации организма к беременности и родам.

Обнаруженная диссоциация регуляторов ГП, по нашему мнению, является основополагающей в формировании двух типов реакций ГП у беременных женщин с преэклампсией независимо от состояния начального этапа (инициации/амплификации) гемокоагуляции, выражающегося в существенной *in vivo* или *ex vivo* активации.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К. Гестоз: теория и практика / Э. К. Айламазян, Е. В. Мозговая. — М. : МЕДпресс-информ, 2008. — 207 с.
2. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза : монография / З. С. Баркаган, А. П. Момот. — М. : Ньюдиамед, 2008. — 292 с.
3. Буланов А. Ю. Гемостаз при острой кровопотере: патогенез изменений, контроль и коррекция / А. Ю. Буланов // Тольяттинский медицинский консилиум. — 2011. — № 3/4. — С. 26–28.

4. *Выявление* тромбоопасности как раннего маркера гестоза методом низкочастотной пьезотромбоэластографии / В. Ф. Клименкова, Ю. А. Бочков, М. Н. Шписман, И. И. Тютрин // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 8, ч. 2. – С. 330–333.

5. *Диагностика, лечение и профилактика* тромбозов и тромбоэмболий : сб. статей / под ред. Г. Т. Каирова. – Томск, 2011. – 130 с.

6. *Зайнулина М. С.* Дисфункция эндотелия при осложненном течении беременности / М. С. Зайнулина, Е. В. Мозговая // *Патофизиология микроциркуляции и гемостаза* : сб. науч. работ. – СПб. : Изд-во СПбГМУ, 1998. – С. 389–405.

7. *Зайнулина М. С.* Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе / М. С. Зайнулина, Н. Н. Петрищев // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 1997. – № 1. – С. 59–61.

8. *Макацария А. Д.* Тромбофилические состояния в акушерской практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. – М., 2001. – 704 с.

9. *Мозговая Е. В.* Опыт применения антикоагулянтной терапии в акушерстве с целью коррекции эндотелиальной дисфункции при гестозе / Е. В. Мозговая, Л. В. Печерина, Л. А. Сепиашвили // *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция* / под ред. Н. Н. Петрищева. – СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2003. – С. 83–97.

10. *Момот А. П.* Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики : монография / А. П. Момот. – СПб. : Формат Т, 2006. – 208 с.

11. *Пат.* 107929 МПК А 61 В Кювета для исследования крови / Ю. А. Овсянников, И. И. Тютрин. – Оpubл. 10.09.2011.

12. *Пат.* 106518 МПК А 61 В Устройство для контроля гепаринотерапии / Ю. А. Овсянников, И. И. Тютрин. – Оpubл. 20.07.2011.

13. *Пат.* 98251 МПК G 01 N Устройство для исследования крови / И. И. Тютрин, Ю. А. Овсянников, А. И. Стеценко. – Оpubл. 10.10.2010.

14. *Пат.* 2413953 Рос. Федерация : МПК51 G 01 N 33/86 Способ экспресс-оценки функционального состояния системы гемостаза / И. И. Тютрин, А. И. Стеценко, В. В. Удут, С. А. Грибов, Т. А. Семиглазова, М. А. Соловьев, Е. В. Бородулина ; заявитель и патентообладатель Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт фармакологии Сибирского отделения РАМН. – № 2009121890/15 ; заявл. 08.06.2009.

15. *Пат.* 86317 Устройство для исследования процесса свертывания в микрообъемах крови. – № 2009114966 ; заявл. 27.08.2009.

16. *Пат.* 2282855 Рос. Федерация : МПК51 G 01 N 33/49 Способ оценки функционального состояния системы гемостаза / И. И. Тютрин, О. В. Сорокожердиев, Ю. А. Овсянников, М. Н. Шписман, В. Е. Шипаков, М. Б. Цыренжапов. – № 2004111224/15 ; заявл. 12.04.2004 ; опубл. 27.08.2006, Бюл. № 24.

17. *Пат.* 40110. Устройство для исследования крови / В. О. Сорокожердиев, И. И. Тютрин, А. И. Стеценко. – № 2004111118 ; заявл. 27.10.2004 ; опубл. 27.08.2004, Бюл. № 24.

18. *Пат.* 2184967 Рос. Федерация : МПК G 01 N 33/49 Способ оценки степени активности ревматоидного артрита / И. И. Тютрин, М. Н. Шписман, А. А. Куковякин, И. Б. Каблукова. – Заявл. 01.06.1999 ; опубл. 10.07.2002.

19. *Петрищев Н. Н.* Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н. Н. Петрищев ; под ред. Н. Н. Петрищева. – СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2003. – 184 с.

20. *Савельева Г. М.* Гестоз в современном акушерстве / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина // *Русский медицинский журнал*. – 2006. – № 6. – С. 50–53.

21. *Салахиева Г. С.* О значении эндотелиальной дисфункции в патогенезе гестоза / Г. С. Салахиева, Е. В. Понукалина // *Мать и дитя* : материалы 8-го Рос. форума. – М., 2006. – С. 223.

22. Сидорова И. С. Маркеры дисфункции эндотелия при гестозе / И. С. Сидорова, Н. Б. Зарубенко, О. И. Гурина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 5. – С. 24–27.
23. Стрижаков А. Н. Гестоз: диагностика, акушерская тактика и интенсивная терапия / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, З. М. Мусаев. – М : Информед, 2007. – 79 с.
24. Сухих Г. Т. Преэклампсия : руководство / Г. Т. Сухих, Л. Е. Мурашко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 576 с.
25. Тютрин И. И. Низкочастотная пьезотромбоэластография в диагностике гемостазиологических расстройств : метод. руководство для врачей / И. И. Тютрин, В. В. Удуд, М. Н. Шписман ; Сибирский государственный медицинский университет. – Томск, 2013. – 68 с.
26. Шеманаева Т. В. Клинико-диагностическое и практическое значение маркеров эндотелиоза при гестозе : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. В. Шеманаева, И. С. Сидорова, О. И. Гурина. – М., 2008.
27. Шифман Е. М. Преэклампсия, Эклампсия, HELLP-синдром / Е. М. Шифман. – Петрозаводск : ИнтелТек, 2002. – 413 с.
28. Bdolah Y. Recent advances in understanding of preeclampsia / Y. Bdolah, S. A. Karumanchi, B. P. Sachs // Review Croat Med J. – 2005. – Vol. 46, N 5. – P. 728–736.
29. New insight in physiopathology of preeclampsia and intra-uterine growth retardation: role of inflammation / F. Bretelle, F. Sabatier, R. Shojai [et al.] // Gynec. Obstet. Fertil. – 2004. – Vol. 32, N 6. – P. 482–489.
30. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia / J. M. Davison, V. Homuth, A. Jeyabalan [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15. – P. 2440–2448.
31. Dekker G. A. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts / G. A. Dekker, B. M. Sibai / Am. J. Obstet. Gynecol. – 1998, Nov. – Vol. 179 (5). – P. 1359–1375.
32. Johansson P. I. Treatment of massively bleeding patients: introducing real-time monitoring, transfusion packages and thrombelastography / P. I. Johansson // ISBT science series. – 2007. – Vol. 2. – P. 159–167.
33. Schuiling G. A. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts / G. A. Schuiling, M. M. Faas // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999, Oct. – Vol. 181 (4). – P. 1036–1037.

*Поступила 10.11.2013*

**УДК 618.14-006.36-005.6-07-089-084**

**В. Г. Дубініна, Г. І. Мазуренко**

## **ДІАГНОСТИКА, ПРОФІЛАКТИКА ТА КОМПЛЕКСНА КОРЕКЦІЯ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА МІОМУ МАТКИ У ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ**

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 618.14-006.36-005.6-07-089-084

В. Г. Дубинина, А. И. Мазуренко

### **ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И КОМПЛЕКСНАЯ КОРРЕКЦИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

**Цель работы** — исследование снижения периперационной кровопотери у больных с гистерэктомией, а также выбор методов диагностики, профилактики и комплексной коррекции нарушений в системе гемостаза у больных миомой матки в периперационном периоде.



**Материалы и методы.** Пациенты были разделены на две группы в зависимости от выбора гемостатической терапии. В 1-й группе (44 пациентки) больные не получали специфической гемостатической терапии. Во 2-й группе (48 пациенток) больные получали 15 мг/кг транексамовой кислоты за 30 мин до операции и через 6 ч после — 10 мг/кг. Оценка степени кровопотери проводилась в конце первых послеоперационных суток и учитывала как интраоперационную, так и послеоперационную кровопотерю (в течение первых суток). Состояние гемостаза до, после, а также на следующий день после операции контролировалось низкочастотной пьезоэлектрической тромболографией.

**Результаты.** До операции у пациенток обеих групп выявлены изменения в системе гемокоагуляции по типу усиления агрегации, умеренной гиперкоагуляции и несколько угнетенного фибринолиза. В результате исследования были получены данные о том, что использование транексамовой кислоты позволяет снизить периоперационную кровопотерю на 38,65 % у больных, перенесших гистерэктомию.

**Выводы.** Использование низкочастотной вибрационной пьезоэлектрической гемовискозиметрии позволяет оперативно и достоверно оценить кинетику тромбообразования от начальной вязкости до образования сгустка и его фибринолиза, выявить гемокоагуляционные расстройства у пациенток с экстирпацией матки до, во время и после проведения оперативного вмешательства в течение длительного периода, что позволяет своевременно проводить коррекцию системы гемостаза. Транексамовая кислота является эффективным препаратом для ограничения периоперационной кровопотери при выполнении гистерэктомий.

**Ключевые слова:** гистерэктомия, кровопотеря, фибринолиз, транексамовая кислота.

UDC 618.14-006.36-005.6-07-089-084

V. G. Dubinina, G. I. Mazurenko

## **DIAGNOSIS, PREVENTION AND CORRECTION OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH UTERINE FIBROIDS IN THE PERIOPERATIVE PERIOD**

**Background** — study of decrease of perioperative blood loss in patients with hysterectomy. The choice of methods of diagnosis, prevention and correction of complex hemostasis disorders in patients with uterine cancer in the perioperative period.

**Methods.** The patients were divided into two groups depending on the choice of the hemostatic therapy. The 1st group (44 patients) did not receive specific hemostatic therapy. The 2nd group (48 patients) received 15 mg/kg of tranexamic acid 30 min before the operation and 10 mg/kg — after 6 hrs. Assessment of the degree of blood loss was conducted at the end of the first postoperative day with taking into account both perioperative and postoperative blood loss (within the 1st day). Condition of hemostasis before, after, and the day after the operation was controlled by low-frequency piezoelectric thrombelastography.

**Results.** Before surgery, patients of both groups revealed changes in the coagulation system by enhancing aggregation type, and moderate hypercoagulation and oppressed fibrinolysis. The obtained data confirm that use of tranexamic acid reduce perioperative blood loss by 38.65% in patients with hysterectomy.

**Conclusions.** Using the low-frequency vibration piezoelectric hemoviscozometry allows operatively and reliably estimate the kinetics of thrombosis beginning with the initial viscosity up to clot formation and fibrinolysis, identify hemocoagulation disorders in patients with hysterectomy before, during and after the surgery for a long period, which gives an opportunity to correct system of hemostasis at a proper time. Tranexamic acid is an effective drug to limit perioperative blood loss when performing hysterectomy.

**Key words:** hysterectomy, hemorrhage, fibrinolysis, tranexamic acid.

Міома матки — одне з найпоширеніших доброякісних пухлинних захворювань статевій системи, яке діагностується у 20–30 % жінок репродуктивного віку.

Характерні клінічні прояви росту та розвитку міоми матки нерідко супроводжуються підвищенням менструальної крововтрати, а іноді й матковими кровотечами. Деякі дослідники вважають їх «дисфункціональними», що в основному залежать від «нейроендокринних розладів» [1]. Інші — пов'язують генез патологічної крововтрати перш за все зі зростанням і локалізацією вузлів пухлини, а також із нейроендокринними і гуморальними зрушеннями, що викликають глибокі метаболічні зміни [2]. Маткові кровотечі, що не припиняються після неодноразових вишкрібань слизової оболонки матки, гормонотерапії та інших консервативних методів лікування, часто створюють проблеми як для хворої, так і для лікаря. Повторювані рясні крововтрати найчастіше пов'язані з субмукозною або інтерстиціальною міомою і потребують оперативного лікування, незважаючи на те, що матка може не досягати великих розмірів. Клініцисти вважають це показанням для термінового оперативного лікування [3]. Хронічна постгеморагічна анемія фігурує серед показань до гістеректомії більш ніж у 70 % хворих, які страждають на міому [2].

Таким чином, інтраопераційна крововтрата може бути обтяжливим фактором для перебігу періопераційного періоду. Зменшення крововтрати є актуальною проблемою у хворих, яким планується виконання гістеректомії.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Досліджено результати хірургічного лікування в Одеській обласній клінічній лікарні, гінекологічному відділенні у 92 хворих на лейоміому матки за 2012 р. Основним критерієм включення пацієнтів у дослідження була наявність показань для виконання планового оперативного втручання. Критерії виключення: хворі, які страждають на загострення хронічних захворювань, інфекції, алкоголізм, наркоманію і приймають лікарські препарати, використання яких могло б спотворити гемокоагуляційні тести. Усім пацієнткам проводилася подовжена епідуральна анестезія ропівакаїном. Досліджувані хворі були розділені на дві групи залежно від вибору гемостатичної терапії та рандомізовані за віком, супровідною патологією і тяжкістю стану. У 1-й групі (44 пацієнтки) хворі не отримували специфічної гемостатичної терапії. У 2-й групі (48 хворих) пацієнтки отримували 15 мг/кг транексамової кислоти за 30 хв до операції та через 6 год після втручання — 10 мг/кг. Ступінь крововтрати оцінювали наприкінці першої післяопераційної доби і враховували як інтраопераційну, так і післяопераційну крововтрату (протягом доби).

Стан гемостазу до та після операції, а також наступного дня після операції контролювали інструментальним методом оцінки функціонального стану компонентів системи гемостазу та фібринолізу — з допомогою низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ). Портативний аналізатор реологічних властивостей крові АРП-01М «Меднорд» дозволяє здійснювати контроль найменших змін агрегатного стану крові в процесі її згортання, розраховувати амплітудні та хронометричні константи, що характеризують основні етапи гемокоагуляції та фібринолізу, виявляти патологічні зміни цих характеристик з метою ранньої діагностики різних порушень функціонального стану системи гемостазу [4].

Принцип дії приладу полягає в реєстрації в'язкісних характеристик крові або плазми в процесі її згортання шляхом вимірювання енергії загасання коливань механічного резонансного елемента (зонда), що знаходиться в досліджуваній

проби, вміщеній у термостатовану кювету. Збудливий п'єзоелектричний перетворювач приводить до плоских звукових коливань зонда із заданою амплітудою. Механічна енергія згасання коливань зонда, що залежить від характеристик досліджуваного середовища, які змінюються, перетворюється прийомним п'єзоелектричним перетворювачем в електричний потенціал і реєструється потенціометром. При цьому досліджувані характеристики проби вимірюються безперервно [4]. Прилад забезпечує виведення на персональний комп'ютер графіка зміни опору досліджуваного середовища коливанням зонда, закріпленого на п'єзоелектричному датчику, а програмне забезпечення (ІКС гемо-3) забезпечує розрахунок відповідних амплітудних і хронометричних параметрів.

Референтні значення показників НПТЕГ наведені в табл. 1.

### Результати дослідження та їх обговорення

До операції у пацієнок обох груп виявлені зміни в системі гемокоагуляції за типом посилення агрегації, помірної гіперкоагуляції та дещо пригніченого фібринолізу. Про це свідчило достовірне збільшення порівняно з нормою таких показників: ІКК, ЧЗК, ІКД, МА, ІРЛЗ (табл. 2). Дані порушення в системі гемостазу, за нашими даними, є типовими для пацієнок з пухлинами органів репродуктивної системи [5]. Наприкінці операції у пацієнок 1-ї групи зберігалися посилення агрегації та гіперкоагуляція, відзначена виражена активація фібринолізу. У динаміці показників НПТЕГ наприкінці операції не було відзначено достовірних відмінностей порівняно з доопераційними значеннями, за винятком ІРЛЗ. Вихідна ІРЛЗ становила лише 20,69 % від величини показника після операції ( $p < 0,05$ ). Такі дані свідчать про те, що зберігається активація судинно-тромбоцитарної та коагуляційної ланок гемостазу. Активація фібринолізу та гіперкоагуляція є типовою моделлю реакції організму на операційний стрес.

У пацієнок 2-ї групи наприкінці операції спостерігалася схожа картина порівняно з 1-ю групою: у динаміці показників НПТЕГ наприкінці операції не

Таблиця 1

### Референтні значення основних показників

Показник	Опис показника	Me	Q <sub>L</sub>	Q <sub>U</sub>
A0	Початковий показник агрегатного стану крові	193	142	236
T1	Час контактної фази коагуляції	1,3	0,8	1,6
ІКК	Інтенсивність контактної фази коагуляції	-20	-37	-14
T2	Час досягнення константи тромбіну	4	3,5	4,8
КТА	Константа тромбінової активності	33,33	22,22	38,46
ЧЗК (Т3)	Час згортання крові	8	5,7	10,8
ІКД	Інтенсивність коагуляційного драйву	35,13	31,93	42,55
ІПЗ	Інтенсивність полімеризації згустка	19,9	15,6	28
МА	Максимальна щільність згустка	541	472	655
ІТЗ	Інтенсивність тотального згортання крові	17,04	14,68	20,12
ІРЛЗ	Інтенсивність ретракції та лізису згустка	0,35	-0,98	0,9

Примітка. Me — медіана; Q<sub>L</sub> — нижній кватиль; Q<sub>U</sub> — верхній кватиль.

**Динаміка показників низькочастотної п'єзоелектричної  
тромбоеластографії до, наприкінці та через 24 год після операції  
у хворих, які перенесли гістеректомію**

Показник	До операції 1-ша, 2-га групи	Наприкінці операції		Через 24 год після операції	
		1-ша група	2-га група	1-ша група	2-га група
A0	306,8±18,5	298,2±16,2	301,2±17,2	134,9±16,0	142,4±14,0
t <sub>1</sub>	2,08±0,50	1,99±0,40	2,01±0,44	0,76±0,15	0,77±0,11
ІКК	-9,8±1,4	-9,1±1,0	-9,5±1,2	-38,8±4,2	-36,8±4,0
t <sub>2</sub>	5,44±1,20	4,98±0,90	5,1±1,0	3,68±0,20	3,42±0,30
КТА	49,99±8,20	48,44±7,20	48,99±7,50	23,24±3,60	24,22±4,00
ЧЗК (t <sub>3</sub> )	14,04±1,50	14,01±1,20	13,99±1,00	6,01±2,00	6,04±2,10
ІКД	55,31±4,20	54,22±3,90	53,86±3,80	33,52±3,20	32,98±3,40
ІПЗ	34,0±3,5	32,0±3,8	33,0±3,2	16,8±2,4	17,2±2,0
МА	851,5±40,0	820,5±38,0	815,5±42,0	495,6±22,0	492,2±21,0
ІТЗ	26,15±4,03	25,98±3,90	25,12±4,00	15,42±2,20	14,98±2,00
ІРЛЗ	-1,20±0,05	3,4±0,8	-1,00±0,02	5,7±0,5	-1,40±0,04

було відзначено достовірних відмінностей порівняно з доопераційними значеннями, за винятком ІРЛЗ. Показник ІРЛЗ збільшився на 20 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з доопераційним рівнем, перебуваючи на нижній межі норми. Відсутність активації фібринолізу у відповідь на операційний стрес пов'язана з дією призначеної за 30 хв до операції транексамової кислоти.

Наприкінці операції між показниками ІРЛЗ 1 та 2-ї груп є достовірні розбіжності на 18,51 %. Це зумовлено антифібринолітичною дією транексамової кислоти у пацієнок 2-ї групи.

У першу післяопераційну добу ми відзначали в обох групах нормалізацію показників гемовіскозиграми: дещо знижену агрегацію, нормокоагуляцію на тлі призначення низькомолекулярних гепаринів. Виявлено достовірні відмінності між показниками, що характеризують фібринолітичну систему у групах, а також порівняно з показниками наприкінці операції. У 1-й групі ІРЛЗ через 24 год після операції збільшилася на 59,65 % порівняно зі значенням наприкінці операції, що свідчило про ще більшу активацію фібринолітичної системи. У 2-й групі ІРЛЗ зменшилася на 40 % порівняно зі значенням наприкінці операції, що свідчить про пригнічення фібринолітичної системи. Динаміка ІРЛС відображена на рис. 1.

Крововтрата розрізнялася за групами: у групі, що отримала гемостатичну терапію транексамовою кислотою, було відзначено достовірне зниження крововтрати як за прямими ознаками, так і за непрямыми. Величина прямої крововтрати у пацієнок 2-ї групи інтраопераційно становила 70 % від крововтрати у 1-й групі. Кількість виділень по дренажах у пацієнок 2-ї групи через 24 год після операції зменшилася ще більш виражено — вона дорівнювала 52,7 % від кількості виділень по дренажах у 1-й групі. Таким чином, у цілому відмінність за прямою загальною крововтратою сягала 38,65 %.

Непрямі методи визначення крововтрати підтверджують дані, отримані прямими методами. Так, рівень гемоглобіну через 24 год після операції знизився

ІРЛЗ, %

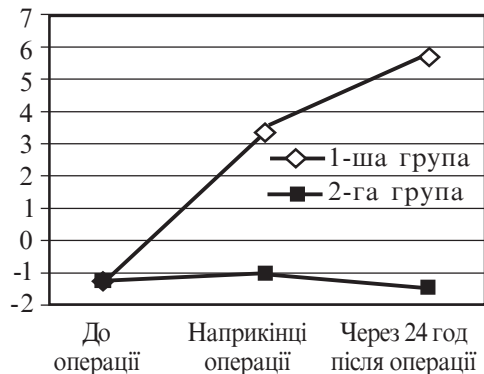


Рис. 1. Динаміка інтенсивності ретракції та лізису згустка у хворих, які перенесли гістеректомії

Нв, г/л

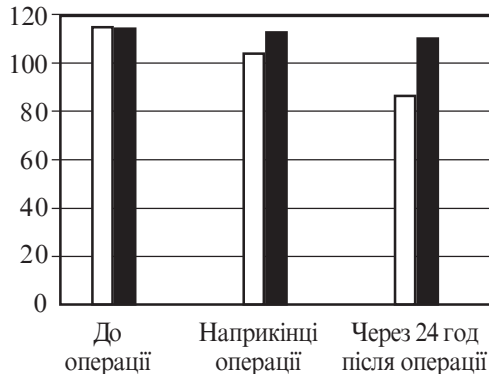


Рис. 2. Динаміка гемоглобіну у хворих, які перенесли гістеректомію:

□ 1-ша група; ■ 2-га група

на 12,6 % у 1-й групі та на 0,84 % у 2-й групі порівняно з доопераційними показниками. Різниця між ними була достовірною ( $p < 0,05$ ) і становила 11,76 %. Ця тенденція підтверджується також даними про гематокрит, динамікою зміни кількості еритроцитів і необхідністю переливання еритроцитарної маси (табл. 3).

Динаміка рівня гемоглобіну до, наприкінці та через 24 год після операції відображена на рис. 2.

Незважаючи на втручання в роботу фібринолітичного механізму регуляції агрегатного стану крові за допомогою використання транексамової кислоти, нами не спостерігалось тромботичних ускладнень у жодній групі. Наведені дані дозволяють зробити висновок про достатню безпеку застосування транексамової кислоти щодо виникнення тромботичних ускладнень.

### Висновки

1. Використання низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії дозволяє оперативно й достовірно оцінити кінетику тромбоутворення від початкової в'язкості до утворення згустка і його фібринолізу, виявити гемокоагуляційні розлади у пацієток з екстирпацією матки до, під час і після проведення оперативного втручання впродовж тривалого періоду, що дозволяє своєчасно проводити корекцію системи гемостазу.

Таблиця 3

### Оцінка ступеня крововтрати

Показник	До операції		Наприкінці операції		Через 24 год після операції	
	1-ша група	2-га група	1-ша група	2-га група	1-ша група	2-га група
Еритроцити, $\times 10^{12}$	3,4 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,3	2,7 $\pm$ 0,2	3,0 $\pm$ 0,1	2,5 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,2
Гемоглобін, г/л	119,1 $\pm$ 5,2	118,3 $\pm$ 5,5	104,1 $\pm$ 4,6	117,8 $\pm$ 3,2	85,7 $\pm$ 5,1	105,5 $\pm$ 3,2
Гематокрит, %	43,3 $\pm$ 2,2	42,3 $\pm$ 2,1	39,4 $\pm$ 4,2	41,4 $\pm$ 2,0	30,5 $\pm$ 3,8	40,5 $\pm$ 2,1
Дефіцит ОЦК, %	—	—	20,1 $\pm$ 2,5	15,7 $\pm$ 5,3	25,4 $\pm$ 2,9	12,4 $\pm$ 2,6
Дефіцит ГО, %	—	—	33,4 $\pm$ 3,6	25,1 $\pm$ 3,4	40,3 $\pm$ 3,6	22,4 $\pm$ 2,7

2. Використання транексамової кислоти дозволяє знизити періопераційну крововтрату на 38,65 % у хворих, які перенесли гістеректомію. Транексамова кислота є ефективним препаратом для обмеження періопераційної крововтрати при виконанні гістеректомії.

3. Транексамова кислота пригнічує фібринолітичну активність (уповільнює швидкість лізису тромбу), але ніяк не впливає на коагуляційну ланку гемостазу. З цієї причини тромбоутворення в глибоких венах нижніх кінцівок ніяк не пов'язане з використанням транексамової кислоти. Застосування транексамової кислоти є безпечним методом обмеження періопераційної крововтрати.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Вихляева Е. М.* Молекулярно-генетические детерминанты опухолевого роста и обоснования современной стратегии при лейомиоме матки / Е. М. Вихляева // Вопросы онкологии. – 2001. – № 47 (2/3). – С. 200–204.

2. *Савицкий Г. А.* Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии / Г. А. Савицкий, А. Г. Савицкий. – СПб., 2000.

3. *Новый метод в исследовании функционального состояния системы регуляции агрегатного состояния крови* / О. А. Тарабрин, И. И. Тютрин, А. В. Туренко [и др.] // Интегративна антропология. – 2011. – № 2 (18). – С. 37–40.

4. *Диагностика, прогнозирование и комплексная коррекция нарушений в системе регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) у больных, перенесших экстирпацию матки* / В. Н. Запорожан, О. А. Тарабрин, С. Р. Галич [и др.] // Здоровье женщины. – 2011. – № 3 (59). – С. 64–66.

5. *Guarnaccia M. M.* Traditional surgical approaches to uterine fibroids: Abdominal myomectomy and hysterectomy / M. M. Guarnaccia, M. S. Rein // Clinical Obstet. Gyn. – 2001. – Vol. 44, N 2. – P. 385–400.

*Надійшла 25.11.13*

UDC 612.887:617.55:616.1

*О. А. Shaida, Yu. Yu. Kobelyatsky*

## **THORACIC EPIDURAL ANESTHESIA/ANALGESIA PREVENTS BNP LEVEL INCREASING AFTER MAJOR ABDOMINAL SURGERY**

*Dnepropetrovsk State Medical Academy, Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Dnepropetrovsk, Ukraine*

УДК 612.887:617.55:616.1

*О. А. Шайда, Ю. Ю. Кобеляцкий*

### **ТОРАКАЛЬНАЯ ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ/АНАЛГЕЗИЯ ПРЕДУПРЕЖДАЕТ ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ BNP ПОСЛЕ АБДОМИНАЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ**

Изучались факторы, влияющие на высвобождение натрийуретического пептида типа В (BNP) в периоперационном периоде при проведении открытых абдоминальных хирургических вмешательств у пациентов с повышенным риском кардиальных осложнений. Пациенты, у которых наблюдалось повышение уровня данного пептида во время операции, отличались большими (средними за время операции) показателями частоты сердечных сокращений, наличием эпизодов тахикардии свыше 90 ударов в минуту и более высоким уровнем гликемии в конце операции. В раннем послеоперационном

периоде с повышением уровня гормона были связаны более высокие значения среднего артериального давления и интенсивности болевого синдрома как в покое, так и при кашле. Использование торакальной эпидуральной анестезии с последующей продленной аналгезией позволило предотвратить повышение уровня BNP как во время операции, так и в раннем послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** кардиальный риск, натрийуретический пептид типа В, торакальная эпидуральная анестезия и аналгезия.

UDC 612.887:617.55:616.1

O. A. Shaïda, Yu. Yu. Kobelyatsky

### THORACIC EPIDURAL ANESTHESIA/ANALGESIA PREVENTS BNP LEVEL INCREASING AFTER MAJOR ABDOMINAL SURGERY

**Background.** B-type natriuretic peptide (BNP) was shown to be a marker of myocardial ischemia and elevated BNP and NT-proBNP levels identify patients undergoing major noncardiac surgery at high risk of cardiac complications. With this study, we aimed to determine the factors associated with increase in BNP level during surgery.

**Methods.** Thirty two consecutive patients, American Society of Anesthesiologists status II or III, scored as 2 or 3 on the Revised Cardiac Risk Index, scheduled to undergo major abdominal surgery were included in the study. Hemodynamic responses and pain scores were recorded throughout the procedure and on the first postoperative day. Blood samples were drawn before the procedure, 1 hr after incision, at the end of surgery and in the morning of the first postoperative day and analysed for BNP, troponin I, glucose, fibrinogen and C-reactive protein level.

**Results.** Comparing the patients with increase in BNP level at the end of the surgery and those without significant differences were found in type of anesthesia (general anesthesia, 100% vs. 41.6%; combined (epidural + general) anesthesia, 0% vs. 58.3%;  $p=0.004$ ), in mean heart rate (HR) during surgery (86.97 [79.71–90.18] vs. 65.35 [60.28–71.18];  $p=0.002$ ), in the percentage of time during surgery HR remained at more than 90 beats/min (34.7% [20.4–47.9] vs. 0% [0–0];  $p=0.0001$ ), in glucose level 1 hr after incision (6.4 [5.7–7.6] vs. 4.5 [4.0–5.4];  $p=0.005$ ). Significant differences between patients with increase in BNP level in the morning of the first postoperative day and those without were found in type of analgesia (intravenous patient-controlled analgesia with morphine, 100% vs. 33.3%; epidural analgesia, 0% vs. 66.6%;  $p<0.001$ ), in mean postoperative MAP (118.33 [112.72–119.33] vs. 93.33 [88.38–110.0];  $p<0.001$ ), mean postoperative pain scores at rest (33.5 [29.0–38.0] vs. 16.66 [14.0–24.0];  $p<0.001$ ) and during coughing (57.87 [50.75–65.0] vs. 29.33 [26.33–43.00];  $p<0.001$ ).

**Conclusions.** Increase in BNP level during abdominal surgery was associated with tachycardia and hyperglycaemia. In the postoperative period hypertension and high pain scores predicted BNP level elevation. Thoracic epidural anaesthesia and analgesia abolish increase in BNP level during abdominal surgical procedures and on the first postoperative day.

**Key words:** cardiac risk, B-type natriuretic peptide, thoracic epidural anaesthesia and analgesia.

B-type natriuretic peptide (BNP) is released from ventricular cardiac myocytes in response to increased ventricular wall stress and ischemia [1–3]. BNP measurement is an established diagnostic and prognostic tool for heart failure, stable coronary artery disease and acute coronary syndrome [4–9]. Elevations in preoperative BNP and NT-proBNP identify patients at high risk of cardiac complications after both cardiac and major noncardiac surgery [10–16]. The elevated peak postoperative BNP has recently emerged as being a predictor of hospital length of stay as well as worse longterm function 6 months to 2 yr after surgery [17; 18]. In addition, median perioperative NT-proBNP increase has been shown to be greater in patients sustaining cardiovascular

events as compared with those event free [19]. Postoperative BNP reflects not only the preoperative condition of the heart but also the dynamic consequences of surgery and anesthesia; therefore its increase indicates an impaired cardiac performance induced by intraoperative and early postoperative myocardial stress. However, the association between perioperative management and postoperative BNP release remains uncertain.

Thoracic epidural analgesia (TEA) has many potential benefits with regard to myocardial protection. Several meta-analyses have demonstrated that TEA continued for 24 hrs after surgery reduced the incidence of postoperative myocardial infarction [20; 21]. It is recommended to consider performing TEA in high-risk surgery for patients with cardiac disease [22].

The objective of the current study conducted in adult patients undergoing elective major abdominal surgery was to determine the factors associated with increase in BNP level during surgery. The hypothesis tested was that anesthesia techniques influence hemodynamic profile and have different abilities to attenuate stress and inflammatory response, differ in capacity to myocardial stress amelioration according to BNP plasma level.

## Materials and Methods

### *Study Population*

The Local Ethics Committee of a hospital center approved this study and written informed consent was obtained from all patients. Preliminary results of the study are described in this manuscript. Thirty two patients scheduled for elective major abdominal surgery were enrolled prospectively into the study from September 2011 to April 2012 at the Mechnikov Dnepropetrovsk Regional Hospital (Ukraine).

Patients were included if they were scored as 2 or 3 on Revised cardiac risk index, had sinus rhythm, had a left ventricular ejection fraction of at least 40% and were scheduled to undergo open abdominal surgery. All patients were ASA physical status II or III. Patients with unstable coronary syndromes (acute or recent myocardial infarction, unstable or severe angina pectoris), decompensated heart failure and severe renal dysfunction (requiring hemodialysis or having preoperative serum creatinine > 3 mg/dl) were excluded. Patients who had contraindications to epidural anesthesia were also excluded from analysis.

### *Perioperative Management*

Patients were randomly allocated (by opening of an envelope) to receive either combined anesthesia with continuous thoracic epidural analgesia ( $n=14$ ; CA group) or general anesthesia followed by intravenous patient-controlled analgesia ( $n=18$ ; GA group). The study was conducted in an open manner because the performance of a sham epidural insertion was considered unethical due to the risk of epidural hematoma formation.

Before surgery, patients underwent a routine clinical evaluation including detailed medical history, physical evaluation, routine laboratory tests, 12-lead electrocardiography and chest radiography. Preoperative cardiac medications were continued until the day of surgery.

All patients were premedicated with intramuscular diazepam 10 mg and atropine 0.01 ml kg<sup>-1</sup> 40 min before surgery. In the operating room, routine monitoring including five-lead electrocardiogram with continuous ST-segment monitoring (leads II and V5), heart rate (HR), respiratory rate, noninvasive arterial pressure (systolic, diastolic and mean), pulse oximetry and end-tidal CO<sub>2</sub> was established. Bispectral Index (BIS) was measured to monitor the depth of anesthesia (Aspect Medical Systems, Norwood, Massachusetts, USA). All patients received a preoperative loading dose of 7 ml/kg<sup>-1</sup> of crystalloid over 15 min, continued at a baseline rate of 7 ml/kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>. In the CA group,



an epidural catheter was inserted then between the T<sub>7</sub> and T<sub>10</sub> using a median approach and loss-of-resistance technique. Five minutes after administration of a 3 ml test dose of 0.75% ropivacaine a 3–5 ml main dose was administered, followed by continuous perfusion of 0.2% ropivacaine at a rate of 5–7 ml/h, which was continued up to 48 hrs after surgery. Anesthesia was then induced in all patients with thiopental (3–5 mg/kg), fentanyl (3 µg/kg), and pipecuronium (0.06 mg/kg). Anesthesia was maintained with thiopental infusion and additional bolus injections of pipecuronium. Intraoperative analgesia in both groups was achieved with additional bolus injections of fentanyl (0.1 mg) at the discretion of the attending anesthesiologist.

Both groups were managed to keep BIS between 40 and 60 and the mean arterial pressure (MAP) within 30% of baseline values. If the BIS was above the predefined range, thiopental infusion was increased, and if the BIS was below the predefined range, thiopental infusion was decreased. If the MAP was more than 30% from baseline value or tachycardia occurred while the BIS was in the predefined range, additional fentanyl bolus (0.1 mg) was administered. If hypertension persisted, nitroglycerine infusion was started. If the MAP decreased by more than 30% from the baseline value or was below 60 mm Hg, the crystalloid fluid infusion was accelerated. If hypotension persisted for more than 10 min, colloid was administered. If despite the volume loading the MAP remained persistently below 70% of baseline or less than 60 mm Hg, a continuous infusion of phenylephrine was started. Bradycardia, defined as HR less than 50 beats min<sup>-1</sup>, was treated with atropine. Throughout the procedure noninvasive arterial pressure and HR were measured every 5 min and mean values and the percentages of time HR remained at more than 90 beats/min<sup>-1</sup> and less than 60 beats/min<sup>-1</sup> were calculated. Also the percentages of time while MAP were more or less than 20% from baseline value were calculated.

After surgery, all patients were transferred to the ICU and stayed for at least 24 h. All patients had access to i.v. morphine via a patient-controlled analgesia (PCA) device (Injectomat CP PACOM; Fresenius, Bad Homburg, Germany) with 0.5 mg bolus doses, 6 min lockout time, a maximal dose of 20 mg in a 4-hour period and without continuous background infusion. Ketoprofen, 100 mg every 8 hrs, was administered as a supplemental analgesic in both groups. Post-operative pain was assessed at rest and on coughing using a visual analogue scale (VAS) (0 mm=no pain; 100 mm=the worst pain imaginable) every 2 hrs if the patient was awake. The arterial pressure and heart rate were recorded every hour after the operation.

### ***Blood samples***

For BNP measurement venous blood samples were taken after 20 minutes of supine rest into a chilled syringe. Samples in chilled EDTA vacutainers, containing aprotinin (500 IU/ml), were placed on ice and centrifuged within 20 min at 4°C, and the plasma was stored at -70°C until analysis. For cardiac troponin I and C-reactive protein measurement venous blood samples were collected and centrifuged within 15 min. Serum was frozen and stored at -20°C.

BNP (Peninsula Laboratories, San Carlos, CA, USA) was determined before the procedure, at the end of surgery and in the morning of the first postoperative day. C-reactive protein (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) was determined before procedure and on the first postoperative day. Troponin I (Diagnostic automation, Calabasas, CA, USA) was measured before surgery, 4–6 hrs after the end of surgery and in the morning of the first postoperative day. The measurement fibrinogen level was performed for the same time points, and glucose was measured for all above listed time points and also 1 hr after incision.

### Statistical Analysis

All the data were tested for normal distribution by Shapiro–Wilk test. The data are shown as mean  $\pm$ SD, medians and interquartile range [25–75th percentile], or absolute frequencies as appropriate. The Wilcoxon signed-rank test was used to compare differences in BNP and troponin I concentrations between the different study time points. Univariate comparisons between patients with and without BNP increase as well as between group comparisons were performed using the Fisher exact test, Mann–Whitney U test, or unpaired Student *t* test as appropriate. The level of significance was set at a two-tailed *P* value less than 0.05. The analyses were performed using STATISTICA 6.1 software (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

### Results

The patients in both groups were similar with respect to the biometric data, comorbidities, preoperative medication and the type of surgery (Table 1).

The perioperative data are listed in Table 2. Both groups were comparable with respect to duration of surgery, thiopental consumption, blood loss and urine output. Patients in the CA group required smaller doses of fentanyl during surgery. There were more incidences of nitroglycerine use in GA group. The infusion rate was lower, however not significantly ( $p=0.06$ ), in GA group during the procedure and differed between groups in the postoperative period.

None of the patients experienced any adverse cardiac events as assessed by routine clinical examination. No patient had detectable levels of troponin I at any time point.

Baseline BNP concentrations were similar in both groups (CA group 237 [175–533] pg/mL; GA group 249 [165–327] pg/mL). There was no significant difference in plasma BNP concentrations between groups and in comparison with baseline at any time point.

Table 1

Baseline Patient Characteristics

Parameter	CA group, n=14	GA group, n=18	Parameter	CA group, n=14	GA group, n=18
Age, yr	66 $\pm$ 6	67 $\pm$ 7	<i>Preoperative medications (n)</i>		
Sex, male/female	8/6	8/10	ACE inhibitors	2	3
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	23 $\pm$ 3	26 $\pm$ 3	$\beta$ -Blockers	1	2
<i>Comorbidities (n)</i>			Nitrates	0	0
Angina pectoris	5	7	Statins	0	1
Chronic heart failure			Diuretics	0	0
NYHA I	1	1	Calcium blockers	0	0
NYHA II	8	13	<i>Type of surgery (n)</i>		
NYHA III	1	1	Gastrectomy/distal	3	3
NYHA IV	0	0	gastrectomy		
Diabetes mellitus	4	5	Gastric bypass surgery	2	1
Previous stroke/TIA	4	5	Biliary bypass surgery	6	10
Hypertension	9	14	Hemicolectomy	3	4

Values are expressed as mean  $\pm$ SD or number of patients (*n*).

CA group — combined anesthesia group, GA group — general anesthesia group, ACE inhibitors — angiotensin-converting enzyme inhibitors.

## Perioperative Data

Parameter	CA group, n=14	GA group, n=18
Duration of surgery, min	158±80	152±71
Consumption of anesthetics, mg		
Thiopental	1300 [1100–1500]	1430 [950–2200]
Fentanyl	0.4 [0.4–0.5]*	1.1 [0.9–1.4]
Intraoperatively administered medication ( <i>n</i> )		
Phenylephrine	1	0
Atropine	1	0
Nitroglycerine	0*	7
Intraoperative blood loss, ml	225 [175–300]	200 [175–225]
Urine output, ml		
Intraoperative	175 [150–200]	175 [125–200]
First postoperative day	1000 [650–1275]	900 [700–1075]
Volume infusion, ml		
Intraoperative	2630±867	2098±646
First postoperative day	2190±548*	1611±296

Data are mean ± standard deviation, number of patients (*n*), or median (interquartile range).

CA group — combined anesthesia group, GA group — general anesthesia group.

\* P<0.01, compared with other group.

Increase in BNP level at the end of the surgery was defined as elevation of BNP serum concentration by more than 10% from the pre-operative baseline level. We compared patients with increase in BNP level (*n*=8) and those without (*n*=24) (Table 3). There were significant differences in type of anesthesia, in mean HR during surgery, in the percentage of time during surgery HR remained at more than 90 beats/min and in glucose level 1 hr after incision. The patients in both groups were comparable with respect to duration of surgery, volume of intraoperative infusion, preoperative BNP level, mean MAP and episodes of hypertension.

Also the patients with increase in BNP level in the morning of the first postoperative day (*n*=11) and those without (*n*=21) were compared. Significant differences were found in type of analgesia, in mean postoperative MAP, mean postoperative pain scores at rest and on coughing. The patients in both groups were similar with respect to infusion volume, preoperative BNP level, mean HR, glucose, fibrinogen and C-reactive protein level.

### Discussion

TEA has been shown to reduce cardiac sympathetic drive that subsequently leads to reduction in myocardial contractility and heart rate, as well as change in cardiac loading conditions. Also TEA attenuates neurohormonal stress response and provides better postoperative pain relief compared with parenteral (including PCA) opioid administration.

Suttner et al. [23] demonstrated that BNP elevations after major abdominal surgery were attenuated by continuous intraoperative and postoperative thoracic epidural analgesia. Our results are in accordance with these findings; however, there are some differences in the obtained results. In the current study we did not observe BNP increase

Table 3

**Characteristics of Patients Separated by Occurrence of Increase  
in BNP Level in Comparison with Baseline**

Parameter	Patients with	Patients without	P value
<i>Increase in BNP level in the end of the surgery</i>			
Type of anesthesia ( <i>n</i> )			
general anesthesia	8	10	0.004
combined anesthesia	0	14	
Duration of surgery, min	135 [95–162]	160 [112–172]	0.356
Intraoperative volume infusion, ml	2000 [1500–2500]	2500 [1600–3200]	0.160
Preoperative BNP level, pg/ml	170 [147–301]	258 [194–438]	0.124
<i>Intraoperative hemodynamic responses</i>			
Mean HR, beats/min	87 [80–90]	65 [60–71]	0.002
HR < 60 beats/min, %*	0 [0–5]	1 [0–29]	0.379
HR > 90 beats/min, %*	35 [20–48]	0 [0–0]	0.0001
Mean MAP, mm Hg	93 [88–109]	91 [80–100]	0.593
MAP > 120% of baseline value, %*	7 [5–14]	3 [0–12]	0.219
MAP < 80% of baseline value, %*	3 [0–8.5]	21 [5–45]	0.029
Glucose level, mmol/l			
1 hr after incision	6.4 [5.7–7.6]	4.5 [4.0–5.4]	0.005
end of surgery	5.5 [4.9–6.4]	4.8 [4.2–6.1]	0.363
<i>Increase in BNP level in the morning of POD1</i>			
Type of analgesia ( <i>n</i> )			
i.v. PCA with morphine	11	7	0.001
epidural analgesia	0	14	
Volume infusion on POD1, ml	1600 [1300–2000]	1900 [1800–2100]	0.096
Preoperative BNP level, pg/ml	182 [165–258]	289 [214–599]	0.051
HR, beats/min**	74 [66.5–78]	71 [66–79]	0.896
MAP, mm Hg**	118 [113–120]	93 [88–110]	0.001
Postoperative pain scores			
at rest**	33.5 [29–38]	16,6 [14–24]	<0.001
on coughing**	58 [51–65]	29 [26–43]	<0.001
Glucose level, mmol/l			
4–6 hrs after the end of surgery	5.2 [4.8–8.2]	5 [3.5–6.8]	0.311
morning of POD1	5.7 [5.2–6.1]	6 [4.9–6.5]	0.860
CRP POD1, mg/l	80 [77.8–91]	127 [81–160]	0.061
Fibrinogen POD1, g/l	4.4 [4–5.8]	5.6 [3.6–6.5]	0.718

Data are number of patients (*n*) or median [interquartile range].

BNP — B-type natriuretic peptide, HR — heart rate, MAP — mean arterial pressure, POD1 — first postoperative day, i.v. PCA — intravenous patient-controlled analgesia.

\* — Percent of total anesthesia time, \*\* — mean values on first postoperative day.

in CA group at the end of surgery as it was reported by Suttner et al. A likely explanation is that perioperative management was quite different especially concerning volume infusion.

Preoperative BNP levels were much higher than those previously reported by Suttner et al. This fact can be explained by inadequate chronic cardiac medication.

Another finding of our study is that increase in BNP level during abdominal surgery associated with tachycardia and hyperglycaemia, although this finding can be secondary to the difference in type of anesthesia. Glucose blood level reflects neurohormonal stress response to surgery. Catecholamine surge results in an increased heart rate, which is the major determinant of myocardial oxygen demand. Our results are in accordance with findings reported by Beattie et al. [24] in their meta-analysis, where a decreased incidence of postoperative MI associated with a larger effect of  $\beta$ -blockers on HR was demonstrated. Cardioprotection was shown only for trials where the maximal HR was less than 100 beats per minute. These findings of the current study lay stress on importance of tight heart rate control for adverse cardiac events prevention.

Postoperative pain scores and MAP were found to be higher in patients with increase in BNP level. Inadequate pain relief after surgery deteriorates the balance between myocardial oxygen supply and demand due to proinflammatory cytokines release, hypercoagulability and neurohormonal response and may lead to perioperative cardiac complications.

Some remarks must be included to indicate the limitations of the current study. BNP was not analyzed after the first postoperative day, although a greater number of adverse cardiac events take place after this period. Also, the patients included in the study received inadequate chronic cardiac medication. Therefore, a certain caution should be taken in extrapolating these results to other patient populations. Finally, only the univariate analysis was used to identify variables associated with BNP increase. Multivariate approaches are required to assess the independent value of each variable for predicting increase in BNP level. Better understanding of the factors influencing BNP release from ventricular cardiac myocytes in the perioperative period may help interpret predictive value of BNP measurement in surgical setting and develop cardioprotection.

In conclusion, thoracic epidural anaesthesia and analgesia abolish increase in BNP level during abdominal surgical procedures and on the first postoperative day. Perioperative BNP increase associated with tachycardia, hyperglycaemia, hypertension and inadequate pain relief.

## REFERENCES

1. *Hypoxia* induces B-type natriuretic peptide release in cell lines derived from human cardiomyocytes / G. Casals, J. Ros, A. Sionis [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2009. – Vol. 297. – P. H550–H555.
2. *Acute* myocardial hypoxia increases BNP gene expression / J. P. Goetze, A. Gore, C. H. Moller [et al.] // *FASEB J.* – 2004. – Vol. 18. – P. 1928–1930.
3. *The Breathing* Not Properly Multinational Study Investigators: Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure / A. S. Maisel, P. R. Krishnaswamy, R. M. Nowak [et al.] // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 161–167.
4. *Weber M.* Role of b-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine / M. Weber, C. Hamm // *Heart.* – 2006. – Vol. 92. – P. 843–849.
5. *Daniels L. B.* Natriuretic peptides / L. B. Daniels, A. S. Maisel // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 2357–2368.

6. *B-type* natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure / R. Berger, M. Huelsman, K. Strecker [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 2392–2397.

7. *N-terminal pro-B-type* natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease / C. Kragelund, B. Gronning, L. Kober [et al.] // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol. 352. – P. 666–675.

8. *B-type* natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease: Data from the Heart and Soul study / K. Bibbins-Domingo, M. Ansari, N. B. Schiller [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 2987–2992.

9. *The prognostic value of B-type* natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes / J. A. De Lemos, D. A. Morrow, J. H. Bentley [et al.] // *N Engl J Med*. – 2001. – Vol. 345. – P. 1014–1021.

10. *A-type* and *B-type* natriuretic peptides in cardiac surgical procedures / E. Berendes, C. Schmidt, H. Van Aken [et al.] // *Anesth Analg*. – 2004. – Vol. 98. – P. 11–19.

11. *Simultaneous* measurement of cardiac troponin I, *B-type* natriuretic peptide, and C-reactive protein for the prediction of long-term cardiac outcome after cardiac surgery / J. L. Fellahi, J. L. Hanouz, Y. Le Manach [et al.] // *Anesthesiology*. – 2009. – Vol. 111. – P. 250–257.

12. *Preoperative B-type* natriuretic peptide is an independent predictor of ventricular dysfunction and mortality after primary coronary artery bypass grafting / A. A. Fox, S. K. Shernan, C. D. Collard [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2008. – Vol. 136. – P. 452–461.

13. *Prognostic value of brain* natriuretic peptide in noncardiac surgery: A meta-analysis / A. D. S. Ryding, S. Kumar, A. M. Worthington, D. Burgess // *Anesthesiology*. – 2009. – Vol. 111. – P. 311–319.

14. *Dernellis J. M.* Assessment of cardiac risk before noncardiac surgery: Brain natriuretic peptide in 1590 patients / J. M. Dernellis, M. P. Panaretou // *Heart*. – 2006. – Vol. 92. – P. 1645–1650.

15. *Utility of B-type* natriuretic peptide in predicting perioperative cardiac events in patients undergoing major non-cardiac surgery / B. H. Cuthbertson, A. R. Amiri, B. L. Croal [et al.] // *Br J Anaesth*. – 2007. – Vol. 99. – P. 170–176.

16. *Preoperative plasma N-terminal pro-brain* natriuretic peptide concentration and perioperative cardiovascular risk in elderly patients / K. H. Yun, M. H. Jeong, S. K. Oh [et al.] // *Circ J*. – 2008. – Vol. 72 (2). – P. 195–199.

17. *Comparison of the utility of preoperative versus postoperative B-type* natriuretic peptide for predicting hospital length of stay and mortality after primary coronary artery bypass grafting / A. A. Fox, J. D. Muehlschlegel, S. C. Body [et al.] // *Anesthesiology*. – 2010. – Vol. 112. – P. 842–851.

18. *Increased peak postoperative B-type* natriuretic peptide predicts decreased longer-term physical function after primary coronary artery bypass graft surgery / A. A. Fox, E. R. Marcantonio, C. D. Collard [et al.] // *Anesthesiology*. – 2011. – Vol. 114. – P. 807–816.

19. *N-terminal pro-brain* natriuretic peptide identifies patients at high risk for adverse cardiac outcome after vascular surgery / E. Mahla, A. Baumann, P. Rehak [et al.] // *Anesthesiology*. – 2007. – Vol. 106. – P. 1088–1095.

20. *Beattie W. S.* Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: A meta-analysis / W. S. Beattie, N. H. Badner, P. Choi // *Anesth Analg*. – 2001. – Vol. 93. – P. 853–858.

21. *Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: A meta-analysis* / D. M. Popping, N. Elia, E. Marret [et al.] // *Arch Surg*. – 2008. – Vol. 143 (10). – P. 990–999.

22. *Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA)* / D. Poldermans, J. J. Bax, E. Boersma [et al.] // *European Heart Journal*. – 2009. – Vol. 30. – P. 2769–2812.

23. *Continuous* intra- and postoperative thoracic epidural analgesia attenuates brain natriuretic peptide release after major abdominal surgery / S. Suttner, K. Lang, S. N. Piper [et al.] // *Anesth Analg.* – 2005. – Vol. 101. – P. 896–903.

24. *Does tight* heart rate control improve beta-blocker efficacy? An updated analysis of the noncardiac surgical randomized trials / W. S. Beattie, D. N. Wijesundera, K. Karkouti [et al.] // *Anesth Analg.* – 2008. – Vol. 106. – P. 1039–1048.

*Submitted 1.11.2013*

УДК 616.61-89.168.1-06

**В. П. Шано, І. В. Гуменюк, Є. З. Губієва,  
І. В. Струкова, С. В. Гладка, Л. Л. Гайдаш**  
**ГОСТРЕ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНЕ  
ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК**

*ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В. К. Гусака  
НАМН України», Донецьк, Україна*

УДК 616.61-89.168.1-06

В. П. Шано, І. В. Гуменюк, Є. З. Губієва, І. В. Струкова, С. В. Гладка, Л. Л. Гайдаш

**ОСТРОЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК**

**Цель** — установить факторы риска развития острого послеоперационного повреждения почек.

**Материалы и методы.** Выполнено ретроспективное, обсервационное, когортное исследование острого послеоперационного повреждения почек (ОППП) с целью определения частоты развития и тяжести повреждения у больных после операции резекции абдоминального отдела аорты (n=165); грыжесечения, грыжепластики (n=74), перитонита (n=68), панкреонекроза (n=107). Острое послеоперационное повреждение почек диагностировали на основании шкалы RIFLE.

**Результаты и их обсуждение.** Из 414 пациентов в дооперационном периоде риск “R” развития почечного повреждения определялся у 18,5 % больных, а в послеоперационном периоде оказалось, что ОППП в стадии “Г” (повреждение) наблюдалось почти в 2 раза чаще, чем предполагали. Кроме того, почти у 50 % больных в стадии “Г” формировалась более тяжелая степень “F”.

Установлена связь объема кровопотери и уровня мочевины и креатинина плазмы, аллотрансфузии и уровня мочевины, креатинина плазмы, а также между внутрисосудистым гемолизом и уровнем мочевины и креатинина, объемом гемодилюции и уровнем мочевины и креатинина плазмы крови.

Полученные данные стали основанием для изменения тактики внутриоперационной интенсивной терапии и сроков проведения заместительной почечной терапии. Важнейшим фактором как развития, так и исхода ОППП являются особенности оперативного вмешательства и его осложнений.

**Выводы.** Определен риск развития ОППП до операции на основании шкалы RIFLE, SAPS, ASA. Установлены «операционные» факторы риска развития острого послеоперационного повреждения почек. Для исхода острого послеоперационного почечного повреждения важным фактором является развитие послеоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** острое повреждение почек, кровопотеря, заместительная почечная терапия.

### ACUTE POSTOPERATIVE RENAL DAMAGE

**Purpose.** Establish risk factors for acute postoperative renal damage (APRD).

**Material and methods.** A retrospective, observational, cohort study of APRD, in order to determine the frequency and severity after resection of abdominal aortic aneurysm in 165 patients, hernia repair — 74 patients, peritonitis — 68 patients, pancreatic necrosis — 107 patients. Postoperative acute renal injury was diagnosed on the basis of RIFLE scale.

**Results and discussion.** Among 414 patients in the preoperative period, the risk “R” of renal damage development was detected in 18.5% of patients, at the postoperative period and APRD at the system “I” (damage) occurred almost 2 times as often as it was expected. Besides, a more severe degree “F” formed at stage “I” almost in 50% of patients.

The connection between the blood loss and the level of urea and plasma creatinine plasma, allotransfusion and urea level, plasma creatinine as well as between intravascular hemolysis and the level of urea and creatinine, the relationship between volume and hemodilution level of urea and blood plasma creatinine.

The obtained data were the basis for the change of intraoperative intensive therapy management, including term of renal replacement therapy. The most important factor, both the development and outcome of APRD are signs of surgery and its complications.

**Conclusions.** It was determined the risk of APRD before operation based on RIFLE, SAPS, ASA scale. There was established “operational” risk factors for acute postoperative renal damage. Development of postoperative complications is an important factor of the APRD outcome.

**Key words:** acute postoperative renal damage, hemorrhage, renal replacement therapy.

Гостре пошкодження нирок (ГПН) — це сучасне визначення гострого, раптового, впродовж кількох годин (до 48 год) зниження клубочкової фільтрації (олігурія < 0,5 мл/(кг·год) більше 6 год), що супроводжується нагромадженням (1,5-кратне підвищення порівняно з вихідним рівнем) низькомолекулярних продуктів білкового обміну, електролітів і води [3–6].

Доцільність застосування цієї дефініції в клініці інтенсивної терапії пояснюється необхідністю впровадження нової тактики інтенсивної терапії гострого післяопераційного пошкодження нирок (ГППН) [1; 4; 6; 15; 18].

Гостре післяопераційне пошкодження нирок є частою (55–65 %) складовою поліорганних порушень, що розвиваються не менш ніж у 1/3 хворих після кардіохірургічних, судинних, онкологічних, загальнохірургічних, травматологічних оперативних втручань [9; 11; 17; 19]. Розвиток ГППН призводить до 2–10-кратного збільшення післяопераційної летальності [1; 4; 7; 8; 16; 20], яка сягає 50 % і більше, незважаючи на проведення нирковозамісної терапії [4; 6; 10; 12]. Незадовільні результати інтенсивної терапії ГППН визначаються тим, що багато питань, у тому числі і тактичних, донедавна стосувалися принципів лікування хронічної ниркової недостатності (ХНН) [2; 8].

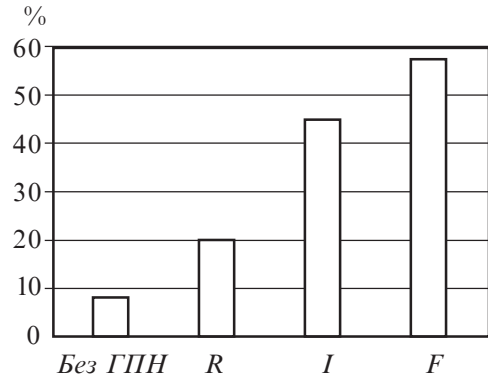
При цьому стандарти лікування ГПН хворих у критичному стані відсутні, у тому числі й при ГПН [1; 2; 5; 13].

Рівень летальності при ГПН за 1960–2003 рр. становив 42–57 %, тобто позитивна динаміка зниження летальності відсутня [14; 20; 21] (рис. 1).

Актуальними залишаються прогнозування ризику розвитку ГППН до операції, комплекс патогенетичної профілактики ГППН під час операції, рання діа-



Рис. 1. Летальність залежно від тяжкості гострого пошкодження нирок: *R* — ризик, *I* — дисфункція, *F* — недостатність (Y. P. Yamra, 2005; S. Uchino, 2005; Metnitz, 2002)



гностика ГППН після операції, вибір терміну та способу нирковозамісної терапії після операції.

**Мета** роботи — визначити фактори ризику розвитку гострого післяопераційного пошкодження нирок.

### Матеріали та методи дослідження

Виконано ретроспективне, обсерваційне, когортне дослідження з метою визначення частоти розвитку і тяжкості ГППН у 165 хворих після резекції аневризми черевного відділу аорти; видалення грижі, герніопластики — у 74 хворих, перитоніту — у 68, панкреонекрозу — у 107 за період 2009–2011 рр.

При резекції аневризми черевного відділу аорти тривалість операції становила  $(6,2 \pm 0,3)$  год, «перетискання» аорти  $(3,5 \pm 0,2)$  год, об'єм інтраопераційної крововтрати  $(12,2 \pm 0,3)$  мл/(кг·год), яку компенсували неапаратною реінфузією  $(8,4 \pm 0,6)$  мл/кг у поєднанні з донорською еритроцитарною масою  $(11,0 \pm 1,2)$  мл/кг, свіжозамороженою плазмою  $(8,1 \pm 0,4)$  мл/кг і гіперволемічною гемодилуцією  $(54,2 \pm 2,6)$  мл/кг.

У 74 хворих виконано видалення грижі, герніопластику. Тривалість операції становила  $(3,2 \pm 0,5)$  год, об'єм інтраопераційної крововтрати  $(4,2 \pm 0,4)$  мл/(кг·год). Об'єм циркулюючої крові при інтраопераційній крововтраті цим хворим компенсували гіперволемічною гемодилуцією  $(34,1 \pm 2,4)$  мл/кг без використання еритромаси.

У зв'язку з перитонітом прооперовано 68 хворих, тривалість операції  $(4,2 \pm 0,4)$  год, об'єм інтраопераційної крововтрати  $(2,2 \pm 0,4)$  мл/(кг·год). Для компенсації крововтрати цим хворим використовували донорську еритроцитарну масу  $(3,4 \pm 0,2)$  мл/кг, свіжозаморожену плазму крові  $(3,3 \pm 0,1)$  мл/кг і гіперволемічну гемодилуцію  $(46,1 \pm 3,4)$  мл/кг.

Також 107 хворим виконано операцію некрсеквестрэктомії, дренажування сальникової сумки. Тривалість операції  $(4,4 \pm 0,2)$  год, об'єм інтраопераційної крововтрати  $(4,6 \pm 0,3)$  мл/(кг·год). Для компенсації крововтрати цим хворим використовували донорську еритроцитарну масу  $(6,2 \pm 1,2)$  мл/кг, свіжозаморожену плазму крові  $(4,1 \pm 0,2)$  мл/кг і гіперволемічну гемодилуцію  $(42,2 \pm 1,4)$  мл/кг.

Усім хворим під час операції проводили комбіноване знеболення зі штучною вентиляцією легень.

**Критерії нефропатії RIFLE (R. Bellomo, J. Kellum, C. Ronco, 2007)**

Ступінь ураження	Критерій	
	Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)	Діурез
R — ризик	Креатинін > 0,150 ммоль/л або зниження ШКФ на 25 мл/хв	< 0,5 мл/(кг·год) (6:00)
I — пошкодження (недостатність)	Креатинін > 0,2 ммоль/л або зниження ШКФ на 50 мл/хв	< 0,5 мл/(кг·год) (12:00)
F — неспроможність	Креатинін > 0,3 ммоль/л і зниження ШКФ на 75 мл/хв або креатинін $\geq$ 0,4 ммоль/л	< 0,3 мл/(кг·год) (24 год або анурія 12:00)
L — втрата функції	Персистуюча ГНН — повна втрата видільної ниркової функції понад 4 тиж.	
E — термінальна стадія ХНН	Повна втрата видільної ниркової функції більше 3 міс.	

Досліджувалися показники функціонального статусу SAPS (Simplified Acute Physiological Score). Гостре післяопераційне пошкодження нирок діагностували на підставі шкали RIFLE (2007), розробленої American Society of Nephrology, National kidney Foundation, European Society of Intensive Care medicine (табл. 1).

Доцільність використання шкали RIFLE визначається тим, що ця шкала передбачає визначення “R”-ризик розвитку пошкодження нирок, що особливо важливо в передопераційному періоді.

За допомогою отриманих даних методом багатовимірної статистики вивчали причинно-наслідковий зв'язок і встановлювали роль досліджуваного методу лікування у розвитку післяопераційних ускладнень, сприятливого і несприятливого результату лікування. У всіх процедурах статистичного аналізу розраховували досягнутий рівень значущості (p), при цьому критичний рівень значущості в даному дослідженні приймався 0,01. Для перевірки статистичних гіпотез про відмінності абсолютних і відносних частот, часток і відношень у двох незалежних вибірках використовувався критерій ксі-квадрат ( $\chi^2$ ) з поправкою Йетса. Довірчі інтервали (ДІ), що наводяться в роботі, будувалися для довірчої достовірності  $p=95\%$ .

До операції оцінювали функціональний стан за шкалами SAPS (Simplified Acute Physiology Score), ASA.

### Результати дослідження та їх обговорення

Ризик розвитку ГППН до операції встановлено у 26,6 % хворих з аневризмою черевного відділу аорти, 16 % — з панкреонекрозом, у 22,4 % — з перитонітом, у хворих із грижами до операції ризик ГППН не встановили.

Таким чином, з-поміж 414 хворих у доопераційному періоді ризик “R” розвитку пошкодження нирок визначався у 18,5 % хворих, а в післяопераційному періоді виявилось, що ГППН у стадії “I” (пошкодження) спостерігалось майже удвічі частіше, ніж припускали, крім того, майже у 50 % хворих у стадії “I” формувалась

більш тяжкий ступінь “F”. Отже, у післяопераційному періоді у 274 хворих із 414 спостерігали ГППН, що становило 66,18 %.

При цьому після операції на черевному відділі аорти ГППН прогнозувалося у 44 осіб, а розвинулося у всіх хворих; у пацієнтів з вентральними грижами не визначався ризик пошкодження нирок, а в післяопераційному періоді ГППН діагностовано у 37 з 74 хворих; при перитоніті очікуване пошкодження нирок становило 15 випадків, а воно розвинулося у 37 хворих; при панкреонекрозі ризик ГППН установлений у 18 хворих, а розвинулося у 35 осіб, тобто значно частіше.

Отримані дані свідчили про те, що при оцінці ризику розвитку ГППН не врахованими залишилися як очевидні, так і неочевидні фактори, характерні для інтраопераційного пошкодження нирок. Це підтвердили результати проведеного кореляційного аналізу зв'язку між факторами операційної агресії та частотою розвитку ГППН.

Установлено також зв'язок об'єму крововтрати і рівня сечовини та креатиніну плазми крові: визначена статистично достовірна слабка позитивна кореляція ( $n=414$ ; коефіцієнт Спірмена 0,334;  $p=0,0005$ ) між об'ємом крововтрати і підвищенням рівня сечовини (рис. 2); статистично достовірна слабка позитивна кореляція ( $n=414$ ; коефіцієнт Спірмена 0,013;  $p=0,8973$ ) між об'ємом крововтрати і підвищенням рівня креатиніну (рис. 3).

Визначено залежність об'єму алотрансфузії та рівня сечовини, креатиніну плазми крові. Між величиною концентрації сечовини й об'ємом алотрансфузії іс-

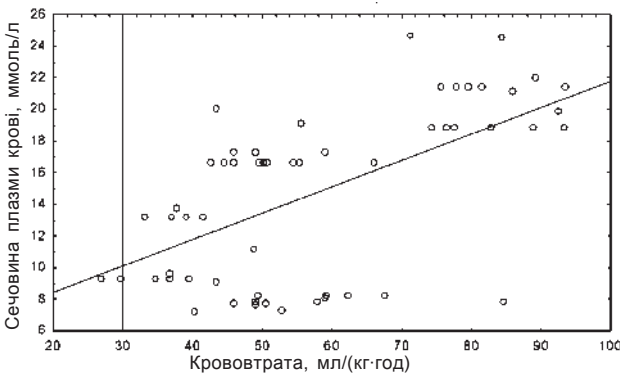


Рис. 2. Кореляційна залежність між об'ємом крововтрати і рівнем сечовини плазми крові

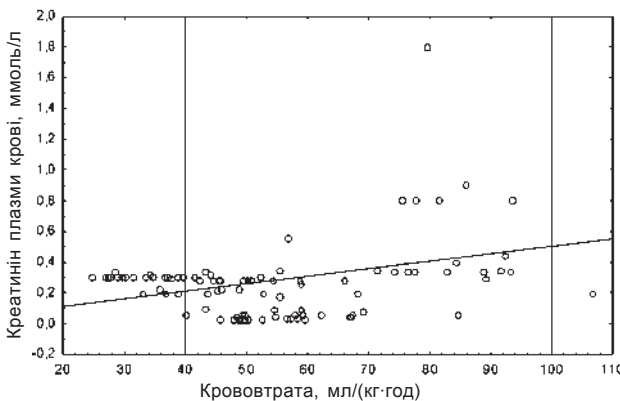


Рис. 3. Кореляційна залежність між об'ємом крововтрати і рівнем креатиніну плазми крові

Рис. 4. Кореляційна залежність між об'ємом ало-трансфузії та рівнем сечовини плазми крові

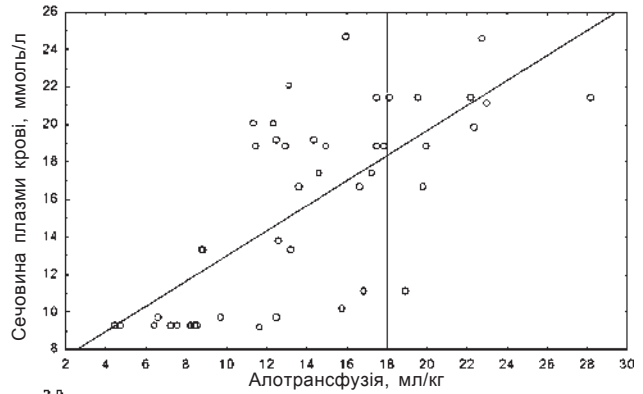


Рис. 5. Кореляційна залежність між об'ємом ало-трансфузії та рівнем креатиніну плазми крові

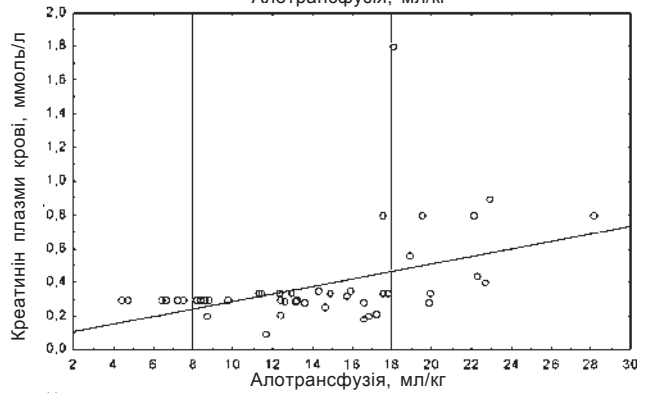


Рис. 6. Кореляційна залежність між внутрішньосудинним гемолізом і рівнем сечовини плазми крові

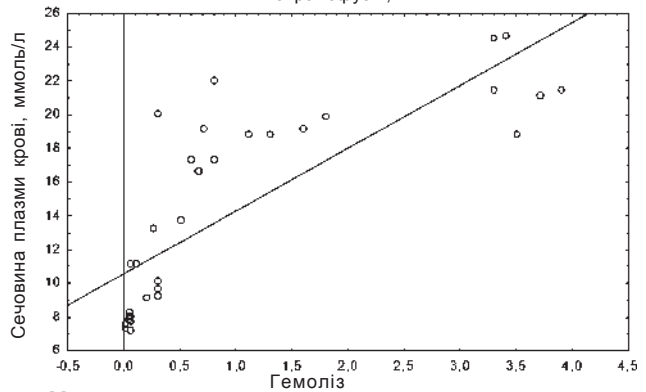
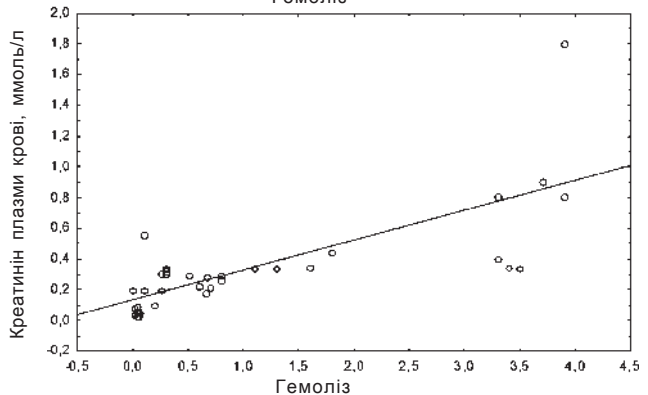


Рис. 7. Кореляційна залежність між внутрішньосудинним гемолізом і рівнем креатиніну плазми крові



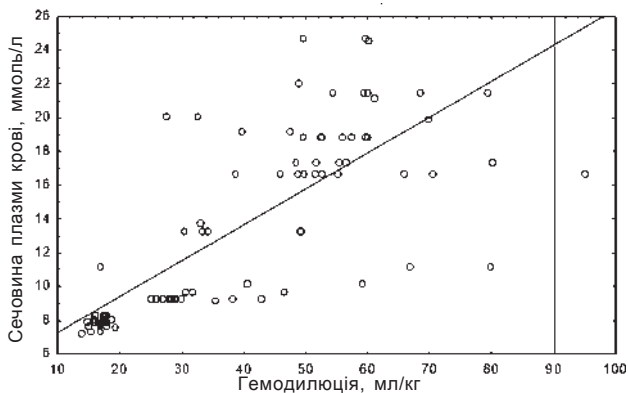


Рис. 8. Кореляційна залежність між об'ємом гемодилуції та рівнем сечовини плазми крові

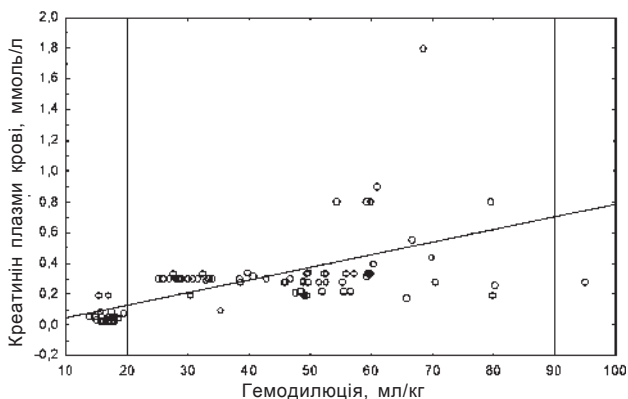


Рис. 9. Кореляційна залежність між об'ємом гемодилуції та рівнем креатиніну плазми крові

не статистично достовірна сильна позитивна кореляція ( $n=414$ ; коефіцієнт Спірмена  $0,721$ ;  $p<0,0001$ ) (рис. 4). Залежність між рівнем креатиніну плазми крові й об'ємом алотрансфузії відображає статистично достовірну помірну позитивну кореляція ( $n=414$ ; коефіцієнт Спірмена  $-0,328$ ;  $p=0,004$ ) (рис. 5). Між рівнем сечовини плазми крові та величиною гемолізу існує статистично достовірна сильна позитивна кореляція ( $n=414$ ; коефіцієнт Спірмена  $0,932$ ;  $p<0,0001$ ) (рис. 6), між рівнем креатиніну і величиною гемолізу — статистично достовірна сильна позитивна кореляція ( $n=414$ ; коефіцієнт Спірмена  $0,823$ ;  $p<0,0001$ ) (рис. 7). Зв'язок між об'ємом гемодилуції та рівнем сечовини і креатиніну плазми такий: між рівнем сечовини крові й об'ємом гемодилуції існує статистично достовірна сильна позитивна кореляція ( $n=414$ ; коефіцієнт Спірмена  $0,85$ ;  $p<0,0001$ ) (рис. 8), між рівнем креатиніну плазми крові й об'ємом гемодилуції — статистично достовірна сильна позитивна кореляція ( $n=414$ ; коефіцієнт Спірмена  $0,712$ ;  $p<0,0001$ ) (рис. 9). Отримані дані стали підставою для зміни тактики інтраопераційної інтенсивної терапії, включаючи заміну гіперволемічного об'єму інфузій на рестриктивний; ліберального способу компенсації крововтрати на рестриктивний; заміни алотрансфузії на автотрансфузію з використанням Cell Saver. Поряд із цим вважали за доцільне змінити терміни виконання нирково-замісної терапії — гемодіалізу. Так, у 36 (8,6 %) хворих — у стадії “I” 27 і “F” 9 осіб — початок виконання діалізу визначено 6–12 год після операції; кожному виконували по 4 гемодіалізи через добу; жоден із цих пацієнтів не помер. Водночас 32 зі 120 хворих, у яких спо-

стерігали ГППН у стадії “F” діаліз проводили на 6-ту–8-му добу у зв’язку з тяжким станом після операції на підставі загальноприйнятих стандартів гемодіалізного лікування, 79 хворим у стадії “F” діалізне лікування не виконували через критичний стан.

При цьому взаємозв’язок  $0,6 < r < 0,8$  ( $p < 0,001$ ) визначений між наявністю ГППН за RIFLE у стадії “F” і летальністю (26,9 %), тривалістю операції 180,5 хв і більше; об’ємом крововтрати 12,2 мл/(кг·год) і більше, алотрансфузією 13,3 мл/кг і більше, неапаратною реінфузією 8,4 мл/кг і більше, гіперволемічною гемодилуцією 54,9 мл/кг і більше, внутрішньосудинним гемолізом 0,8 г/л і більше.

Найважливішим фактором як розвитку, так і результату ГППН є особливості оперативного втручання та його ускладнень: інтраопераційна крововтрата, перитоніт, оклюзійна ішемія тонкої та товстої кишок, абдомінальний компартмент-синдром.

Прикладом може бути випадок хворого К., 62 роки, історія хвороби № 8. Надійшов до клініки з діагнозом «Аневризма черевного відділу аорти». Оперований у плановому порядку, виконана резекція аневризми черевного відділу аорти, біфуркаційне аортостегнове шунтування, тривалість операції 4,5 год, інтраопераційна крововтрата 700 мл. Після операції доставлений у відділення інтенсивної терапії. З першої доби у хворого парез шлунково-кишкового тракту, на другу добу — прогресування абдомінального компартмент-синдрому, а також зниження діурезу до 0,13 мл/(кг·год) і збільшення вмісту азотистих шлаків: сечовина плазми крові 28,7 ммоль/л, креатинін плазми крові 0,88 ммоль/л, кліренс креатиніну 1,4 мл/хв. На шосту добу у зв’язку з вираженим парезом шлунково-кишкового тракту за життєвими показаннями виконана релапаротомія: при ревізії таза евакуйовано до 200 мл іхорозного випоту з каловим запахом. При ревізії товстої кишки ліва половина поперечно-ободової, селезінковий кут і частина низхідної кишки з синюшним відтінком, помірно роздуті. Сигмоподібна кишка до тазового дна має ділянки некрозу від 2 до 5 см. Хворому виконана резекція сигмоподібної кишки і вехньоампулярного відділу прямої кишки за типом Гартмана.

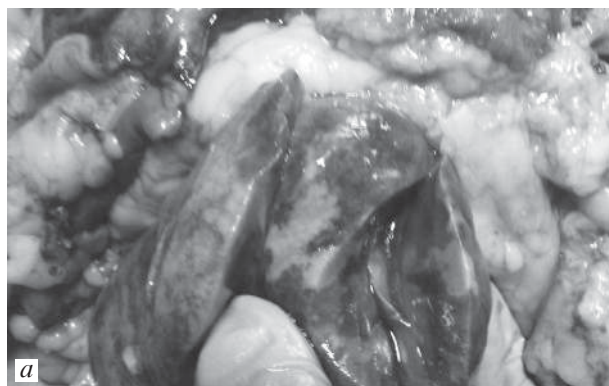


Рис. 10. Некротизовані ділянки нирки (а, б)

випоту з каловим запахом. При ревізії товстої кишки ліва половина поперечно-ободової, селезінковий кут і частина низхідної кишки з синюшним відтінком, помірно роздуті. Сигмоподібна кишка до тазового дна має ділянки некрозу від 2 до 5 см. Хворому виконана резекція сигмоподібної кишки і вехньоампулярного відділу прямої кишки за типом Гартмана.

Незважаючи на проведення гемодіалізу з ультрафільтрацією, стан хворого прогресивно погіршувався, на 10-ту



Рис. 11. Некротизовані ділянки товстої кишки

добу після першої операції хворий помер. Проведено патологоанатомічний розтин. При аутопсії — розлитий гнійний перитоніт, некроз підшлункової залози, некроз нирок (рис. 10), некроз товстого кишечника (рис. 11).

### Висновки

Установлено фактори, що визначають ризик розвитку ГППН до операції, на підставі шкал RIFLE, SAPS, ASA.

Установлено «операційні» фактори ризику розвитку ГППН у хворих з операціями на органах черевної порожнини. До них належать об'єм крововтрати, об'єм алотрансфузії, внутрішньосудинний гемоліз, об'єм гемодилуції під час операції. Ключовими чинниками розвитку ГППН у 47,7 % хворих були: алогемотрансфузія ( $13,3 \pm 0,6$ ) мл/кг (0,96), гіперволемічна гемодилуція ( $54,9 \pm 4,8$ ) мл/кг (0,62), внутрішньосудинний гемоліз  $0,80 \pm 0,40$ , тривалість операції ( $6,2 \pm 0,3$ ) год (0,79), об'єм крововтрати ( $12,2 \pm 0,3$ ) мл/(кг·год) (0,79).

Поряд із факторами ризику, відповідно до критеріїв шкали RIFLE, для наслідків гострого післяопераційного пошкодження нирок важливим фактором є розвиток післяопераційних ускладнень, включаючи абдомінальний компартмент-синдром як ознаку порушення мікроциркуляції органів черевної порожнини, післяопераційний перитоніт, панкреатит, неспроможність анастомозів, геморагічний шок, тромбоз ниркових артерій, інфікування судинних протезів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Иванов Д. Д. Острое повреждение почек / Д. Д. Иванов // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 3 (42). – С. 16–19.
2. Миронов П. И. Острое поражение почек у пациентов отделений интенсивной терапии: проблемы, дефиниции, оценка тяжести и прогноза / П. И. Миронов // Новости анестезии и реанимации. – 2009. – № 2. – С. 3–16.
3. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study / N. Brienza, M. T. Giglio, M. Marucci, T. Fiore // Crit Care Med. – 2009, Jun. – Vol. 37 (6). – P. 2079–2090.
4. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients / G. M. Chertow, E. Burdick, M. Honour [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005, Nov. – Vol. 16 (11). – P. 3365–3370.
5. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review / S. G. Coca, R. Yalavarthy, J. Concato [et al.] // Kidney Int. – 2008. – Vol. 73. – P. 1008–1016.

6. *Kidney Injury Molecule-1 (KOM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury* / W. K. Han, V. Bailly, R. Abichandani [et al.] // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62. – P. 237–244.
7. *Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury* / W. K. Han, S. S. Waikar, A. Johnson [et al.] // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 73. – P. 863–869.
8. *Hoste E. A. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis* / E. A. Hoste, G. Clermont, A. Kersten // *Crit. Care.* – 2006. – Vol. 12 (6). – P. R73.
9. *Emerging concepts in acute kidney injury following cardiac surgery* / C. Hudson, J. Hudson, M. Swaminathan [et al.] // *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2008, Dec. – Vol. 12 (4). – P. 320–330.
10. *Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery* / J. L. Kozyer, M. R. Bennett, E. M. Worcester [et al.] // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 74. – P. 1059–1069.
11. *Metniz P. Effects of acute renal failure requiring replacement therapy or outcome in critically ill patients* / P. Metniz, G. Krenn, H. Stelzer // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 28. – P. 2051–2058.
12. *Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure* / O. Liangos, M. C. Perianayagam, V. S. Vaidya [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 904–912.
13. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery* / J. Mishra, C. Dent, R. Tarabishi [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 1231–1238.
14. *Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis* / C. R. Parikh, A. Jani, V. Y. Melnikov [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 43. – P. 405–414.
15. *Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit* / C. R. Parikh, E. Abraham, M. Ancukiewicz [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 3046–3052.
16. *Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation* / C. R. Parikh, A. Jani, J. Mishra [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2006. – Vol. 6. – P. 1639–1645.
17. *Septic AKI in ICU patients. Diagnosis, pathophysiology, and treatment type, dosing, and timing: a comprehensive review of recent and future developments* / P. M. Honore, R. Jacobs, O. Joannes-Boyau [et al.] // *Ann Intensive Care.* – 2011. – Vol. 1. – P. 32.
18. *Shankar A. Relationship between serum cystatin C and hypertension among US adults without clinically recognized chronic kidney disease* / A. Shankar, S. Teppala // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2011. – N 5 (5). – P. 378–384.
19. *Sykes E. Acute renal failure and critical ill surgical patients* / E. Sykes, J. Cosgrove // *Ann of the Royal College of Finland.* – 2007. – Vol. 89. – P. 22.
20. *Zacharias M. Interventions for protecting renal function in the perioperative period* / M. Zacharias, N. Conlon, G. Herbison // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2008. – Vol. 8 (4). – P. CD003590.
21. *An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients* / S. Uchino, R. Bellomo, D. Goldsmith [et al.] // *Crit Care Med.* – 2006, Jul. – Vol. 34 (7). – P. 1913–1917.
22. *Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery* / G. Wagener, M. Jan, M. Kim [et al.] // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol. 105. – P. 485–491.

*Надійшла 26.11.2013*



Е. В. Григорьев, Г. П. Плотников, Д. Л. Шукевич,  
М. С. Рубцов, А. С. Головкин

## **СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ ИНФЕКЦИОННОГО И НЕИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА: ГЕМОДИНАМИКА И МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ (МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

*Лаборатория критических состояний ФГБУ НИИ  
Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН,  
Кемерово, Российская Федерация*

УДК 616-001-089.8-08-039.35:612.017.1

Е. В. Григорьев, Г. П. Плотников, Д. Л. Шукевич, М. С. Рубцов, А. С.  
Головкин

### **СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ ИНФЕКЦИОННОГО И НЕИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА: ГЕМОДИНАМИКА И МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ (МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

**Цель работы** — оценить изменения гемодинамики, показателей гидродинамического статуса и маркеров повреждения при системном воспалительном ответе инфекционной и неинфекционной этиологии.

Проведено проспективное многоцентровое исследование 242 пациентов с абдоминальным сепсисом (n=101) и после кардиохирургических операций (n=141) с проявлениями системного воспалительного ответа, шока и полиорганной недостаточности. Исследовались показатели центральной гемодинамики (катетер Swan–Ganz), гидродинамического статуса (PiCCO+) и маркеры повреждения иммуноферментным методом (sTREM1, hsCRP, TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10). Получены идентичные исходные данные гемо-, гидродинамического статуса и маркеров. При проведении интенсивной терапии с использованием продолженной почечно-заместительной терапии в течение суток отмечена тенденция к нормализации основных показателей в обеих группах при сохранении высоких значений специфических маркеров воспаления или кардиоповреждения.

Гемодинамика и гидродинамический статус при системном воспалительном ответе любого генеза достаточно идентичны, сопровождаются аналогичными иммуноферментными реакциями, а своевременно инициированная заместительная почечная терапия предотвращает прогрессирование полиорганной недостаточности у больных системным воспалительным ответом вне зависимости от его этиологии.

**Ключевые слова:** системный воспалительный ответ, кардиохирургия, абдоминальный сепсис, почечно-заместительная терапия.

UDC 616-001-089.8-08-039.35:612.017.1

Ye. V. Grigoriev, G. P. Plotnikov, D. L. Shukevich, M. S. Rubtsov, A. S.  
Golovkin

### **SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE OF INFECTIOUS AND NONINFECTIOUS ORIGIN: HEMODYNAMICS AND DAMAGE MARKERS (MULTICENTER RESEARCH)**

**Aim.** To evaluate changes in hemodynamics, parameters of hydrodynamic status and damage markers in patients with SIRS of infectious and noninfectious etiologies.

**Materials.** 242 patients with abdominal sepsis (n=101) and after cardiac surgeries (n=141) with manifestations of systemic inflammatory response, shock and MOD were included in a prospective multicenter study. Parameters of central hemodynamics (Swan–Ganz catheter), of hydrodynamic status (PiCCO+) were evaluated, damage markers were measured using ELISA (sTREM1, hsCRP, TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10).

**Results.** Identical initial data of hemo-, hydrodynamic status and markers have been obtained. Intensive care included 24 hours continuous renal replacement therapy where the tendency to normalization of the main parameters in both groups in case of maintained high values of specific markers of inflammation or cardiac damage has been found.

**Conclusion.** Hemodynamics and hydrodynamic status in patients with SIRS of any origin are rather identical and are accompanied with similar immunoenzyme reactions. Renal replacement therapy, initiated in proper time, prevents the progression of multiple organ dysfunction in patients with systemic inflammatory response, regardless the etiology of the latter.

**Key words:** systemic inflammatory response, cardiac surgery, abdominal sepsis, renal replacement therapy.

**Цель работы** — оценить изменения гемодинамики, показателей гидродинамического статуса и маркеров повреждения при системном воспалительном ответе (СВО) инфекционной и неинфекционной этиологии.

### Материалы и методы исследования

Проспективное исследование, выполненное на базах отделений анестезиологии и реанимации Кемеровской областной клинической больницы и лаборатории критических состояний НИИ КПССЗ СО РАМН в идентичный период времени. Суммарно обследованы 354 пациента (после исключения по критериям исследования — 242), составившие две группы: I группа (n=101, «СВО + инфекция») — больные с патологией органов брюшной полости и/или забрюшинного пространства, осложненной абдоминальным сепсисом; II группа (n=141, «СВО + ИК») — больные после кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Универсальные критерии включения для обеих групп:

- 1) наличие СВО (критерии АССР/SCCM, 1992);
- 2) шок с гипоперфузией, определяемый по показателям центральной гемодинамики (снижение сердечного индекса), периферической микроциркуляции (декомпенсированный метаболический ацидоз, спонтанная гипотермия, олигурия), гликемии;
- 3) полиорганная недостаточность (ПОН) — оценка по шкале APACHE II более 20 баллов.

Универсальные критерии исключения:

- 1) возраст менее 18 и более 70 лет;
- 2) анурия, требовавшая проведения диализных методов очищения крови;
- 3) исходная декомпенсированная патология (дыхательная недостаточность более I функционального класса и хроническая сердечная недостаточность более III функционального класса). В этой группе части больных проведено оперативное лечение, направленное на санацию и дренирование брюшной полости.

Критерии включения для группы I («СВО + инфекция»):

- 1) оценка состояния больного как тяжелый сепсис с развитием ПОН (по классификации Bone, Marshall, Гельфанд);
- 2) шкала APACHE II не менее 26 баллов.

Критерии исключения: инфицированный панкреонекроз (из-за невозможности адекватной и одномоментной санации очага инфекции).

Критерии включения для II группы («СВО + ИК»):

- 1) длительность ИК > 150 мин;
- 2) повторное ИК и реоперации;
- 3) мультифокальный атеросклероз;
- 4) тяжесть исходного состояния по EuroScore > 2 баллов;
- 5) шкала APACHE II  $\geq$  20 баллов.

Критерии исключения:

- 1) инфекционный эндокардит;
- 2) экстренные показания для кардиохирургического вмешательства.

В обеих группах проводилась заместительная почечная терапия на гемопроцессорах PRISMA и PRISMAflex (Gambro Hospal, Швеция) в режиме продолжительной вено-венозной гемофильтрации (CVVH) со 100 % предилюцией бикарбонатным субституатом Hemosol B0 и Primasol 2 с профилированием калия в зависимости от исходного и текущего уровней электролита крови больного. Дефицит жидкости во время процедуры определялся исходным и текущим волемическим статусом пациента и показателями системной гемодинамики. Всем больным проводилось стандартное общеклиническое, инструментальное и лабораторное обследование согласно характеру основной патологии.

Из спектра развернутого анализа гемодинамических, гидродинамических, биохимических показателей выбраны наиболее значимые изменения, которые включали в себя:

1) параметры системной гемодинамики и гидродинамического статуса (аппаратный комплекс PiCCO+ и VolEF (Pulsion, Германия): среднее артериальное давление (АДср, мм рт. ст.), центральное венозное давление (ЦВД, мм рт. ст.), сердечный индекс (СИ, л/(мин·м<sup>2</sup>)), индекс общего периферического сопротивления (ИОПСС, дин·с/(см<sup>5</sup>·м<sup>2</sup>)), среднее давление в легочной артерии и давление заклинивания (ДЛАср и ДЗЛАср, мм рт. ст.) и гидродинамического статуса — индексированные по массе тела показатели содержания воды в легких (ИВСВЛ, мл/кг), проницаемости сосудов легких (ИПСЛ, отн. ед.), глобального конечного диастолического объема (ИГКДО, мл/м<sup>2</sup>);

2) газотранспортную функцию крови по параметрам доставки кислорода (DO<sub>2</sub>, мл/(мин·м<sup>2</sup>)), потребления кислорода (VO<sub>2</sub>, мл/(мин·м<sup>2</sup>)), экстракции кислорода (O<sub>2</sub>ER, %);

3) легочная дисфункция оценивались по параметрам индекса оксигенации (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) и LIS (Lung Injury Score, шкала повреждения легких, баллы);

4) динамику ПОН оценивали по шкале SOFA (J. L. Vincent et al., 1996).

Иммуноферментным методом изучались уровни растворимого триггерного рецептора, экспрессирующего на миелоидных клетках (sTREM1), высокочувствительный С-реактивный белок hsCRP, фактор некроза опухолей (TNF) и интерлейкинов IL-1, IL-6, IL-8, IL-10. Этапы исследования — при поступлении в реанимацию и каждые 12 ч в течение трех суток. Все данные исследования представлены как средняя арифметическая  $\pm$  стандартное отклонение (M $\pm$  $\sigma$ ). Статистически значимыми различиями при сравнении качественных данных считали при уровне  $p < 0,05$ . Оценка характера распределения проводилась по критерию Колмогорова — Смирнова.

### Результаты исследования и их обсуждение

В обеих группах на момент поступления и включения в исследование отмечались высокие показатели СИ при сниженных значениях общего перифериче-

**Изменение показателей гемодинамики  
и гидродинамического статуса в группах**

Показатель	«СВО + инфекция», n=101		«СВО + кардио», n=141	
	Исходно	24 ч	Исходно	24 ч
АДср, мм рт. ст.	53,8±12,7	88,2±8,4	61,2±6,9	60,6±8,4
СИ, л/(мин·м <sup>2</sup> )	5,7±0,8	3,7±0,8	4,7±1,3	3,30±1,75
ИОПСС, дин/(с·мин)	848±46	1648±146	822±145	1295±333
ДЛАср, мм рт. ст.	23,2±2,3	23,2±2,3	21,5±2,7	26,6±7,7
ДЗЛА, мм рт. ст.	13,1±2,8	13,1±2,8	24,3±9,9*	19,7±5,8*
ИГКДО	638±128*	638±128	732,5±69,1*	694,1±47,2
ИВСВЛ	11,1±2,9*	11,1±2,9	7,4±0,8*	6,5±1,1
ИПСЛ	3,1±0,2	3,1±0,2	3,10±0,73	3,1±0,4
ИЛСС	218±29	228±24	211±32	218±29
SvO <sub>2</sub> , %	58,0±4,4	58±4	60,0±4,1	68,0±4,4
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	236,0±29,4	167±29	249,0±31,2	200,5±28,8
LIS	2,5±0,9	2,4±0,6*	2,5±0,9	1,05±0,90*

*Примечание.* \* — p<0,05 при межгрупповом сравнении.

ского сопротивления, что объясняется компенсацией проявлений СВО за счет высокой частоты сердечных сокращений (табл. 1). В группе «СВО + инфекция» отметили признаки гиповолемии (по данным ИГКДО), однако данные проявления купированы увеличением инфузионной нагрузки. На фоне проведения продолженной почечно-заместительной терапии (ППЗТ) отметили нормализацию показателей гемодинамики, увеличение данных ИОПСС до нормальных значений. Показатели ДЗЛА характеризовались нормализацией и достоверно не отличались между собой как в группах «СВО + инфекция», так и в группах «СВО + кардио». Имеющаяся тенденция к увеличению ДЗЛА в группе «СВО + кардио» обусловлена в большей степени развитием элементов сердечной левожелудочковой недостаточности (наличие сердечной недостаточности подтверждается низкой фракцией изгнания в этот период наблюдения).

По данным гидродинамического статуса, группа «СВО + инфекция» характеризовалась достоверно большими значениями показателей внесосудистой воды в легких в момент инициации методов ППЗТ. В группе «СВО + кардио» наблюдали аналогичную динамику показателей, однако исходные показатели индекса внесосудистой воды в легких были на уровне нормальных значений. Газотранспортные показатели нормализуются практически с первых суток ППЗТ, что обуславливает снижение показателей по шкале LIS на 50 % от исходных значений. Мы связываем это со значимым снижением внесосудистой воды в легких при практически не меняющихся объемных показателях ИГКДО. При сравнении динамики маркеров повреждения (табл. 2) и сопоставлении исходных данных отмечена идентичность показателей в обеих группах. В то же время в «стерильной» группе «СВО + кардио» динамика в течение суток при проведении ППЗТ более положительная, кроме достаточно кардиоспецифического IL-10, что объяснимо сохранением в той или иной степени очага поражения при абдоминальном сепсисе (подтверждается значимо высокими значениями hsCPR) и ПОН.

Согласно «пиковой» теории Claudio Ronco, медиаторы системного воспаления могут находиться в избыточном количестве в одном бассейне, но в разное время

Динамика маркеров повреждения в группах, нг/мл

Маркер повреждения	СВО + инфекция		СВО + кардио	
	Исходно	24 ч	Исходно	24 ч
hsCRP	27,20±1,07	7,6±6,9*	7,9±3,9	2,71±0,23*/**
sTREM1	53,21±12,32	39,91±14,54*	57,44±9,41	66,04±17,3*/**
TNF	2,39±0,26	2,08±0,33*	2,69±0,64	1,5±0,4*/**
IL-1	2,33±0,11	3,34±1,10	2,88±0,09	2,99±0,08
IL-6	2,21±1,11	2,13±11,24*	2,70±1,05	17,36±9,87*/**
IL-8	4,56±1,01	3,44±0,88	4,98±0,99	4,09±1,01
IL-10	17,26±5,23	12,34±6,12*	16,78±7,85	56,36±11,54*/**

Примечание. \* —  $p < 0,05$  при внутригрупповом сравнении; \*\* —  $p < 0,05$  при внутригрупповом сравнении.

— «теория секвенциальных пиков» или в разных бассейнах, но одновременно — «теория параллельных пиков». В этой связи можно предположить, что при избыточном содержании про- и противовоспалительных цитокинов будут реализовываться качественно различные состояния: гипервоспаление или иммуносупрессия, при которых, соответственно, показаны разные виды терапии. Поскольку сегодня пока невозможно идентифицировать соответствующие состояния, терапия, направленная на оба процесса, может стать единственным и оптимальным решением и существенно помочь в восстановлении гомеостаза [1].

К настоящему времени исследователи различных стран мира накопили большой объем сведений и знаний о различных патогенетических механизмах и путях, участвующих в развитии сепсиса. Между тем, оказалось достаточно сложным разработать специфическую терапию этого синдрома, кроме дренирования очага инфекции и назначения адекватной антибактериальной терапии. Однако несмотря на то, что применение новых комплексных методик лечения сепсиса дает основание для оптимизма, они не воздействуют на специфические мишени и действие их носит общий или неспецифический характер [2].

Целевые подходы до настоящего времени оказались безрезультатными, вероятно, из-за расхождения между временем биологического и клинического проявления симптомов. Наиболее многообещающими являются неспецифические методы лечения (CVVH), оказывающие глобальное воздействие и которые могут стать лучшими на пути к снижению летальности. Следует отметить, что включение в данное исследование методов ППЗТ после искусственного кровообращения может служить приемлемой моделью для изучения как пусковых, так и воспалительных реакций и их медиаторов, а также выведения этих факторов [3].

Подобный тип интересен еще и тем, что ряд случаев сепсиса сопровождается острой почечной недостаточностью, что делает затруднительным разграничение «почечного» и «непочечного» воздействия гемофильтрации. Некоторые данные позволяют предположить, что выведение эндотоксина у больных с сепсисом и септическим СВО (факт наличия эндотоксина является отличительным фактором сепсиса) в ходе гемофильтрации (происходит как за счет конвекции, так и адсорбции на мембране) — дополнительное доказательство эффективности методов ППЗТ [4; 5]. В условиях развития СВО и использования методов заместительной почечной терапии первоначально происходит абсорбция цитокинов и лимфокинов на мембране, затем поступление в ультрафильтрат. Интерлейкины-1, 6, 8,

TNF проходять через фільтр. Пускові фактори запалення, які виводяться при гемофільтрації, залишаються невідомими. Серед можливих факторів — фрагменти комплексу С3а і С5а, які відомі як дуже активні стимулятори звільнення ІЛ-1. Ці фрагменти добре виводяться при гемофільтрації, особливо при використанні гемофільтрів з поліакрилонітрилової мембраною [6].

### Заключення

Гемодинаміка і гідродинамічний статус при системному запальному відпові будь-якого генеза достатньо ідентичні і супроводжуються аналогічними імуніферментними реакціями. Відповідно, своєчасно ініційована замісительна ниркова терапія запобігає прогресуванню поліорганної недостаточності у хворих системним запальним відповом незалежно від етіології останнього.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Келлум Д. Екстракорпоральна детоксикація в інтенсивній терапії. Взгляд в 2020 год / Д. Келлум, К. Сингбаргтл // Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии // под ред. Л. А. Бокерия, М. Б. Ярустовского. — М. : НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2009. — С. 457–467.
2. Новые аспекты развития системной воспалительной реакции после аортокоронарного шунтирования / В. В. Мороз, А. Б. Салмина, А. А. Фурсов [и др.] // Общая реаниматология. — 2008. — № IV (6).
3. Дифференцированный подход к выбору методов экстракорпоральной детоксикации при абдоминальном сепсисе / Л. Е. Шукевич, Ю. А. Чурляев, Е. В. Григорьев [и др.] // Общая реаниматология. — 2005. — № 1 (4). — С. 36–40.
4. Bellomo R. Prolonged intermittent replacement therapy in the intensive care unit / R. Bellomo, I. Baldwin, N. Fealy // Ann. Thorac. Surg. — 2006. — Vol. 81 (4). — P. 1385–1392.
5. Длительная интермиттирующая почечно-заместительная терапия в отделении реанимации / R. Bellomo, I. Baldwin, T. Naka [et al.] // Анестезиология и реаниматология. — 2005. — № 2. — С. 74–78.
6. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock / F. Michard, S. Alaya, V. Zarka [et al.] // Chest. — 2003. — Vol. 124 (5). — P. 1900–1908.

Получена 20.11.2013

УДК 616.22-089.819.3

О. О. Буднюк, І. Л. Басенко, О. Л. Бутенко

## БЕЗПЕЧНА ІНТУБАЦІЯ ТРАХЕЇ ПРИ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОМУ ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ОПЕРАЦІЇ ТОНЗИЛЕКТОМІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.22-089.819.3

А. А. Буднюк, І. Л. Басенко, О. Л. Бутенко

### БЕЗОПАСНАЯ ИНТУБАЦИЯ ТРАХЕИ ПРИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ ОПЕРАЦИИ ТОНЗИЛЭКТОМИИ

Цель — оценить эффективность использования назофарингеального воздуховода типа Wendl при анестезиологическом обеспечении тонзиллэктомии.

Первая группа (n=31) — пациенты, которым назотрахеальная интубация выполнялась по стандартной методике; вторая (n=31) — больные, у которых при интубации использовали назофарингеальный воздуховод типа Wendl.

Во второй группе частота носовых кровотечений снизилась на 40 %. Степень контаминации эндотрахеальной трубки также была менее выражена.

Использование назофарингеального воздуховода типа Wendl обеспечивает атравматичность назотрахеальной интубации.

**Ключевые слова:** назотрахеальная интубация, тонзиллэктомия, назофарингеальный воздуховод.

UDC 616.22-089.819.3

O. O. Budnyuk, I. L. Basenko, O. L. Butenko

## SAFE INTUBATION DURING ANESTHESIOLOGICAL MANAGEMENT OF OPERATION TONSILLECTOMY

**Purpose.** Evaluation of efficiency for soft nasopharyngeal airway type Wendl to ensure safe nasotracheal intubation during anesthesiological management of tonsillectomy operation.

**Materials and methods.** The study included 62 patients aged 20 to 45 years, ASA grade II, who underwent tonsillectomy. All patients were divided into two groups: the 1st group (n=31) — nasotracheal intubation was performed according to standard procedures using the endotracheal tube RAE N 7, the 2nd group (n=31) — intubation was performed using soft elastic nasopharyngeal airway type Wendl Ch 28 connected with nasotracheal tube RAE N 7. In both groups the difficulty of passage the endotracheal tube, the degree of contamination with blood and mucus, the level of patients' postintubation comfort were evaluated.

**Results.** In the 2nd group the incidence of nasal bleeding decreased by 40%. Degree of contamination of the endotracheal tube with blood and mucus, the level of patients' postintubation pain in the second group was also less.

**Conclusion.** The use nasopharyngeal airway type Wendl provides atraumatic nasotracheal intubation during anesthesiological management of tonsillectomy.

**Key words:** nasotracheal intubation, tonsillectomy, nasopharyngeal airway.

З метою забезпечення і підтримання прохідності дихальних шляхів при анестезіологічному забезпеченні оториноларингологічних операцій часто використовуються методика назотрахеальної інтубації. Найчастішими її ускладненнями є носові кровотечі та бактеріальна контамінація. Індивідуальні анатомічні особливості пацієнтів у вигляді вузьких носових ходів і відхилення носової перегородки, а також наявність поліпів і набряклість слизової оболонки носоглотки ускладнюють виконання назотрахеальної інтубації. Аденоїди також можуть перешкоджати проведенню назотрахеальної інтубації й obturувати просвіт інтубаційної трубки. Крім того, при травматичному відриві фрагмент аденоїдів може викликати обструкцію дихальних шляхів [1]. Ризик травматизації носоглотки зростає при використанні інтубаційної трубки з жорстким кінчиком і гострими краями вічка Мерфі. Інтенсивна васкуляризація слизової оболонки носоглотки при травматичній назотрахеальній інтубації може спричинити масивну кровотечу з порушенням візуалізації голосової щілини, обструкцією дихальних шляхів і ризиком важкої інтубації трахеї [2–4].

Використання як провідника м'якого еластичного назофарингеального повітроводу типу Wendl дозволяє оптимізувати якість виконання назофарингеальної інтубації, знизити частоту і тяжкість носових кровотеч, а також мінімізувати ризик бактеріальної контамінації дихальних шляхів.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідженні, що проводилося на базі Одеської обласної клінічної лікарні у 2012–2013 рр., взяли участь 62 пацієнти віком від 20 до 45 років, яким виконувалися

лась операція тонзилектомія. Анестезіологічний статус за ASA — II клас. З дослідження були виключені: вагітні, пацієнти з документованим фактом важкої інтубації трахеї, з порушеннями системи гемостазу у вигляді вираженої гіпокоагуляції, рецидивними носовими кровотечами, з алергією на латекс, а також хворі з шлунково-стравохідним рефлюксом, що потребують застосування техніки швидкої послідовної індукції.

Усі пацієнти були розділені на дві групи залежно від методики назотрахеальної інтубації. До першої групи (n=31) увійшли хворі, яким назотрахеальна інтубація виконувалася за стандартною методикою назотрахеальною трубкою RAE № 7, до другої групи (n=31) — пацієнти, у яких при інтубації як провідник використовувався м'який еластичний назофарингеальний повітровід типу Wendl Ch 28, з'єднаний з назотрахеальною трубкою RAE № 7.

З метою визначення більш придатної для назотрахеальної інтубації половини носової порожнини пацієнти обох груп перед анестезією по черзі дихали через праву та ліву ніздрі. Для інтубації вибиралася ніздря з більш інтенсивним повітряним потоком.

До премедикації як протиконгестивний засіб застосовували 0,05 % розчин оксиметазоліну гідрохлориду по дві краплі в кожен ніздрю. Маючи альфа-адреноміметичну активність, даний препарат є вазоконстриктором і знижує ризик масивних носових кровотеч при назотрахеальній інтубації.

Анестетики, анальгетики і міорелаксанти були стандартизовані для всіх пацієнтів обох груп. Індукція в анестезію — 1 % діізопропілфенол 2,5 мг/кг; міорелаксація перед інтубацією — 2 % суксаметонію йодид 2 мг/кг; підтримання анестезії — 1 % діізопропілфенол 4–12 мг/(кг·год) згідно з параметрами, що моніторуються, та клінічною картиною; інтраопераційна міорелаксація — 1 % розчин рокуронію броміду 0,6 мг/кг; анальгезія — 0,005 % фентаніл 0,2 мг (доза навантаження) і 0,1 мг кожні 20 хв (підтримуюча доза).

Після індукції в анестезію назотрахеальну інтубацію у пацієнтів першої групи проводили за стандартною методикою. Вибравши відповідну для інтубації ніздрю, у нижній носовий хід паралельно дну порожнини носа і перпендикулярно площині лица вводили ендотрахеальну трубку RAE № 7, попередньо зволоженою інертним гідрофільним гелем. Зріз трубки з вічком Мерфі спрямовували латерально, у протилежний бік від нижньої носової раковини. Для полегшення правильної орієнтації ендотрахеальної трубки паралельно дну порожнини носа, її злегка підтягували в краніальному напрямку. Далі інтубаційну трубку просували до появи її в ротоглотці. Під контролем ларингоскопа візуалізували голосову щілину і проводили в неї інтубаційну трубку за допомогою щипців Мегіла.

У пацієнтів другої групи назотрахеальну інтубацію проводили з використанням м'якого еластичного назофарингеального повітроводу типу Wendl, зволоженого гідрофільним гелем. Умовно дану техніку назотрахеальної інтубації розділили на три етапи. Перший етап: в обрану для інтубації ніздрю після індукції в анестезію у нижній носовий хід вводили повітровід типу Wendl на всю його довжину, просуваючи паралельно дну порожнини носа, до проксимального розширення повітроводу. Потім протягом 1–2 хв продовжували маскову вентиляцію. Другий етап: щільно утримуючи пальцями лівої руки назофарингеальний повітровід, інтубаційну трубку типу RAE № 7 вставляли в проксимальне його розширення таким чином, щоб зріз інтубаційної трубки з вічком Мерфі з'єднувався урівень із проксимальним кінцем повітроводу (рис. 1).

Третій етап: у відповідному вигляді ендотрахеальну трубку продовжували просувати по нижньому носовому ходу до моменту візуалізації в ротоглотці ді-





*Рис. 1.* Другий етап назофарингеальної інтубації за допомогою повітроводу типу Wendl

лянки з'єднання проксимального розширення повітроводу з інтубаційною трубкою під контролем ларингоскопа. Щипцями Мегіла роз'єднували повітровід з ендотрахеальною трубкою і видаляли його з ротоглотки. Інтубаційну трубку вводили в голосову щілину.

Назотрахеальна інтубація у пацієнтів обох груп була завершена за допомогою прямої ларингоскопії.

В обох групах пацієнтів були оцінені такі параметри: складність проведення назотрахеальної трубки, ступінь контамінації інтубаційної трубки кров'ю та слизом, рівень «постінтубаційного комфорту» у пацієнтів.

Ступінь складності проведення інтубаційної трубки оцінював анестезіолог, що безпосередньо виконував назотрахеальну інтубацію, згідно з такою класифікацією:

- 1 — легке проведення інтубаційної трубки;
- 2 — деякі труднощі при проведенні інтубаційної трубки;
- 3 — значні труднощі при проведенні інтубаційної трубки;
- 4 — неможливість проведення інтубаційної трубки.

Ступінь контамінації ендотрахеальної трубки кров'ю та слизом оцінював анестезіолог, що не виконував назотрахеальну інтубацію і перебував за межами операційної та, відповідно, не був обізнаний з методикою проведення назотрахеальної інтубації у кожного конкретного пацієнта. Враховувалася така класифікація:

- 1 — повна відсутність крові та слизу в інтубаційній трубці;
- 2 — часткова забрудненість кров'ю та слизом інтубаційної трубки;
- 3 — сильна забрудненість кров'ю та слизом інтубаційної трубки.

Рівень больових постінтубаційних відчуттів у носо- і ротоглотці у пацієнтів оцінював згідно з візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) болю від 0 до 10 балів через 6 год після операції анестезіолог, який не був задіяний у попередніх етапах дослідження.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за t-критерієм Стьюдента за допомогою програми Microsoft Excel, де за рівень статистичної достовірності приймали  $p < 0,05$ .

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Ступінь складності проведення інтубаційної трубки у п'ятьох пацієнтів першої групи сягав 4. Дані хворі були виключені зі статистичного розрахунку ускладнень назотрахеальної інтубації першої досліджуваної групи у зв'язку з не-

можливістю виконання назотрахеальної інтубації за стандартною методикою. Усі п'ятеро пацієнтів були успішно інтубовані з першої спроби з використанням назофарингеального повітровою типу Wendl. У першій групі ступінь складності проведення ендотрахеальної трубки дорівнював 2 і 3 — у середньому 2, а у другій групі — 1 і 2 — у середньому 1 ( $p=0,004$ ). Ступінь контамінації ендотрахеальної трубки кров'ю та слизом у другій групі був меншим, ніж у першій групі, і становив 1 і 2 (у середньому 1) порівняно з 2 і 3 (у середньому 2) відповідно ( $p<0,001$ ). Частота кровотечі у пацієнтів другої групи також була значно меншою, ніж у пацієнтів першої групи, і становила 3 і 13 відповідно ( $p<0,001$ ). Тяжкість кровотечі у першій групі у середньому дорівнювала 2, а у другій групі — у середньому 1 ( $p=0,001$ ). Рівень больових постінтубаційних відчуттів, згідно з ВАШ, у другій групі становив  $0,23\pm 0,09$ , а у першій групі —  $0,81\pm 0,27$ ;  $p=0,036$  (табл. 1).

При використанні м'якого еластичного назофарингеального повітровою типу Wendl не виявлено жодного випадку інтра- та післяопераційного пошкодження манжети ендотрахеальної трубки.

Типовими ускладненнями стандартної техніки назотрахеальної інтубації є носові кровотечі, що виникають унаслідок ушкодження слизової оболонки носа або глотки інтубаційною трубкою, що має жорсткий кінчик і гострі краї вічка Мерфі. Топографія просування інтубаційної трубки по нижньому носовому ходу до ротоглотки така, що при утрудненому просуванні трубки та збільшенні сили натискання на неї можливе різке згинання ендотрахеальної трубки з підвищенням ризику її проникнення в підслизовий шар і як наслідок — імовірним розвитком заглоткового абсцесу. З метою зниження ризику кровотеч у пацієнтів обох груп використовували назальні вазоконстрикторні препарати. Однак у першій групі пацієнтів, назотрахеальна інтубація у яких виконувалася за стандартною методикою, частота масивних носових кровотеч як і раніше залишалася високою (50 %), що потребувало повторного застосування місцевих вазоконстрикторів. Використання м'якого гнучкого назофарингеального повітровою типу Wendl забезпечує атравматичне проходження ендотрахеальної трубки по нижньому носовому ходу уздовж дна порожнини носа до ротоглотки. Проксимальний кінець повітровою типу Wendl Ch 28 точно відповідає кінчику інтубаційної трубки RAE № 7. Гострі краї вічка Мерфі та жорсткий кінчик ендотрахеальної трубки повністю закриваються проксимальним розширенням повітровою, що робить можливим використання його як м'якого провідника. Введення інтубаційної трубки в носовий хід у відповідному вигляді мінімізує ризик ушкодження носоглотки. Застосування назофарингеального повітровою забезпечує атравматичність

Таблиця 1

**Порівняльна характеристика методик назотрахеальної інтубації**

Показник	Перша група		Друга група		
	<i>n</i> *	Результати	<i>n</i> *	Результати	<i>p</i>
Проведення крізь носовий хід	31	2 (2; 3)	31	1 (1; 2)	0,004
Кров на кінчику трубки	26	2 (1; 3)	31	1 (1; 1)	< 0,001
Слиз на кінчику трубки	26	2 (2; 3)	31	1 (1; 2)	< 0,001
Частота кровотеч	26	13	31	3	< 0,001
Тяжкість кровотеч	26	2 (1; 3)	31	1 (1; 1)	0,001
ВАШ болю	26	$0,81\pm 0,27$	31	$0,23\pm 0,09$	0,036

Примітка. \* — *n* — кількість пацієнтів.

назотрахеальної інтубації, зменшує ступінь контамінації інтубаційної трубки кров'ю та слизом і значно знижує рівень больових постінтубаційних відчуттів.

### Висновки

1. Застосування техніки назотрахеальної інтубації з використанням м'якого еластичного назофарингеального повітроводу типу Wendl забезпечує атравматичність даної маніпуляції.

2. Використання назофарингеального повітроводу типу Wendl зменшує частоту носових кровотеч на 40 % і знижує ризик контамінації дихальних шляхів слизом і кров'ю.

3. Зменшення частоти та ступеня больових постінтубаційних відчуттів у носі і ротоглотці створює комфорт у пацієнтів у післяопераційному періоді, яким назотрахеальна інтубація виконувалася за допомогою назофарингеального повітроводу типу Wendl.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Алгоритмы при трудной интубации и экстубации трахеи* / О. А. Тарабрин, В. В. Суслов, А. А. Буднюк, И. Л. Басенко. – Одесса, 2012. – 140 с.

2. *Тарабрин О. О.* Забезпечення прохідності дихальних шляхів: тяжка інтубація трахеї, прогнозування і тактика лікаря-анестезіолога : метод. рекомендації / О. О. Тарабрін, В. В. Суслов, О. О. Буднюк. – К., 2011. – 21 с.

3. *Молчанов И. В.* Трудный дыхательный путь с позиции анестезиолога-реаниматолога : пособие для врачей / И. В. Молчанов, И. Б. Заболотских, М. А. Магомедов. – Петрозаводск : ИнтелТек, 2006. – 128 с.

4. *Difficult Airway Society guidelines for management of unanticipated difficult intubation* / J. J. Henderson, M. T. Popat, I. P. Latta, A. C. Pearce // *Eur. J. Anesthesiol.* – 2004. – Vol. 59. – P. 675–694.

*Одержано 25.11.2013*

УДК 616-005.6-084

Ю. О. Вінник, О. І. Щур, О. О. Павлов

## ПРОВЕДЕННЯ ТРОМБОПРОФІЛАКТИКИ У ПАЦІЄНТІВ З ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЮ РЕЗЕКЦІЄЮ ПРОСТАТИ

*Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна*

УДК 616-005.6-084

Ю. А. Винник, О. И. Щур, А. А. Павлов

### ПРОВЕДЕНИЕ ТРОМБОПРОФИЛАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИЕЙ ПРОСТАТЫ

Венозный тромбоземболизм потенциально опасен для жизни осложнением у больных, перенесших хирургическое вмешательство, а также сохраняющих неподвижность после травмы или вследствие наличия какой-либо другой патологии. Принимая во внимание актуальность тромбопрофилактики и возможные осложнения от ее проведения, авторы выполняли исследование с целью решения вопроса об эффективности и безопасности применения эноксапарина Фленокс производства компании «Фармак» в клинике онкологии.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 59 пациентов, которые были разделены на 2 группы в зависимости от вида тромбопрофилактики.

**Результаты.** Был сделан вывод о том, что применение эноксапарина Фленокс в предоперационном периоде за 6–12 ч до оперативного вмешательства по влиянию на антикоагуляционные свойства крови и объемам кровопотери во время хирургического вмешательства сопоставимо с использованием оригинального эноксапарина. Сделан вывод, что тромбопрофилактика эноксапарином Фленокс у пациентов, нуждающихся в хирургических вмешательствах, является эффективной и безопасной.

**Ключевые слова:** эноксапарин, тромбопрофилактика, онкологическая патология.

UDC 616-005.6-084

Yu. O. Vinnik, O. I. Shchur, O. O. Pavlov

## THROMBOPROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH PROSTATE TRANSURETHRAL RESECTION

**Background.** Venous thromboembolism is a potentially life-threatening complication after surgical intervention, as well as in those with immobility after trauma or due to the presence of one or another pathology. Considering the importance of thromboprophylaxis and possible complications of its implementation authors conducted a study to prove the efficacy and safety of enoxaparin Flenox produced by “Farmak” company in oncology clinic.

**Materials and methods.** The study included 59 patients who were divided into two groups by thromboprophylaxis type. All patients underwent transurethral resection-correction for prostate cancer, or laparotomic nephrectomy for kidney cancer.

**Results.** The evaluation and analysis of data from patients on admission to hospital, indicators of coagulation (APTT, fibrinogen) and fibrinolytic systems (D-dimer) were within the reference values. When comparing these results, we noted the uniformity and comparability between groups. When analyzing the complications and side effects should be noted that using enoxaparin Flenox before surgery, intraoperative blood loss level was (235.5±32.0) ml, and there was no development of traumatic hematoma. With original enoxaparin the level of intraoperative blood loss was comparable (210.9±18.0) ml.

**Conclusions.** The preoperative use of enoxaparin Flenox 6–12 hrs before surgery to influence the anti-coagulation properties of blood and the volume of blood loss during surgery, was comparable with the original enoxaparin introduction. It may be noted that Flenox enoxaparin thromboprophylaxis in patients requiring surgical intervention is effective and safe.

**Key words:** enoxaparin, thromboprophylaxis, cancer pathology.

Венозний тромбоемболізм (ВТЕ) є потенційно небезпечним для життя ускладненням у хворих, які перенесли хірургічне втручання, а також зберігають нерухомість після травми або внаслідок наявності будь-якої іншої патології. Серед госпіталізованих пацієнтів ВТЕ — головна причина приблизно 10–12 % усіх смертельних результатів [10].

Сьогодні встановлено, що венозний тромбоемболізм є багатofакторним і в більшості випадків перебігає безсимптомно зі складними механізмами розвитку. Серед факторів ризику ВТЕ — артеріальна гіпертензія, діабет, куріння, вік, вагітність, рак, антифосфоліпідний синдром, спадкова тромбофілія, гепарин-індукована тромбоцитопенія, гострі інфекції, гіперліпідемії та ін. Крім того, ВТЕ спричиняють значний соціальний та економічний збиток. Щороку в світі діагностується понад 900 тис. тромбозів глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболій легеневої артерії (ТЕЛА), які стають причиною близько 300 тис. смертельних випадків. Після інфаркту міокарда та інсульту ВТЕ є третьою провідною причиною кардіоваскулярної смерті. Водночас ВТЕ — це захворювання, якому потенційно можна запобігти. Для його профілактики існують ефективні та безпечні препарати [3]. По

## Класифікація факторів ризику тромбоемболії згідно з тріадою Вірхова [9]

Фактор	Венозний стаз	Порушення цілісності судин	Порушення коагуляції крові
Вік понад 60 років		+	
Ожиріння	+		+
Знижена рухливість або параліч	+	+	+
Фібриляція передсердь		+	+
Ортопедичне хірургічне втручання	+	+	+
Загальнохірургічне втручання	+	+	+
Рак	+		
Венозна недостатність або варикоз	+	+	
Спадкова або набута тромбофілія			+

суті, ТГВ і ТЕЛА є проявами одного захворювання. Так, симптоматичний ТГВ часто асоціюється з безсимптомною ТЕЛА, і навпаки, симптомна ТЕЛА часто поєднується з безсимптомними ТГВ. Тим же часом рецидив ТЕЛА частіше проявляється у вигляді ТЕЛА, а рецидив ТГВ — у вигляді ТГВ. Крім того, тромбофілія, зумовлена фактором V Лейден, асоціюється з ТГВ, але не з ТЕЛА [6].

Фактори, що впливають на ризик тромбоемболії, можна класифікувати відповідно до тріади Вірхова (табл. 1).

Для багатьох факторів ризику ВТЕ є характерним стан гіперкоагуляції — порушення балансу коагуляційного каскаду внаслідок патологічної активації прокоагулянтних ферментів і/або зниженого інгібування фізіологічних антикоагулянтів, таких як антитромбін. Останнім належить важлива роль у підтримці балансу каскаду коагуляції [2].

Фундаментальною роботою у відкритті механізмів венозного тромбозу є дослідження американського вченого Саймона Севітта (1974), який проаналізував структуру 50 великих тромбів у клапанних карманах стегна і мікроскопічну структуру 35 візуально порожніх клапанних карманів, отриманих від 41 пацієнта під час аутопсії. Автор дійшов висновку, що, на відміну від артеріального тромбозу, ушкодження стінки глибоких судин є характерною рисою ТГВ: ушкодження були відсутні у 49 з 50 венозних тромбів. Концепція утворення згустків на нормальній інтимі, запропонована С. Севіттом, у цілому відповідає сучасним уявленням про патогенез ВТЕ (рис. 1, табл. 2) [8].

I. Del Conde і J. A. Lopez (2005) показали, що ендотелій під венозними тромбами залишається інтактним, а агрегації тромбоцитів передують активація коагуляції. У подальшому було встановлено, що не змінюється лише структура ендотелію, тимчасом як його тромборезистентність і функції порушуються [9].

Згідно з сучасними уявленнями, механізм венозного тромбозу включає активацію ендотелію, факторів згортання плазми, тромбоцитів і мієлоїдних клітин крові, при цьому на всіх етапах велика роль відводиться Р-селектину — білку класу молекул клітинної адгезії. Експресується Р-селектин активованими тромбоцитами і здатний активувати моноцити з такою експресією тканинного фактора (ТФ). Мікроезистули, які вивільняються моноцитами, містять ТФ і PSGL-1 (глікопротеїновий ліганд Р-селектину 1), зливаються з активованими тромбоцитами, що запускає коагуляцію на їхній мембрані [4].

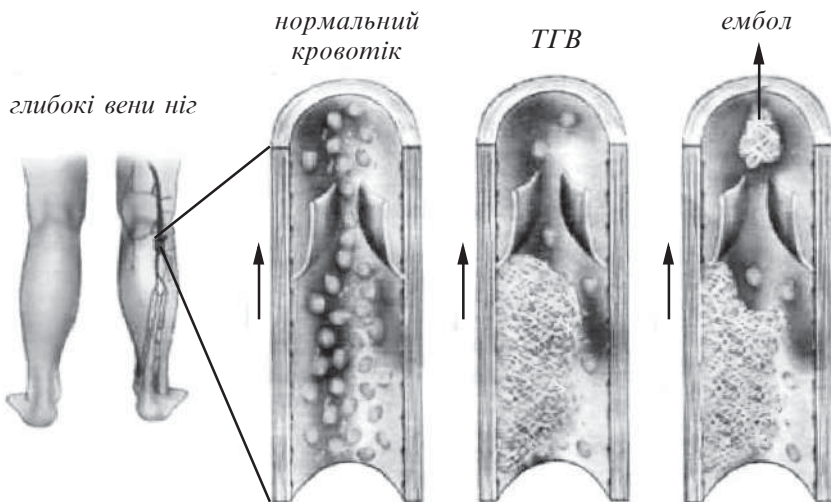


Рис. 1. Тромбоз глибоких вен

Венозний стаз викликає десатурацію гемоглобіну, що призводить до «гіпоксичного шоку» ендотелію. Активовані ендотеліоцити експресують Р-селектин, прокоагулянтні фосфоліпіди і взаємодіють з мікровезикулами, що містять ТФ. Експресію ТФ можуть індукувати прозапальні цитокіни: інтерлейкін-1 (3 і фактор некрозу пухлини  $\alpha$ ) [7].

Важливими біомаркерами гіперкоагуляції є D-димер, розчинний Р-селектин, фрагменти протромбіну F1+2, комплекс тромбіну і антитромбіну III, мікровезикули та тромбоцитарно-лейкоцитарні комплекси [3].

Таким чином, формуються передумови для здійснення корекції тромбопрофілактики:

— ВТЕ асоціюється з безліччю факторів ризику, які необхідно оцінювати у кожного пацієнта індивідуально;

Таблиця 2

**Концепція формування згустків на нормальній інтимі [1]**

Етап	Схема	Процес
А		Стаж викликає завихрення 1. «Закупорювання» тромбо-, еритро-, лейкоцитами 2. Нагромадження активованих FXII-FXI-FIX
Б		Перші сліди тромбіну 1. Агрегація тромбоцитів 2. Вивільнення факторів коагуляції
В		Вивільнення PF <sub>3</sub> , PF <sub>4</sub> , АДФ 1. АДФ-індукована агрегація тромбоцитів 2. Активація коагуляції
Г		Формування тромбіну 1. Фібрин 2. Агрегація тромбоцитів, вивільнення факторів коагуляції

— сьогодні досягнуто значного прогресу в розумінні механізмів розвитку ВТЕ, що сприяло створенню нових ефективних і безпечних препаратів.

Венозний тромбоемболізм є тяжким ускладненням планових та ургентних хірургічних втручань. За відсутності тромбопрофілактики ВТЕ розвиваються у 10–20 % пацієнтів загальнохірургічного профілю і у 40–60 % випадків у хворих, що піддаються тотальному протезуванню колінного або тазостегнового суглоба. У пацієнтів з травмами, ушкодженнями спинного мозку і у хворих, що знаходились у критичному стані, частота ВТЕ без призначення антикоагулянтів досягає 80 %. У дослідженні R. N. White et al. (2003), яке охопило понад 1,6 млн хірургічних процедур, було встановлено, що важливими предикторами розвитку ВТЕ у перші 3 міс. після операції є вік (відносний ризик (ВР) 1,1 на кожні 5 років), наявність злякисного новоутворення (ВР 1,7) і ВТЕ в анамнезі (ВР 6,2) [11].

Частота розвитку венозного тромбоемболізму після великих ортопедичних втручань за останні десятиліття стабільно знижується, що пов'язано з удосконаленням хірургічної й анестезіологічної техніки, стратегій періопераційного ведення з мінімізацією часу перебування в стаціонарі (стратегія fast-track), а також більш широким використанням сучасних антикоагулянтів [5].

У багатьох країнах Європи низькомолекулярні гепарини (НМГ) вважаються стандартним методом профілактики післяопераційного ВТЕ у пацієнтів високого ризику. Передопераційне призначення тромбопрофілактики ґрунтується на припущенні, що хірургічне втручання само по собі та супровідне йому обмеження рухливості є головною причиною тромбозу.

При проведенні оперативних втручань у загальній хірургії у пацієнтів, що не отримували тромбопрофілактики, частота ТГВ коливається між 15 і 30 %, частота розвитку фатальної емболії легеневої артерії — між 0,2 і 0,9 % [15]. Після хірургічних операцій ризик ВТЕ залишається високим протягом кількох тижнів, а фармакологічне лікування ВТЕ, у свою чергу, пов'язане з ризиком розвитку побічних ефектів і ускладнень. Дані великої кількості клінічних досліджень і метааналізів показують, що при проведенні тромбопрофілактики з використанням нефракціонованого гепарину (НФГ) та НМГ частота ТГВ знижується принаймні на 60 % [5–7]. Однак такі позитивні ефекти асоціюються з підвищеним ризиком інтраопераційних і післяопераційних кровотеч. За даними недавнього метааналізу, використання НФГ і НМГ асоціювалося з підвищенням частоти кровотеч до 2,7 і 2,4 % відповідно [7; 8].

Слід зазначити, що при проведенні адекватної тромбопрофілактики, використовуючи НМГ, можна успішно контролювати ризик ВТЕ після великих хірургічних втручань. На тлі загального зниження операційної летальності дана патологія стає домінантним післяопераційним ускладненням. Економічні витрати на діагностику та лікування венозних тромбозів досить високі й мають стійку тенденцію до збільшення в усьому світі. Слід пам'ятати про матеріальні та психоемоційні аспекти тривалого і не завжди успішного лікування хронічної венозної недостатності та постемболічної легеневої гіпертензії, інвалідизації хворих, значного зниження їх соціальної активності та якості життя. Разом із тим слід визнати, що хоча існує кілька можливих шляхів запобігання цьому виду післяопераційних ускладнень, у широкій практиці реально здійсненна й ефективна лише медикаментозна профілактика [11; 13].

Однак застосування антикоагулянтів збільшує небезпеку кровотеч. Така закономірність зрозуміла — первинне скупчення агрегованих тромбоцитів, що утворюється в місці ушкодження судинної стінки, забезпечує лише тимчасове припинення кровотечі. Надалі процес відбувається за участі тромбіну. Оскільки вто-

ринна активація тромбіну залежить від активності решти факторів коагуляції, очевидно, що застосування будь-яких неселективних (гепарини) або селективних інгібіторів плазмових факторів порушуватиме процес остаточного гемостазу. При цьому що потужніша дія препарату на процеси тромбоутворення, то більша ймовірність геморагічних ускладнень [12; 14; 18]. Застосування більш селективних антитромботичних препаратів дозволяє розв'язати головну проблему профілактики тромбоемболічних ускладнень — проблему складного вибору для кожного хірурга і анестезіолога між небезпекою кровотечі, пов'язаної з проведенням періопераційної профілактики, і ризиком тромбоемболічних ускладнень при відмові від призначення препаратів. Застосування сучасних більш ефективних і менш небезпечних антитромботичних препаратів сприятиме поліпшенню результатів лікування, зменшенню ризику післяопераційних ускладнень і підвищенню якості подальшого життя пацієнтів. Беручи до уваги актуальність тромбoproфілактики та можливі ускладнення від її проведення, автори виконали дослідження з метою вирішення питання про ефективність і безпеку застосування еноксапарину Фленокс® виробництва компанії «Фармак» у клініці онкології [16; 17].

### Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 59 пацієнтів, розподілених на дві групи за видом тромбoproфілактики.

Перша група (30 пацієнтів) — хворі, яким виконували планові хірургічні операції та проводили профілактику тромбоемболічних ускладнень еноксапарином Фленокс виробництва «Фармак» дозою 40 мг, перше введення — за 10–12 год до операції, надалі 1 раз на добу протягом 7 днів післяопераційного періоду.

Друга група (29 пацієнтів) — хворі, яким виконували планові хірургічні операції та проводили профілактику тромбоемболічних ускладнень оригінальним еноксапарином дозою 40 мг, перше введення — за 10–12 год до операції, потім 1 раз на добу протягом 7 днів післяопераційного періоду.

Усім пацієнтам було проведено оперативне лікування з приводу раку передміхурової залози в обсязі трансуретральної резекції-корекції або нефректомії з лапаротомічного доступу з приводу раку нирки (табл. 3).

Критерії включення в дослідження:

- вік від 25 до 60 років;
- згода пацієнта на участь у дослідженні;
- наявність захворювання на рак;
- передбачення оперативного лікування ТУР або нефректомії.

Критерії виключення:

- вік до 25 років або після 60 років;
- відсутність письмової інформованої згоди пацієнта;
- маса тіла пацієнта < 40 кг;
- наявність гнійно-запальних процесів;

Таблиця 3

### Характеристика груп пацієнтів

Група	Клас за ASA	Вік, років	Операція, абс. (%)
Перша, n=30	I, n= 10 II, n=20	56,8±1,2	ТУР, 14 (46,6) Нефректомія, 16 (53,4)
Друга, n=29	I, n= 11 II, n=18	54,9±1,1	ТУР, 12 (41,3) Нефректомія, 17 (58,7)



- підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, включаючи інші НМГ;
- наявність вираженої тромбоцитопенії ( $< 10 \cdot 10^9$ );
- серйозна гепарин-індукована тромбоцитопенія II типу в анамнезі, спричинена застосуванням НФГ або НМГ в анамнезі або під час участі в дослідженні;
- геморагічні прояви або схильність до кровотечі у зв'язку із порушенням гемостазу;
- виразкова хвороба шлунка або органічне ураження з імовірністю виникнення кровотечі;
- клінічно значуща активна кровотеча;
- внутрішньомозковий крововилив у анамнезі;
- печінкова недостатність;
- оперативне втручання на головному чи спинному мозку в анамнезі;
- тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну, розрахований за формулою Кокрофта, приблизно 30 мл/хв), будь-який інший патологічний стан, який, на думку дослідника, може вплинути на результати дослідження;
- проведення спинномозкової або епідуральної анестезії протягом останніх 4 тиж. до рандомізації та під час участі у дослідженні;
- вживання системних нестероїдних протизапальних засобів і саліцилатів або ацетилсаліцилової кислоти у дозах, що мають знеболювальну, жарознижуючу та протизапальну дію.

Точки контролю: у першу добу (24 год) післяопераційного періоду, на 3-тю, 6-ту, 14-ту і 28-му добу післяопераційного періоду.

Досліджували такі лабораторні показники: активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), D-димер, гемоглобін, еритроцити, гематокрит, тромбоцити, лейкоцити крові. Додатково у пацієнтів проводився клінічний аналіз сечі.

Показники коагулограми (АЧТЧ) досліджували на напівавтоматичному коагулометрі ELZA-Bis KSELMED. Рівні D-димеру визначали на аналізаторі Kobas Integra 400+ методом імунотурбодиметричної латексної аглютинації. Клінічний аналіз крові та сечі проводили за стандартними методиками.

Крім того, додатковому обліку підлягало визначення первинної кінцевої точки, яка була встановлена як виникнення тромбоемболії або смерті від будь-якої іншої причини, а також вторинної кінцевої точки, яка була розрахована за об'ємами крововтрати у перший день операції та на 28-й день після операції.

### Результати дослідження та їх обговорення

При оцінюванні й аналізі даних, отриманих при надходженні пацієнтів до стаціонару, показники коагуляційної (АЧТЧ, фібриноген) і фібринолітичної систем (D-димер) знаходилися в межах референтних значень. При порівнянні отриманих результатів можна відзначити однорідність і порівнюваність показників між групами (табл. 4).

Дані, отримані при аналізі обох груп, порівнювані за показниками гемостазу.

При аналізі ускладнень і побічних реакцій виявлено, що при використанні еноксапарину Фленокс® перед оперативним втручанням рівень інтраопераційної крововтрати становив  $(235,5 \pm 32,0)$  мл, також не було зареєстровано розвитку ранових гематом. При призначенні оригінального еноксапарину рівень інтраопераційної крововтрати був порівнянним —  $(210,9 \pm 18,0)$  мл (табл. 5).

## Динаміка показників коагуляційного гемостазу в групах дослідження

Група	Показник			
	1-ша доба	3-тя доба	14-та доба	28-ма доба
	АЧТГ, с			
Перша (Фленокс®)	34,29±5,44	33,90±4,90	31,25±2,77	33,91±2,17
Друга	35,10±1,45	38,60±5,44	35,20±2,23	34,25±1,98
	D-димер, мкг/мл			
Перша (Фленокс®)	0,55±0,18	0,66±0,26	0,94±0,35	0,53±0,15
Друга	0,59±0,21	0,65±0,41	1,03±0,36	0,54±0,24

Таблиця 5

## Аналіз побічних реакцій за кінцевими точками дослідження

Група	ТЕЛА або смерть від іншої причини, %	Об'єм крововтрати після операції, мл	
		1-ша доба	28-ма доба
Перша, n=30	0	235,5±32,0	0
Друга, n=29	0	210,9±18,0	0

Вищеописане дозволяє зробити такі висновки:

1. Венозна тромбоемболія є поширеним і потенційно небезпечним для життя ускладненням у хворих, які перенесли хірургічне втручання або потребують тривалої іммобілізації через наявність тяжкого захворювання, травми чи іншого ушкодження.

2. Застосування еноксапарину Фленокс® у передопераційному періоді за 6–12 год до оперативного втручання за впливом на антикоагуляційні властивості крові й об'ємом крововтрати під час хірургічного втручання було порівняним із використанням оригінального еноксапарину. Можна зазначити, що тромбопрофілактика еноксапарином Фленокс® у пацієнтів, що потребують хірургічних втручань, є ефективною та безпечною.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бокарев И. Н. Венозный тромбоземболизм: лечение и профилактика / И. Н. Бокарев, Л. В. Попова, Т. Б. Кондратьев // Consilium Medicum. Хирургия. – 2005. – № 7. – С. 1–8.
2. Дзяк Г. В. Фракционированные и нефракционированные гепарины в интенсивной терапии / Г. В. Дзяк, Е. Н. Клигуненко, В. И. Снисарь. – М. : Медпресс-информ, 2005. – 34 с.
3. Загородний Н. В. Профилактика тромбоземболических осложнений у ортопедических больных при эндопротезировании крупных суставов / Н. В. Загородний // Профилактика тромбоземболических осложнений в травматологии и ортопедии : материалы городского симпозиума. – М., 2003. – 34 с.
4. Кондратьева Т. Б. Применение гепаринов в клинической практике / Т. Б. Кондратьева, В. А. Макаров // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 7. – С. 18–24.
5. Яковлев В. Б. Тромбоземболия легочной артерии. Диагностика, лечение, профилактика / В. Б. Яковлев // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 6. – С. 16–24.

6. *Allman K. G.* Oxford handbook of anesthesiology / K. G. Allman, I. H. Wilson. – Oxford University Press, 2007. – 36 p.
7. *Bergqvist D.* Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin twice daily. A prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis / D. Bergqvist // *British Journal Surgery*. – 2006. – Vol. 73. – P. 204–208.
8. *Futterman L.* A silent killer-often preventable / L. Futterman, L. Lemberg // *American Critical Care*. – 2004. – Vol. 13. – P. 431–436.
9. *Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy* / W. H. Geerts, G. F. Pineo, J. A. Heit, D. Bergqvist // *Chest*. – 2004. – Vol. 126. – P. 338–400.
10. *Geerts W. H.* Prevention of venous thromboembolism / W. H. Geerts // *Chest*. – 2004. – Vol. 126. – P. 338–400.
11. *Gonzalez M. J.* Clinical experience with bempiparin and new research lines. Program Review of the Venous Thromboembolic Disease / M. J. Gonzalez. – 2007. – Vol. 11. – P. 262–341.
12. *Hull R. D.* Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review / R. D. Hull, G. F. Pineo, P. D. Stein // *Archives Interne Medicine*. – 2001. – Vol. 161. – P. 1952–1960.
13. *Hidalgo M.* Prophylaxis of venous thromboembolism in abdominal wall surgery / M. Hidalgo // *Hernia*. – 2010. – Vol. 4. – P. 242–247.
14. *Kolde H. J.* Haemostasis. Physiology, pathology, diagnostics / H. J. Kolde. – Basel : Pentapharm Ltd., 2004. – 164 p.
15. *Nicolaidis A. N.* Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence / A. N. Nicolaidis // *Intensive Angiology*. – 2001. – Vol. 20. – P. 1–37.
16. *Mismeti P.* Meta-analysis of low molecular weight heparin in prevention of thromboembolism in general surgery / P. Mismeti, S. Laporte, J. Y. Darmon // *British Journal Surgery*. – 2001. – Vol. 88. – P. 913–930.
17. *D-Dimer* for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later / M. Righini, A. Perrier, P. De Moerloose, H. Bounameaux // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2008. – Vol. 6. – P. 1058–1071.
18. *Turpie A. G.* Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression vs. intermittent pneumatic compression alone for prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery: a randomized, double-blind comparison / A. G. Turpie, K. A. Bauer, J. A. Caprini // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2007. – Vol. 5. – P. 1855–1861.

Одержано 11.08.2013

УДК 616.61-089.843-089.5-036.882-082

В. В. Суслов, С. М. Гриценко

## АНЕСТЕЗІЯ ПРИ АЛОТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ

*НДІ урології НАМН України, Київ, Україна,*

*ДУ «Медична академія післядипломної освіти МОЗ України», Запоріжжя,  
Україна*

УДК 616.61-089.843-089.5-036.882-082

В. В. Суслов, С. Н. Гриценко

### АНЕСТЕЗИЯ ПРИ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

**Цель** работы — сравнить две технологии анестезии и противоишемической защиты трансплантата у 335 больных, которым выполнена пересадка трупной почки.

**Материалы и методы.** Оперативному вмешательству подвергнуто 335 больных в терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Донорами были лица в возрасте от 18 до 56 лет, у которых наступила «смерть мозга» в результате черепно-мозговой травмы или острой недостаточности мозгового кровообращения. В первой группе 124 больным применен эндо-трахеальный наркоз с искусственной вентиляцией легких в режиме нормовентиляции. Оперативному вмешательству во второй группе подвергнуто 211 больных, находящихся на программном гемодиализе. В алгоритм интенсивной терапии включены элементы нефропротекции.

**Результаты.** Немедленная функция трансплантатов во второй группе отмечалась у 90,3 % реципиентов. У больных обеих групп имелось усиление процессов перекисного окисления липидов, однако у пациентов с немедленной функцией трансплантата это усиление наблюдалось лишь в первые сутки послеоперационного периода. Антиоксидантная система была более активной у больных с немедленной функцией почечных трансплантатов, чем у пациентов с отсроченной функцией, у которых не применялись управляемая гидратация, блокаторы кальциевых каналов и маннитол.

**Выводы.** Изучены центральная гемодинамика, транспорт кислорода, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система. Обоснованы целесообразность интраоперационной управляемой гемодилуции и фармакологической противоишемической защиты трансплантата. Применение анестезии севофлюраном, увеличение объема интраоперационной гидратации (центральное венозное давление в пределах 10–12 мм рт. ст.), использование ренопротекции способствовали улучшению результатов аллотрансплантации почки.

**Ключевые слова:** почки, трансплантация, ишемия, анестезия, интенсивная терапия.

**ANESTHESIA IN KIDNEY ALLOGRAFTING**

The **aim** of the study is comparison of two anesthesia techniques and antiischemic protection of graft in 335 patients who underwent cadaveric kidney transplant.

**Methods.** Operative intervention was conducted in 335 patients at final stage of chronic renal failure. Donors were persons aged 18 to 56 years with "brain death" as a result of traumatic brain injury or acute cerebrovascular insufficiency (stroke). The first group (124) patients were used endotracheal anesthesia with artificial lung ventilation at normoventilation mode. Surgery in the second group (211 patients) were performed hemodialysis. The intensive therapy algorithm included nephroprotection elements.

**Results.** Immediate graft function in the second group was observed in 90.3% of recipients. Patients in both groups had increased lipid peroxidation processes, however, the immediate graft function patients had this process only during the first postoperative day. Antioxidant system was more active in patients with immediate function of kidney transplant than those with a postponed one. They were not applied controlled hydration, calcium channel blockers, and mannitol.

**Conclusions.** The central hemodynamics, oxygen transport, lipid peroxidation, antioxidant system were examined. It was proved expediency of intraoperative hemodilution and controlled pharmacological antiischemic protection transplant. Application of sevoflurane anesthesia, increased intraoperative hydration (central venous pressure within 10–12 mm Hg), the use of renoprotection improved results of kidney allografting.

**Key words:** kidney, allografting, ischemia, anesthesia, intensive care.

### Вступ

Трансплантація органів і тканин людини є великим досягненням медичної науки і практики ХХ ст. Серед органів, які піддаються трансплантації, перше місце посідає нирка. Щороку у світі виконується близько 60 тис. трансплантацій нирки (від трупа і від живого донора) [1–16].

Реципієнтами є хворі з хронічною нирковою недостатністю (ХНН). Прийнято вважати, що ХНН настає при втраті більше ніж 50 % функції нирки. Найчастіша причина ХНН — це хронічний гломерулонефрит. Хронічна ниркова недостатність — складний симптомокомплекс. У термінальній стадії ХНН (клубочкова фільтрація  $\approx 10$  мл/год) цей симптомокомплекс маніфестує такими патофізіологічними та клінічними проявами: анемія, артеріальна гіпертензія, персистуюча азотемія (уремія), порушення електролітного балансу, метаболічний ацидоз, гіпокоагуляція й імунodefіцит. Таким є неповний перелік патофізіологічних змін, на тлі яких проводиться операція. Завдання анестезіолога полягає не тільки у виборі виду анестезії, а і в корекції в можливих межах указаних порушень.

Слід зазначити, що програмний гемодіаліз змінює класичну картину термінальної стадії ХНН. Клінічний перебіг набуває хвилеподібного характеру від гемодіалізу до наступного гемодіалізу.

### Матеріали та методи дослідження

Оперативне втручання виконано 335 хворим у термінальній стадії ХНН. Донорами були особи віком від 18 до 56 років, у яких настала «смерть мозку» в результаті черепно-мозкової травми (ЧМТ) або гострої недостатності мозкового кровообігу (ГНМК).

Пари донор — реципієнт добирали за групою крові, системою тканинної гістосумісності HLA і за негативного результату перехресної реакції.

У процесі операції та анестезії досліджували показники центральної гемодинаміки артеріального тиску (АТ), середнього артеріального тиску (САТ), центральної венозного тиску (ЦВТ), транспорту кисню, електролітів крові ( $K^+$ ,  $Na^+$ ), перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи, діуретичної функції трансплантата. Об'єм крововтрати визначали гравіметричним методом.

Хворі були розподілені на дві групи залежно від варіанта анестезії та об'єму гідратації перед реперфузією трансплантата.

До першої групи увійшли 124 хворих. У цій групі застосований ендотрахеальний наркоз із швидкістю вентиляції легенів (ШВЛ) у режимі нормовентиляції. Премедикація — сибазон 0,3 мг/кг, лідокаїн 1 мг/кг. Підтримання анестезії комбінацією  $N_2O + O_2$  (2 : 1) + фентаніл (10–5–3 мкг/(кг·год)) на тлі тотальної міорелаксації ардуаном. Об'єм гідратації 0,95 % розчином хлориду натрію до включення пересаженої нирки в кровообіг становив (682±42) мл (≈5–7 мл/(кг·год)). Перед включенням трансплантата в кровообіг внутрішньовенно вводили фуросемід (1 мг/кг) і 1000 мг метилпреднізолону.

У 64 (51,6 %) хворих спостерігали негайну функцію трансплантата, у 40 (32,3 %) — відстрочене відновлення його функції. При поліурії та зниженні рівня калію в плазмі крові ( $K^+ < 3,5$  ммоль/л) проводили корекцію каліємії. Якщо ж після операції спостерігали олігурію (діурез < 500 мл/добу), то регуляцію гідройонного стану проводили за тими ж правилами, що і при гострій нирковій недостатності (добовий діурез + 500 мл). При нефункціонуючому трансплантаті (відсутність реакції на сечогінні засоби) розвивалася гіперкаліємія і метаболічний ацидоз, які були показанням до гемодіалізу в післяопераційному періоді. У 8 (6,4 %) хворих у ранньому післяопераційному періоді трансплантат був видалений і хворі знову переведені на програмний гемодіаліз. Причини видалення трансплантата: первинно нефункціонуючий трансплантат — 1 випадок, гострий канальцевий некроз (ГКН) + гостре відторгнення з розривом трансплантата — 2, ГКН + нагноєння ложа трансплантата + сепсис — 2, некроз дистальної ділянки сечовода пересаженої нирки — 1, тромбоз артерії трансплантата — 1, тромбоз вени трансплантата — 1.

Померло 12 (9,7 %) хворих. Причинами летальності стали: сепсис — 5 випадків, кровотеча — 4, поліорганна недостатність — 3.

Враховуючи незадовільні результати операцій у першій групі хворих, змінено підхід до вибору компонентів анестезії та об'єму інфузійної терапії у другій групі. До алгоритму інтенсивної терапії у них включено елементи нефропротекції. Оперативне втручання у другій групі виконано 211 хворим, які знаходилися на програмному гемодіалізі.

Премедикація у цій групі хворих була стандартною: сибазон 10 мг, димедрол на ніч. Для індукції використовували: сибазон (0,15 мг/кг внутрішньовенно), лідокаїн 2 % (1 мг/кг внутрішньовенно), натрію тіопентал 1 % (5–6 мг/кг), есмерон. Інтубацію трахеї здійснювали без застосування сукцинілхоліну. Малопоточкова інгаляційна анестезія ( $O_2=1,5-2$  л/хв) севораном (1,5–2,0 об%) у режимі нормовентиляції ( $CO_2=30-35$  мм рт. ст.). Закис азоту в газонаркоотичній суміші не використовували. Підтримання анальгезії фентанілом у першу годину — 5 мкг/кг, потім по 50 мкг через 20 хв. Гідратацію проводили 0,95 % розчином натрію хлориду в об'ємі 40–50 мл/кг ((2727±56) мл). За 30 хв до реперфузії трансплантата вводили манітол (1 г/кг), фуросемід (1 мг/кг) і метилпреднізолон 1000 мг.

За 10–15 хв перед включенням трансплантата в кровообіг починали проведення ренопротекції. Усім реципієнтам вводили внутрішньовенно верапаміл (0,1 мг/кг), оксидутират натрію 2 г (при САТ менше 95 мм рт. ст.). Після включення трансплантата в кровообіг починали безперервну інфузію допаміну (1–2 мкг/(кг·хв)).

Фуросемід повторно вводили після накладення анастомозу між сечоводом і сечовим міхуром. Вихід з анестезії у другій групі хворих залежав від функції трансплантата, однак період післяопераційної ШВЛ був значно коротшим (15–20 хв), ніж у хворих першої групи (3–4 год). У хворих другої групи на всіх етапах дослідження швидкість клубочкової фільтрації була вищою, ніж у пацієнтів першої групи. Системний транспорт, споживання й утилізація кисню тканинами у хворих другої групи були достовірно вищими, ніж у пацієнтів першої групи.

Негайна функція трансплантата у другій групі хворих відзначалася у 90,3 % реципієнтів. При виникненні поліурії (діурез  $> 3$  л/добу) у післяопераційному періоді інфузійна терапія проводилася 0,45 % розчином натрію хлориду, щоб уникнути натрієвого перевантаження організму. У другій групі пацієнтів відзначалася більш рання нормалізація азотемії. Тривалість госпіталізації скоротилася в 3,2 разу. У післяопераційному періоді померло двоє хворих (гастродуоденальна кровотеча і розрив трансплантата). У 4 пацієнтів у зв'язку з некупірованим гострим відторгненням трансплантата виконана експлантація пересащеної нирки. У одного хворого трансплантат вилучений у зв'язку з гострим пієлонефритом пересащеного органа.

За допомогою загальноприйнятих методів на етапах операції та в післяопераційному періоді (1-й етап — на операційному столі, 2-й — включення трансплантата в кровообіг, 3-й — за 48 год після операції, 4, 5, 6-й етапи — за 7, 14, 21 добу після операції) реєстрували показники: САТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС), ЦВТ, електролітів плазми, вмісту гемоглобіну і загального білка крові. Серцевий індекс (СІ) і фракцію викиду (ФВ) вимірювали ехокардіоскопічним методом. У післяопераційному періоді розраховували системний транспорт кисню ( $STO_2$ ) і споживання кисню ( $CO_2$ ), коефіцієнт утилізації кисню ( $KVO_2$ ). Процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантну систему (АОС) вивчали шляхом визначення рівнів гідроперекисів ліпідів (ГПЛ), дієнових кон'югатів (ДК) (В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная, 1983) і малонового діальдегіду (МДА) (М. С. Гончаренко, А. М. Латина, 1985) спектрофотометричним, а активність каталази (М. А. Корольок і співавт., 1988) і рівень вітамінів А, Е, С (J. N. Thomsonetal, 1973) у модифікації (Р. Ч. Черняускене, 1982) спектрофлюорометричним методами. Визначення мідвмісного білка церулоплазмину проводили уніфікованим методом Ревіка в модифікації С. В. Бестужева і В. Г. Колба (1976). Показники ПОЛ і АОС вивчали у 1-шу, 3-тю, 5-ту, 7-му добу післяопераційного періоду. Моніторинг АТ, ЧСС, ЕКГ, насичення гемоглобіну киснем проводили апаратом “Cardiosap II” фірми «Датекс» (Фінляндія).

### Результати дослідження та їх обговорення

Негайна функція трансплантатів у другій групі відзначалася у 90,3 % реципієнтів. У табл. 1 наведені деякі показники гомеостазу у хворих на етапах дослідження. Статистична обробка показників проводилася попарно поетапно. На операційному столі у хворих обох груп була помірна артеріальна гіпертензія, нормодинамія кровообігу і гіперазотемія. Анемія лімітувала системний транспорт і споживання кисню. Показники загального білка коливалися в групах недостовірно,  $KVO_2$  був близький до нормальних значень.

Перед включенням трансплантата в кровообіг середні значення САТ у хворих обох груп достовірно не відрізнялися. У другій групі, порівняно з першою групою, ЧСС знижувалася на 13,6 %. Середні показники ЦВТ зростали у хворих обох груп, однак у пацієнтів другої групи показник був у 2,7 разу вищим

Показники гомеостазу у групах дослідження на етапах операції та у післяопераційному періоді

Показник	Етапи/групи											
	1		2		3		4		5		6	
	Перша	Друга	Перша	Друга	Перша	Друга	Перша	Друга	Перша	Друга	Перша	Друга
САТ, мм рт. ст.	113,0±2,2	109,0±2,3	111,0±1,8	108,0±3,1	118,0±2,0	107,0±1,4	113,0±2,0	107,0±0,8	113,0±2,0	107,0±0,8	107,0±0,9	105,0±0,7
ЧСС, уд./хв	84,0±1,3	82,0±1,2	88,0±2,1	82,0±1,6*	83,0±1,2	79±1*	82,0±1,2	78,0±0,6*	82,0±1,2	78,0±0,6*	78,0±0,5	76,0±0,8
ЦВТ, мм рт. ст.	2,3±0,1	2,4±0,1	3,20±0,08	6,4±0,4*	2,9±0,1	5,1±0,3*	3,70±0,12	5,6±0,2*	3,70±0,12	5,6±0,2*	4,0±0,1	4,0±0,1
Гемоглобін, г/л	86,0±2,7	91,0±2,4	78,0±2,2	79,0±1,5	88,0±2,0	84,0±1,5	92,0±1,9	89,0±1,5	92,0±1,9	89,0±1,5	97,0±0,8	98,0±1,0
Загальний білок, г/л	73,0±1,3	77,0±1,1	66,0±0,8	68,0±0,8	67,0±1,1	67,0±0,8	68±1	67,0±0,8	68±1	67,0±0,8	71,0±1,1	69,0±0,2
СІ, л/(хв·м <sup>2</sup> )	3,2±0,1	3,2±0,2	3,2±0,8	3,8±0,2*	3,0±0,7	3,6±0,2	3,0±0,1	3,4±0,1*	3,0±0,1	3,4±0,1*	3,1±0,1	3,3±0,1
ФВ, %	59,0±1,5	59,0±3,3	54,0±1,2	60,0±1,3*	53,0±1,4	59,0±0,9*	52,0±1,1	63,5±0,3*	52,0±1,1	63,5±0,3*	57,0±0,6	66,6±0,2*
СТO <sub>2</sub> , мл/(хв·м <sup>2</sup> )	366±14	381±15	317±14	460±19*	337±12	392±17*	348±11	397±9*	348±11	397±9*	386±11	416±9*
СО <sub>2</sub> , мл/(хв·м <sup>2</sup> )	91,5±3,2	97,0±3,6	79,0±2,6	123,0±4,8*	84,0±3,1	118,0±2,9*	87±3	119,0±3,4*	87±3	119,0±3,4*	96,0±2,8	115,0±3,3*
КУO <sub>2</sub> , %	25±1	25±1	25±1	27±1	25±1	30±1*	25±1	30±1*	25,0±0,4	30,0±0,8*	25±1	28,6±1,1*
К <sup>+</sup> , ммоль/л	4,5±0,1	4,5±0,1	4,4±0,1	4,3±0,1	4,1±0,1	4,3±0,5	4,3±0,1	4,4±0,1	4,3±0,1	4,4±0,1	4,5±0,1	4,1±0,1
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	135,0±0,8	137±1	138,00±0,98	139,0±0,6	139,0±0,8	139,0±0,7	138,00±0,05	140,0±0,4	138,00±0,05	140,0±0,4	138,0±0,5	139±1
Креатинін, мкмоль/л	425±27	393±26	324±15	285±13*	271±11	226±12*	205±9	181±8*	205±9	181±8*	156±10	157±9

Примітка. \* — різниця статистично достовірна (p&lt;0,05).

і в середньому становив (11,8±0,6) мм рт. ст. (ефект інтраопераційної гідратації). Показники гемоглобіну в групах достовірно не відрізнялися, однак гемоглобін у хворих другої групи, порівняно з вихідним рівнем, після гідратації знизився на 12,1 % (p<0,05). Електроліти плазми у хворих обох груп були близькі до фізіологічних значень.

У післяопераційному періоді коливання показників САТ були недостовірні в обох групах, а ЧСС у першій групі була вищою, ніж у другій групі. Показники ЦВТ у післяопераційному періоді у хворих другої групи достовірно перевищували відповідні значення у першій групі. Значення показників ЦВТ у пацієнтів першої групи були нижче 5 мм рт. ст. (нижня межа нормальних значень) і тільки на 21-й післяопераційний день наблизилися до межі нормальних значень. Концентрація гемоглобіну і загального білка достовірно не змінювалася. У післяопераційному періоді у хворих другої групи відмічалася нормодинамія кровообігу, що підтримувало системний транспорт і споживання тканинами кисню на достатньому рівні. Показники ФВ, що характеризують функцію лівого шлуночка серця, у хворих другої групи були вищими на всіх етапах післяопераційного періоду. Відсутність тахікардії сприя-



**Показники перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи  
у хворих із відстроченою функцією ниркового трансплантата**

Показник	Норма	Доба			
		1-ша	3-тя	5-та	7-ма
Загальні ліпіди, г/л	6,64±0,41	3,82±0,19***	4,00±0,18***	3,72±0,15***	4,50±0,18***
ГПЛ, ΔД <sub>233</sub> , мл	4,31±0,27	15,62±1,40***	14,6±0,9***	14,3±0,7***	14,60±0,44***
ГПЛ, ΔД <sub>233</sub> , на 1 мг	0,76±0,05	3,97±0,31***	3,81±0,22***	3,67±0,11***	3,32±0,12***
ΔД <sub>273</sub> , мл	0,78±0,07	3,62±0,32***	2,75±0,14***	2,69±0,10***	2,56±0,16***
МДА, мкмоль/л	10,45±0,42	14,6±1,2***	14,0±1,0***	14,80±0,38***	13,30±0,26***
Шифові основи, ум. од.	7,2±0,8	20,3±1,6***	17,3±0,8***	22,3±0,6***	16,3±0,5***
Каталаза, мкат/л	26,6±1,9	15,8±1,4***	25,2±1,1	25,3±0,3	27,1±0,5
Церулоплазмін, мг%	17,28±0,75	9,3±0,5***	10,8±0,5***	11,9±0,5***	10,1±0,6***
Вітамін А, мкмоль/л	2,39±0,16	2,05±0,18	2,68±0,12	2,54±0,13	2,27±0,11
Вітамін Е, мкмоль/л	18,79±0,73	11,46±0,92***	15,90±0,72**	16,20±0,48**	15,60±0,61**
Вітамін С, мкмоль/л	57,9±3,3	17,0±1,9***	18,1±0,4***	19,3±0,3***	22,3±0,9***

*Примітка.* У табл. 2, 3: різниця статистично достовірна: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ ).

**Показники перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи  
у хворих із терміною функцією ниркового трансплантата**

Показник	Норма	Доба			
		1-ша	3-тя	5-та	7-ма
Загальні ліпіди, г/л	6,64±0,41	4,17±0,80**	4,33±0,21***	5,40±0,26**	5,35±0,16**
ГПЛ, ΔД <sub>233</sub> , мл	4,31±0,27	14,3±0,6***	14,9±0,6***	14,7±1,1***	15,1±0,7***
ГПЛ, ΔД <sub>233</sub> , на 1 мг	0,76±0,05	3,34±0,15***	3,55±0,16***	3,05±0,12***	3,19±0,15***
ΔД <sub>273</sub> , мл	0,78±0,07	2,81±0,96***	2,66±0,11***	2,7±0,1***	2,86±0,08***
МДА, мкмоль/л	10,45±0,42	13,20±0,65**	11,2±0,6	10,8±0,8	11,7±0,5
Шифові основи, ум. од.	7,2±0,8	13,0±0,7***	10,6±0,6**	11,3±0,6***	15,5±0,4***
Каталаза, мкат/л	26,6±1,9	17,5±1,1***	24,0±1,4	23,5±1,0	25,5±0,3
Церулоплазмін, мг%	17,28±0,75	10,7±0,5***	16,0±0,6	16,8±0,3	19,7±0,4**
Вітамін А, мкмоль/л	2,39±0,16	1,98±0,09	1,96±0,26	2,28±0,09	2,15±0,07
Вітамін Е, мкмоль/л	18,79±0,73	14,1±0,8***	13,9±0,1***	14,4±0,6***	17,4±0,9
Вітамін С, мкмоль/л	57,9±3,3	19,2±1,0***	16,6±0,5***	15,1±0,7***	18,3±0,5***

ла кращій деоксигенації еритроцитів, що підтверджувалося більш високими показниками КУО<sub>2</sub>. Показники плазмових концентрацій калію і натрію у хворих обох груп коливалися в межах фізіологічних значень. Рівень креатиніну плазми у другій групі становив менше 200 мкмоль/л до 12–14-ї післяопераційної доби, у першій групі — до 21-ї доби. У хворих другої групи на всіх етапах ШКФ була вищою, ніж у пацієнтів першої групи.

У табл. 2 і 3 наведені показники ПОЛ і АОС у хворих із відстроченою і негайною функціями ниркових трансплантатів у ранньому післяопераційному періоді. У хворих з відстроченою функцією трансплантата в післяопераційному періоді спостерігалось значне зростання рівнів первинних продуктів ПОЛ (гідроперекисів ліпідів і дієнових кон'югатів). Рівень вторинного продукту ПОЛ (МДА)

був підвищений на всіх етапах дослідження (1-ша–7-ма доба). Кінцеві продукти ПОЛ (шифові основи) зростали на 240–309 % порівняно з нормою. Каталазна активність була зниженою у 1-шу післяопераційну добу, а з 3-ї доби активність каталази досягала нормальних значень. Концентрація церулоплазміну, що є одним з основних антиоксидантів плазми, у післяопераційному періоді була достовірно нижче нормальних значень. Концентрація вітаміну А достовірно не відрізнялася від норми. Концентрації вітамінів Е і С у післяопераційному періоді були істотно знижені порівняно з відповідними нормальними показниками.

У хворих з негайною функцією трансплантата в післяопераційному періоді також спостерігалось достовірне зростання первинних і вторинних продуктів ПОЛ. Однак рівень МДА лише у 1-шу добу перевищував відповідні нормальні значення і не відрізнявся від норми з 3-ї післяопераційної доби. Рівні кінцевих продуктів ПОЛ (шифові основи) були збільшеними на 147–215 % на всіх етапах дослідження, що значно нижче, ніж у хворих з відстроченою функцією трансплантата. Активність каталази була зниженою лише у 1-шу післяопераційну добу, а з 3-ї доби каталазна активність не відрізнялася від норми. Концентрація церулоплазміну також була зниженою в 1-шу післяопераційну добу, на 3-тю–5-ту добу не відрізнялася від нормальних значень, а до 7-ї доби достовірно перевищувала нормальні значення. Концентрація ретинолу була зниженою лише у 1-шу добу і далі не відрізнялася від нормальних величин. Спостерігалось помірне зниження токоферолу в перші п'ять діб після трансплантації, а до 7-ї післяопераційної доби концентрація вітаміну Е не відрізнялася від нормальних значень. Концентрація вітаміну С була достовірно зниженою протягом семи діб.

Таким чином, у хворих обох груп спостерігалось посилення процесів ПОЛ, однак у хворих з негайною функцією трансплантата це посилення спостерігалось лише у 1-шу добу післяопераційного періоду. Антиоксидантна система була більш активною у хворих з негайною функцією ниркових трансплантатів, ніж у хворих з відстроченою функцією, у яких не застосовували керовану гідратацію, блокатори кальцієвих каналів і манітол.

Гідратація реципієнтів сприяє наповненню внутрішньосудинного об'єму, зростанню переднавантаження, збільшенню продуктивності міокарда, транспорту кисню й істотно знижує частоту відстроченої функції трансплантата. Гідратацію потрібно проводити до реваскуляризації трансплантата, тому що реперфузійний синдром викликає гіподинамію міокарда та гіпотензію. Високий ЦВТ призводить до розтягування правого передсердя і звільнення передсердного натрійуретичного пептиду. Цей пептид захищає нирки від ішемічних ушкоджень, змінюючи співвідношення вазодилаторних і вазоконстрикторних ефектів арахідонової кислоти. Манітол і фуросемід слід застосовувати також до реваскуляризації трансплантата. Манітол збільшує нирковий кровообіг, сприяє видаленню вільних кисневих радикалів і зменшує кількість випадків первинного нефункціонування. Допамін, що використовується низькими дозами (до 2 мкг/(кг·хв)), стимулює натрійурез і діурез через активацію DA1-рецепторів, сприяючи поліпшенню ниркової функції. Більш високе дозування допаміну активують  $\beta$ 1- і  $\alpha$ -адренорецептори. Застосування блокаторів кальцієвих каналів до реперфузії та в післяопераційному періоді знижує вираженість ішемічного ушкодження трансплантата і сприяє зменшенню випадків гострого каналцевого некрозу.

## Висновки

1. Системний транспорт, споживання й утилізація кисню тканинами у хворих другої групи були достовірно вищими, ніж у хворих першої групи.

2. У ранньому післяопераційному періоді у хворих обох груп спостерігалось посилення процесів ПОЛ і пригнічення активності ферментної та вітамінної ланок АОС. У хворих другої групи посилення процесів ПОЛ відзначалося лише у 1-шу післяопераційну добу. У хворих з негайною функцією ниркового трансплантата АОС була більш активною, ніж у пацієнтів з відстроченою функцією.

3. Застосування анестезії севофлюраном, збільшення об'єму інтраопераційної гідратації (ЦВТ у межах 10–12 мм рт. ст.), використання ренопротекції сприяли поліпшенню результатів алотрансплантації нирки.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Трансплантація* нирки від живого родинного донора / Я. Г. Мойсюк, А. В. Шаршаткін, С. М. Арутюнян [та ін.] // *Нефрологія та діаліз*. – 2003. – № 3. – С. 17–22.

2. *Anesthesia for kidney transplant surgery* / J. Sprung, L. Kapural, D. L. Bourke, J. F. O'Hara // *Anesthesiol. Clin. Nprth America*. – 2000. – Vol. 18 (4). – P. 919–951.

3. *Balanced anesthesia versus total intravenous anesthesia for kidney transplantation* / C. Modesti, T. Sacco, G. Morelli [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2006. – Vol. 72 (7/8). – P. 627–635.

4. *Haolin M. A. Selection of neuromuscular blocking agents in patients undergoing renal transplantation under general anesthesia* / M. A. Haolin // *Clin. Med. J. Engl.* – 2002. – Vol. 115 (11). – P. 1691–1696.

5. *Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation* / J. Mishra, Q. Ma, C. Kelly [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – Vol. 21 (6). – P. 856–863.

6. *Hypoxanthine as a graft ischemia marker stimulates catalase activity in the renal vein during reperfusion in humans* / L. Domanski, K. Safranow, B. Dolegowska [et al.] // *Transplant Proc.* – 2006. – Vol. 38 (1). – P. 35–38.

7. *Superoxide anion as a marker of ischemia-reperfusion injury of the transplanted kidney* / M. Masztalerz, Z. Wlodarczyk, J. Czuczajko [et al.] // *Transplant Proc.* – 2006. – Vol. 38 (1). – P. 46–48.

8. *Ascorbic acid against reperfusion injury in human renal transplantation* / K. Norio, M. Wikstrom, K. Salmela [et al.] // *Transpl. Int.* – 2003. – Vol. 16 (8). – P. 480–485.

9. *Lipid peroxidation after cold storage and normothermic reperfusion: the effect of trimetazidine* / T. Hauet, H. Baumert, D. Mothes [et al.] // *Transpl. Int.* – 1998. – Vol. 11, Suppl. 1. – P. 408–409.

10. *Antioxidant supplementation may improve renal transplant function: a preliminary report* / C. C. Loong, Y. H. Chang, K. W. King [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2004. – Vol. 36 (8). – P. 2438–2439.

11. *Early phase of reperfusion of human allograft dose not affect an erythrocyte anti-oxidative system* / L. Domanski, B. Dolgowska, K. Safranow [et al.] // *Nephrology*. – 2006. – Vol. 11 (5). – P. 467–470.

12. *Reperfusion injury in renal transplantation: comparison of LD, NHD, NHBD renal transplant* / M. A. Gok, B. K. Shenton, M. Relsers [et al.] // *Ann Transplant.* – 2004. – Vol. 9 (2). – P. 33–34.

13. *Perioperative blood pressure control, delayed graft function, and acute rejection after renal transplantation* / M. C. Thomas, T. H. Mathew, G. R. Russ [et al.] // *Transplantation*. – 2003. – Vol. 12. – P. 1989–1995.

14. *Microcirculation and reperfusion injury in organ transplantation* / G. Cicco, P. C. Panzera, G. Catalano, V. Memeo // *Adv Exp Med Biol.* – 2005. – Vol. 566. – P. 363–373.

15. *Activity of CuZn-superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in erythrocyte in kidney allografts during reperfusion in patients with and without delayed graft function* / L. Domanski, B. Dolegowska, K. Safranow [et al.] // *Clin. Transplant.* – 2006. – Vol. 1. – P. 67–71.

16. *Early acid-base balance disorders during kidney transplantation* / K. Tejchman, L. Domanski, J. Sienko [et al.] // *Transplant Proc.* – 2006. – Vol. 1. – P. 123–126.

*Одержано 1.11.2013*

## ОСОБЛИВОСТІ АНЕСТЕЗИОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРИ ЕНДОПРОТЕЗУВАННІ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА В ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ

*КУ «Одеська обласна клінічна лікарня», Одеса, Україна*

УДК 616.728.2-089.28-089.5

О. П. Кулиш

### ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У ЛИЦ ПРЕКЛОННОГО ВОЗРАСТА

**Цель работы** — обосновать целесообразность применения центральных нейроаксиальных блокад при эндопротезировании тазобедренных суставов у лиц преклонного возраста, а также оценить их безопасность.

**Материалы и методы.** В исследуемую группу было включено 137 пациентов в возрасте 60–90 лет с переломами шейки и диафиза бедренной кости, которые оценивались как 3–4-й класс по шкале ASA с сопутствующей хронической патологией. Всем пациентам проводили катетеризацию эпидурального пространства, чаще всего на уровне L3–L4, катетер по возможности заводили краниально. Адекватность обезболивания в таких случаях оценивали по показателям АД, ЧСС, ЭКГ, SpO<sub>2</sub> крови, а также наличию или отсутствию болей при движении конечности в зоне перелома.

**Результаты.** У 124 пациентов, прооперированных в отделении ортопедии ООКБ, развилась адекватная эпидуральная анестезия, а у 13 пришлось прибегнуть к комбинированной анестезии ЭДА + УСА. В обеих группах зарегистрированы стабильные гемодинамические показатели, но у пациентов с использованием КЭСА — снижение САД на 23 % по сравнению с 12,5 % при ЭДА, что, тем не менее, находится в пределах допустимых физиологических норм. Антикоагуляционные и фибринолитические эффекты центральных нейроаксиальных блокад наглядно подтверждены с помощью инструментального метода исследования — НВТЭГ.

**Выводы.** Применение КЭСА (ЭДА ропивакаином + УСА) по предлагаемой нами методике позволяет получить адекватное обезболивание, минимальные гемодинамические и метаболические нарушения, возможность управлять длительностью анестезии и проводить адекватную послеоперационную аналгезию.

**Ключевые слова:** центральная нейроаксиальная блокада, эндопротезирование тазобедренных суставов, тромбоопасность.

UDC 616.728.2-089.28-089.5

O. P. Kulish

### FEATURES OF ANESTHETIC MANAGEMENT FOR TOTAL HIP ARTHROPLASTY IN THE ELDERLY

**Background** — to prove a necessity of central neuraxial blockade in hip replacement in the elderly patients with evaluating their safety.

**Methods.** Research group included 137 patients with fractures of diaphysis and femoral neck. All patients were 60–90 years old with concomitant chronic pathology and had 3–4 class by ASA scale. Catheterization of the epidural space was performed in all patients, most often at the level L3–L4, the catheter was held in a cranial direction. Adequacy of anesthesia in such cases was assessed by blood pressure (BP), heart rate, ECG, blood saturation of oxygen, and the presence or absence of pain in case of moving the limb fracture zone.

**Results.** 124 patients operated in the Orthopedics Department of the Odessa Regional Clinical Hospital had adequate epidural anesthesia, and combined anesthesia in 13 patients: epidural anesthesia (EDA) + unilateral spinal anesthesia. Both groups had stable hemodynamic parameters, but patients with combined anesthesia had systolic BP fall by 23% as compared with 12.5% for patients with EDA. Anticoagulant and fibrinolytic effects of central neuraxial blockade was confirmed by the instrumental method — low-frequency pyezoelectric thromboelastography.

**Conclusions.** The use of combined methods allows to get adequate pain relief, minimal hemodynamic and metabolic disorders, the ability to manage the duration of anesthesia, and to conduct adequate post-operative analgesia with anticoagulation and fibrinolytic effects.

**Key words:** central neuraxial blockade, hip arthroplasty, venous thromboembolism.

Вікова структура населення України характеризується постійним зростанням частки осіб похилого віку, а питання надання медичної допомоги у цієї групи населення стають більш актуальними [1; 6]. Особливо гостро в геріатрії стоїть проблема поліморбідності. У середньому при клінічному обстеженні хворих похилого та старечого віку діагностується не менше 4–5 хвороб, проявів патологічних процесів. При несприятливих умовах (травма, адинамія) різко зростає небезпека зриву компенсації тієї чи іншої системи органів [2; 3].

Особливий інтерес для анестезіологів становлять функціональні, метаболічні та морфологічні вікові особливості. У 70-річних основний обмін становить 60 % від норми, що означає уповільнення метаболізму й екскреції анестетиків. Ці пацієнти мають вихідний дефіцит об'єму циркулюючої крові близько 20 %, схильність до тромботичних ускладнень, порушення газообміну, а також зниження компенсаторних можливостей серцево-легеневої системи, функцій печінки і нирок [4].

При виборі методу знеболювання слід більшою мірою враховувати не паспортний вік пацієнта, а ступінь «зношеності» усього організму, тобто спроможність до компенсації важливих систем життєзабезпечення [7; 8].

Реально більшість пацієнтів виявляються старшими за свій вік.

Останніми роками в геріатричній практиці все більше переваги віддається епідуральній анестезії, як для інтраопераційного, так і післяопераційного знеболювання. Головні переваги цього методу полягають у тому, що хворий залишається у свідомості, не пригнічуються його захисні рефлекси та спонтанне дихання, у пацієнтів з'являється можливість ранньої активізації після операції, що дуже важливо для профілактики післяопераційних ускладнень, таких як гіпостатична пневмонія і венозний тромбоемболізм [5].

**Мета** роботи — обґрунтувати доцільність застосування центральних нейроаксіальних блокад при ендопротезуванні кульшових суглобів у осіб похилого віку, а також оцінити їх безпеку з точки зору ризику розвитку глибокої артеріальної гіпотензії та тромбонебезпечності.

### Матеріали та методи дослідження

У досліджувану групу було включено 137 пацієнтів з переломами шийки і діафіза стегнової кістки, які були оцінені 3–4-м класом за шкалою ASA, із супровідною хронічною патологією у віці 60–90 років.

Усім пацієнтам проводили катетеризацію епідурального простору, найчастіше на рівні L3–L4, катетер по можливості заводили краніально. Тест-доза ропівакаїном 1 % розчином — 3,0 (30 мг). Через 5 хв вводили ропівакаїн 1 % — 2,0 (20 мг), потім дробно титрували решту розрахункової дози до отримання клініч-

ного ефекту (по 20 мг кожні 10 хв). Заздалегідь розрахувати дозу місцевого анестетика в осіб похилого віку не завжди є можливим, тому що анатомія епідурального простору змінена, а також через різний ступінь вираженості атеросклеротичних процесів і гіпопротеїнемії (функціональних, метаболічних і морфологічних вікових особливостей). Нерідко для досягнення 100 % сенсорного блоку досить 50 мг 1 % розчину ропівакаїну, максимальна доза — 100 мг.

Клінічну оцінку сенсорної блокади проводили за допомогою тесту “pin prick” (втрата больової чутливості шкіри у відповідь на подразнення голкою). Для оцінки глибини та тривалості моторної блокади використовували шкалу Bromage. При епідуральній анестезії ропівакаїном моторний блок відрізняється більш повільним розвитком, меншою інтенсивністю і тривалістю. Тому використання шкали Bromage не завжди допомагає реально оцінити ситуацію. Тест “pin prick” теж не завжди об’єктивний, оскільки багато факторів змінюють сприйняття болю хворими, зокрема страх, емоційна лабільність пацієнта, очікування ефектів спінальної анестезії, тому збережена пропріоцептивна, тактильна чутливість може сприйматися літніми пацієнтами як біль.

Адекватність знеболювання у таких випадках оцінювали за показниками АТ, ЧСС, ЕКГ, SpO<sub>2</sub> крові, а також за наявністю або відсутністю болю при русі кінцівки в зоні перелому.

При розвитку адекватної аналгезії на тлі негативного тесту “pin prick” уклали пацієнта на бік (на сторону перелому) і виконували унілатеральну спінальну анестезію (УСА) гіпербаричним розчином бупівакаїну 0,5 % у кількості 1 мл і тримали в такому положенні 10–15 хв до зникнення тактильної чутливості.

Функціональний стан системи гемостазу та фібринолізу оцінювали за допомогою інструментального методу дослідження — низькопоточної п’езотромбоеластографії (НПТЕГ). Взяття крові проводили перед операцією, під час операції (до виконання агресивних маніпуляцій) і через добу після втручання.

### **Результати дослідження та їх обговорення**

У 124 пацієнтів, прооперованих у відділенні ортопедії Одеської обласної клінічної лікарні (ООКЛ), розвинулася адекватна епідуральна анестезія, а у 13 довелося виконати комбіновану епідурально-спінальну анестезію (КЕСА): епідуральна анестезія (ЕДА) + УСА. В обох групах зареєстровані стабільні гемодинамічні показники, але у пацієнтів з використанням КЕСА було відмічено зниження систолічного артеріального тиску (САТ) на 23 % порівняно зі зниженням САТ на 12,5 % при ЕДА, що, тим не менш, знаходиться в межах допустимих фізіологічних норм (рис. 1, 2).

Що стосується тромбонебезпечності, то у всіх пацієнтів до операції був виявлений зсув у бік гіперкоагуляції та пригнічення фібринолізу. Про це свідчить скорочення інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК), зменшення інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД) і скорочення часу формування фібрин-тромбоцитарної структури (Т). Уже через годину після ЕДА спостерігається покращання показників, а через добу — практично нормокоагуляція. Антитромботична дія ЕДА зумовлена не тільки збільшенням об’ємного кровотоку в нижніх кінцівках завдяки симпатичній блокаді, але і як результат антикоагуляційної фібринолітичної активності місцевих анестетиків (табл. 1).

### **Висновки**

1. У результаті застосування КЕСА за запропонованою нами методикою отримано адекватний сенсорний блок, мінімальні метаболічні порушення, можливість керувати тривалістю анестезії та проводити адекватну післяопераційну аналгезію.

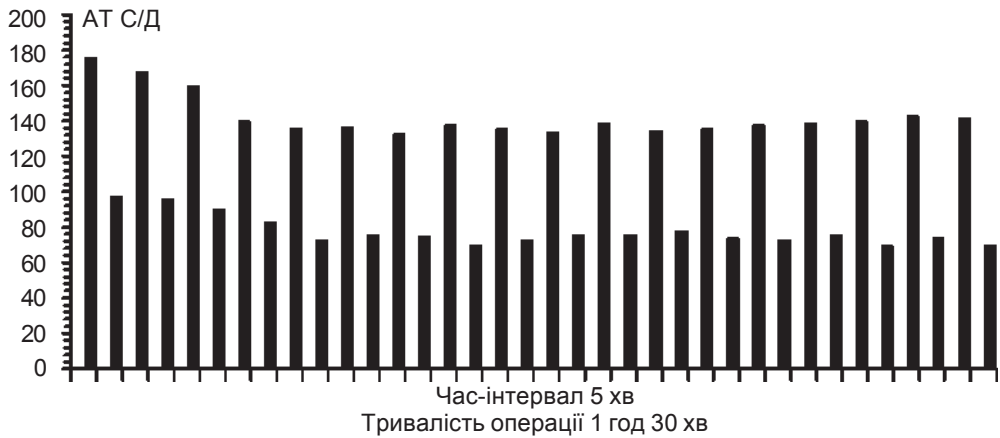


Рис. 1. Показники гемодинаміки при використанні епідуральної анестезії, кількість хворих — 124

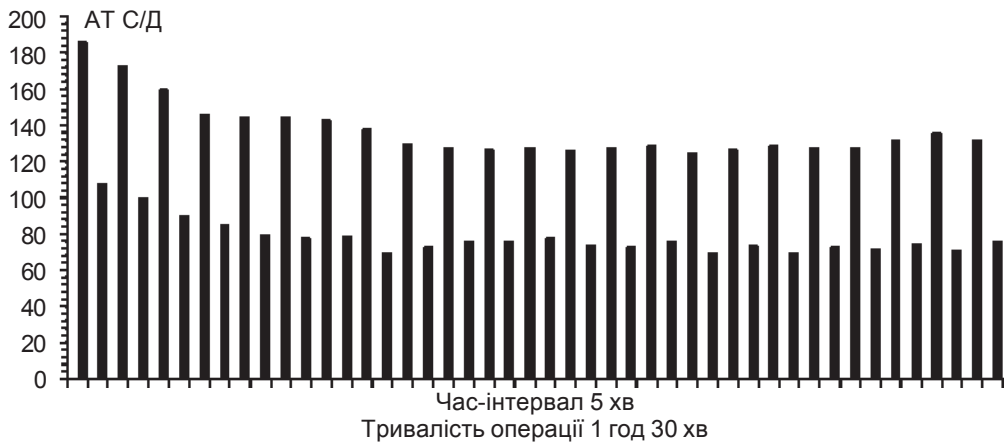


Рис. 2. Показники гемодинаміки при використанні комбінованої епідуральної спінальної анестезії — ЕДА + УСА (1,0 мл 0,5 % гіпербаричного розчину бупівакаїну), кількість хворих — 13

Таблиця 1

**Показники системи гемостазу у перед- і післяопераційному періоді**

Показник	Норма	До операції	Інтра-операційно	Перша доба післяопераційного періоду
Агрегація тромбоцитів $Ag$ , од.	4-12	$11,5 \pm 1,2$	$10,5 \pm 1,5$	$8,0 \pm 2,6$
Період реакції $r$ , хв	5-7	$2,5 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,2$	$5,20 \pm 0,35$
Тромбінова активність $Kk$ , хв	16-25	$32,7 \pm 2,2$	$25,1 \pm 1,5$	$23,3 \pm 1,0$
Константа тромбіну $k$ , хв	4-6	$2,60 \pm 0,12$	$3,6 \pm 0,3$	$5,1 \pm 0,3$
Константа згортання крові $t$ , хв	30-47	$32,3 \pm 3,5$	$39,1 \pm 1,4$	$45,8 \pm 5,7$
Максимальна щільність згустка $AM$ , од.	500-700	$746,3 \pm 63,5$	$690,2 \pm 71,7$	$595,0 \pm 51,2$
Час формування згустка $T$ , хв	40-60	$41,4 \pm 2,6$	$48,0 \pm 5,4$	$55,0 \pm 5,0$
Сумарний показник ретракції $F$ , %	10-28	$7,6 \pm 1,6$	$20,2 \pm 1,8$	$15,6 \pm 5,7$

2. Застосування ЕДА ропівакаїном, а також техніки КЕСА (ЕДА ропівакаїном + УСА) дозволяє отримати мінімальну симпатичну блокаду і, відповідно, звести до мінімуму гемодинамічні порушення.

3. Антикоагуляційні та фібринолітичні ефекти центральних нейроаксіальних блоkad підтверджені за допомогою інструментального методу дослідження — НПТЕГ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Лист В.* Анестезия у пожилых больных / В. Лист // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций. – Архангельск, 1998. – С. 67–71.

2. *Процаев К. И.* Полиморбидность в гериатрической практике: исторические аспекты, современное состояние и перспективы решения проблемы / К. И. Процаев // Успехи геронтологии. – 2011. – № 2. – С. 285–289.

3. *Лазебник Л. Б.* Полиморбидность у пожилых / Л. Б. Лазебник // Сердце. – 2007. – № 7. – С. 25–27.

4. *Овечкин А. М.* Использование длительной эпидуральной анальгезии для предупреждения операционного стресс-ответа и послеоперационных болевых синдромов / А. М. Овечкин, В. К. Решетняк // Боль. – 2003. – № 1. – С. 61–65.

5. *Кобеляцкий Ю. Ю.* Современные аспекты периоперационного обезболивания в травматологии и ортопедии / Ю. Ю. Кобеляцкий // Здоровье Украины. – 2008. – № 8. – С. 29–30.

6. *Прибиткова І. М.* Методологія, теорія та практика соціологічного аналізу сучасного суспільства / І. М. Прибиткова // Збірник наукових праць. – Вип. 15. – Х., 2009. – С. 382–391.

7. *Sharrock N. E.* Hypotensive epidural anesthesia for total hip arthroplasty: a review / N. E. Sharrock // Acta Orthop. Scand. – 1996. – Vol. 67, N 1. – P. 91–107.

8. *Macfarlane A. J. R.* Does regional anaesthesia improve outcome after total hip arthroplasty? A systematic review / A. J. R. Macfarlane // Br. J. Anaesth. – 2009. – Vol. 103, N 3. – P. 335–345.

*Одержано 15.05.2013*



УДК 616.13/14-005.6:616.383]-053.2-07-08

В. І. Босенко, О. В. Бугайов, В. М. Лазанюк

**ДОСВІД ДІАГНОСТИКИ ТА КОМПЛЕКСНОГО  
ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ТРОМБОЗУ СУДИН БРИЖИ  
ТОНКОГО КИШЕЧНИКУ У ДІТЕЙ**

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,*

*Одеська обласна дитяча клінічна лікарня, Одеса, Україна*

УДК 616.13/14-005.6:616.383]-053.2-07-08

В. І. Босенко, А. В. Бугаев, В. Н. Лазанюк

**ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО  
ТРОМБОЗА СОСУДОВ БРЫЖЕЙКИ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ**

**Цель.** В данной статье описан случай интраоперационной диагностики и успешного лечения острого тромбоза сосудов брыжейки тонкого кишечника.

**Материалы и методы.** Диагностика данного состояния осуществлялась методом низкочастотной пьезоэлектрической тромбоэластографии с помощью анализатора реологических свойств крови АРП-01 «Меднорд». Терапия гепаринами и пентоксифиллином проводилась в режиме контролируемой гипокоагуляции.

**Результаты.** На седьмые сутки после оперативного вмешательства состояние ребенка улучшилось, в связи с чем он был переведен в отделение общей хирургии.

**Выводы.** Только комплексная патогенетически обоснованная профилактическая противотромботическая терапия позволяет улучшить реологические свойства крови и снизить риск развития осложнений.

**Ключевые слова:** система гемостаза, тромбоэмболия, метод низкочастотной пьезоэлектрической тромбоэластографии.

UDC 616.13/14-005.6:616.383]-053.2-07-08

V. I. Bosenko, O. V. Bugayov, V. M. Lazanyuk

**EXPERIENCE OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE  
THROMBOSIS OF MESENTERY IN CHILDREN**

**Background.** This article describes a case of intraoperative diagnosis and successful treatment of acute thrombosis of mesentery.

**Materials and methods.** Diagnosis of this condition was performed using the method of low-frequency piezoelectric thromboelastography. Therapy with heparins and pentoxifyllin was conducted in controlled hypocoagulation mode. Results of low-frequency piezoelectric thromboelastography have correlation with results of conventional blood coagulation tests.

**Results.** On the seventh day after surgery the child's condition improved, and therefore he transferred to the department of general surgery. The patient did not complain, assimilated enteral nutrition, physiological functions were normal.

**Conclusions.** Just complex, pathogenetic determined preventive antithrombotic therapy can improve the rheological properties of blood and reduce the risk of

complications. Instrumental method — low-frequency piezoelectric thromboelastography can be used for assessment of blood coagulation properties and efficiency of antithrombotic therapy.

**Key words:** system of hemostasis, thrombosis, low-frequency piezoelectric thromboelastography.

Система гемостазу — це сукупність функціонально-морфологічних і біохімічних механізмів, які забезпечують збереження рідкого стану крові, запобігання та припинення кровотечі, а також цілісність кровоносних судин. Це постійно функціонуюча багатокомпонентна система, у якій підтримуються в динамічній рівновазі процеси активації та інгібіції як у клітинній (ендотеліально-тромбоцитарній), так і в ферментній ланках (згортання крові, фібриноліз). У цілісному організмі за відсутності будь-яких патологічних впливів рідкий стан крові є наслідком рівноваги факторів, що зумовлюють процеси згортання і запобігають їхньому розвитку. Порушення такого балансу може бути викликане багатьма факторами, проте, незалежно від етіологічних причин, тромбоутворення в організмі відбувається за єдиними законами із залученням у процес певних клітинних елементів, ензимів і субстратів [1].

Тромбоемболія — це закупорювання стовбура або дрібних гілок судин тромботичними масами, що призводить до загибелі частини або усього органа. У педіатричній практиці тромбоемболія — досить рідкісна патологія, частота зустрічальності, за даними літератури, становить від 0,7 до 0,14 випадків на 10 000 дітей, або 5,3 випадка на 10 000 дітей, госпіталізованих до стаціонару. Летальність при даній патології сягає 2 %. Сьогодні є сучасний метод діагностики функціонального стану системи гемостазу — метод низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ). Цей метод лежить в основі роботи аналізатора реологічних властивостей крові АРП-01 «Меднорд», що дає можливість проводити ранню діагностику й адекватну терапію порушень системи гемостазу [2].

**Мета** роботи — оприлюднити досвід діагностики та комплексного лікування гострого тромбозу судин брижі тонкого кишечника.

### Матеріали та методи дослідження

До відділення анестезіології та інтенсивної терапії (АІТ) Одеської обласної дитячої клінічної лікарні на початку січня 2013 р. бригадою швидкої медичної допомоги був доставлений хворий М., віком 16 років, зі скаргами на різкий біль у животі, більше у верхніх відділах. З анамнезу: захворів гостро, травми живота не було. Об'єктивно: стан хворого тяжкий, зумовлений больовим синдромом, шкірні покриви блідо-рожеві, виражений акроціаноз. Дихання везикулярне, хрипи відсутні. Серцева діяльність ритмічна, тони звучні. Периферична пульсація на кінцівках збережена. Живіт напружений, різко болючий при пальпації, перистальтика не вислуховується. Випорожнення на момент огляду відсутні. Через 4 год після госпіталізації стан дитини погіршився внаслідок порушення гемодинаміки (нестабільність артеріального тиску), мікроциркуляції. З'явилася задишка змішаного характеру, зберігався больовий синдром. У зв'язку з цим було прийнято рішення про проведення оперативного втручання.

Інтраопераційно у черевній порожнині було виявлено велику кількість геморагічної рідини (до 2 л). При ревізії тонкий кишечник від Трейцевої зв'язки до ілеоцекального кута темно-синюшного кольору. Проведено відігрівання кишечника теплим фізіологічним розчином, однак колір не змінився. Пульсація судин брижі відсутня. Визначено діагноз: гострий тромбоз судин брижі тонкого кишечника. Хворий був направлений до відділення АІТ для консервативного лікування.

Показники коагулограми перед оперативним втручанням: міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) — 1,1; протромбінове відношення (ПВ) — 1,1; активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) — 49 с; фібриноген — 3,4 г/л.

### Результати дослідження та їх обговорення

У ранньому післяопераційному періоді для оцінки системи гемостазу використовували метод НПТЕГ за допомогою аналізатора реологічних властивостей крові АРП-01 «Меднорд».

У перші години після оперативного втручання у хворого спостерігали підвищення показників судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу та виражену структурну гіперкоагуляцію, які були виявлені при гемовіскозиметрії (рис. 1). Інтенсивність контактної фази коагуляції (ІКК) дорівнювала 55,0; константа тромбінової активності (КТА) — 166,67; час згортання крові (ЧЗК) — 2,5 хв; інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД) — 80,80; амплітуда полімеризації згустка (АПЗ) — 660; час полімеризації згустка (ЧПЗ) — 12,5 хв; інтенсивність полімеризації згустка (ІПЗ) — 25,30; час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустка (ЧФФТСЗ) — 88,3 хв; максимальна щільність згустка (МЩЗ) — 735; інтенсивність тотального згортання (ІТЗ) — 8,32.

У зв'язку з цим протягом першої доби після операції було проведено антикоагуляційну терапію: фраксипарин — по 0,3 мл (2850 ОД) двічі на добу, трентал — 6,0 мл (120 мг), що становило 2 мг/кг на добу. Після проведеної терапії на другу добу показники НПТЕГ майже не змінилися (рис. 2): ІКК — 60,0; КТА — 66,67; ЧЗК — 3,4 хв; ІКД — 51,18; АПЗ — 680; ЧПЗ — 13,4; ІПЗ — 29,6; ЧФФТСЗ — 40,7 хв; МЩЗ — 551; ІТЗ — 13,54.

На основі даних показників антикоагуляційну терапію було скориговано: гепарин 300 ОД/кг на добу, трентал 15 мл (5 мг/кг на добу). Паралельно здійснювалася трансфузія свіжозамороженої плазми 200 мл на добу. Наступної доби дозу гепарину було зменшено до 150 ОД/кг на добу.

Після проведеної терапії показники стандартної коагулограми становили: МНВ — 1,47; ПВ — 1,4; АЧТЧ — 60 с; фібриноген — 4,0 г/л. Структурна гіпокоагуляція була відмічена і при НПТЕГ (рис. 3), її показники дорівнювали: ІКК — 0; КТА — 18,8; ЧЗК — 12,4 хв; ІКД — 28,78; АПЗ — 685; ЧПЗ — 22,3; ІПЗ — 18,1; ЧФФТСЗ — 83,7 хв; МЩЗ — 704; ІТЗ — 8,4.

На сьому добу після оперативного втручання стан дитини покращився, у зв'язку з чим хлопчика перевели до відділення загальної хірургії. Скарг хворий

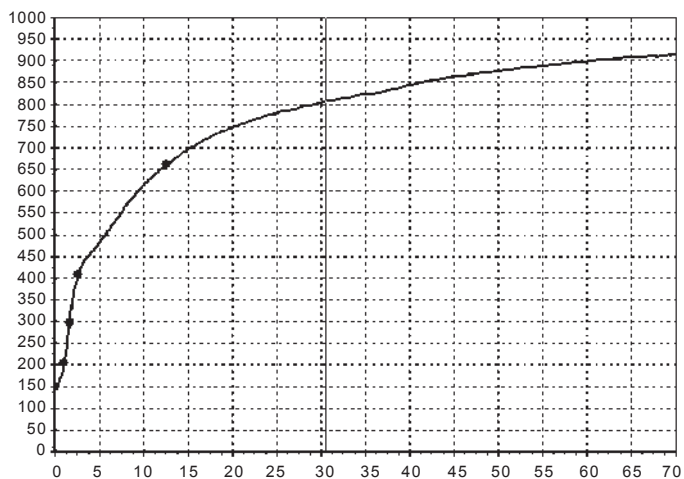


Рис. 1. Дані гемовіскозиметрії у перші години після оперативного втручання

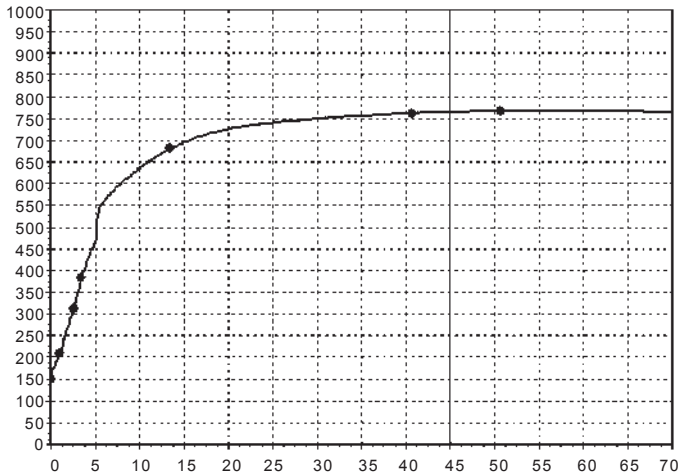


Рис. 2. Дані гемовіскозиметрії на другу добу після оперативного втручання

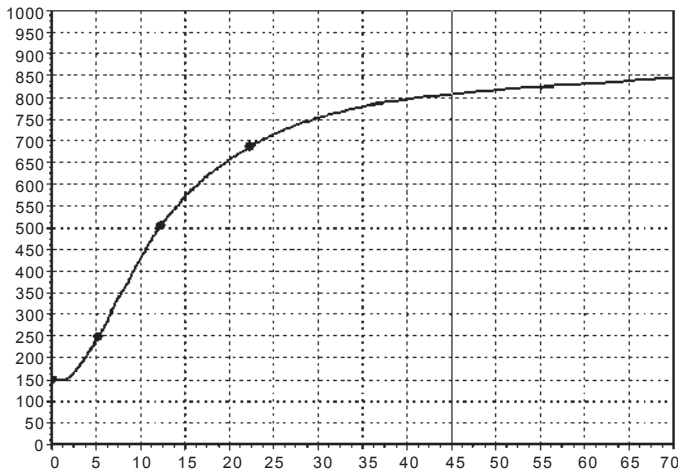


Рис. 3. Дані гемовіскозиметрії на третю добу після оперативного втручання і коригування антикоагуляційної терапії

не висловлював, ентеральне харчування засвоював, випорожнення самостійні, оформлені.

### Висновки

1. Методика низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії за допомогою аналізатора реологічних властивостей крові АРП-01 «Меднорд» дає змогу адекватно оцінити стан системи гемостазу в ранньому післяопераційному періоді й оцінити якість проведеної антикоагуляційної терапії своєчасно запобігаючи розвитку тромботичних ускладнень.

2. Лише комплексна патогенетично обґрунтована профілактична протитромботична терапія дозволяє поліпшити реологічні властивості крові та знизити ризик розвитку ускладнень.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE* / M. Andrew, M. David, M. Adams [et al.] // *Blood*. – 1994. – Vol. 83. – P. 1251–1257.
2. *Parasuraman S. Venous Thromboembolism in Children* / S. Parasuraman, S. Z. Goldhaber // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. e12–e16.

Одержано 16.01.2014

УДК 618.3-06:[612.339:616.12-008.331.1](045)

**D. V. Marshalov<sup>1</sup>, I. A. Salov<sup>1</sup>, E. M. Shifman<sup>2</sup>, A. P. Petrenko<sup>1</sup>, Zh. L. Silchenko<sup>1</sup>**  
**CONCEPT, DEFINITION AND CLASSIFICATION**  
**OF THE INTRAABDOMINAL HYPERTENSIA**  
**IN PREGNANCY**

<sup>1</sup> *V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Saratov, Russia,*

<sup>2</sup> *Peoples' Friendship University of Russia, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Moscow, Russia*

УДК 618.3-06:[612.339:616.12-008.331.1](045)

Д. В. Маршалов, И. А. Салов, Е. М. Шифман, А. П. Петренко, Ж. Л. Сильченко

**ПОНЯТИЕ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ВНУТРИБРЮШНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**

В современной литературе недостаточно данных о клинической оценке внутрибрюшной гипертензии (ВБГ), ее практической значимости в течении и исходе беременности, прогностической ценности. Определения ВБГ имеют некоторые разногласия, что может формировать недостаточно правильное представление клиницистов об исследуемом процессе. В статье основное внимание уделено методологическим аспектам проблемы ВБГ при беременности. Проведен формально-логический анализ понятийного аппарата, существующих классификаций ВБГ, предложены собственное определение и классификация.

**Ключевые слова:** внутрибрюшная гипертензия, беременность, понятие, определение, классификация.

UDC 618.3-06:[612.339:616.12-008.331.1](045)

D. V. Marshalov, I. A. Salov, E. M. Shifman, A. P. Petrenko, Zh. L. Silchenko  
**CONCEPT, DEFINITION AND CLASSIFICATION OF THE INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSIA DURING PREGNANCY**

The mention of intraabdominal hypertension (IAH) in pregnancy is quite often seen in the medical literature. Studies about the relationship of the original chronic IAH in pregnancy and obstetrics, perinatal complications are of particular interest. However, there are insufficient data on the IAH clinical evaluation, its practical importance in the course and outcome of pregnancy, predictive value in obstetrics textbooks, practical guidelines and recommendations. According to the value of IAH under critical conditions can be suggested its pathogenetic role in the development of obstetric pathology. It should be noted that in the literature IAH determination has some differences that can generate unclear defi-

dition by clinicians about the process under the study. The exact level of intra-abdominal pressure (IAP) in obstetrics, which is characterized as IAH is still a matter of debate. In the present study it was concluded that it is wrong to allocate only IAP level as the only parameter characterizing IAH. The article focuses on the methodological aspects of IAH in pregnancy. Formal and logical analysis of the conceptual apparatus, the existing classifications of IAH were held, our own definition and classification were offered.

We made an attempt to formulate the concept of IAH in obstetrics in terms of understanding it as a system, which may be in condition of compensation-decompensation.

**Key words:** intra-abdominal hypertension, pregnancy, concept, definition, classification.

The problem of formulating the concept and definition of the essence of intra-abdominal hypertension (IAH) is one of the important in the study of this condition. The accumulation of a large number of scientific facts that characterize the current stage of development of medicine requires a more careful attention to the methodological aspects in theoretical and practical issues.

Conceptual system — is an important part of scientific research. The meaning and definition of the scientific study is difficult to overestimate, it is in them where aspects of reality are reflected in the abstract summary form. Such important categories as logical judgment, reasoning, cannot be determined without definition, the laws of logic and logical methods of scientific research: the definition, the proof of the axioms, assumptions, there can be a causal connection between the phenomena cannot be applied. There cannot be understanding between researchers.

E. K. Voishvillo and M. G. Degtyaryov formulate a definition as follows: “We summarize some of the classes in terms of things, i. e. sets qualitatively similar in some respects items. Generalizations are achieved by allocating it to the total, which is typical for this class of objects” [15].

So, “high” level of intra-abdominal pressure (IAP) is summarizing indication for abdominal hypertension. It should be noted that the definition of literature IAH have some differences that can cause the incorrect conception of clinicians about the process under study.

According to the decision of the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome, IAH is persistent or recurrent abnormal increase recorded by IAP greater than 12 mm Hg [8]. The key word in this definition: “pathological”, there by conclusion that IAH — a pathological condition is generating. Perhaps this conclusion is based on the analysis of normal and pathological variables IAP. Since the normal level of IAP is 0–5 mm Hg, IAP over these values are pathological [3]. Then the following definition looks illogical: “IAH level 5–7 mm Hg is considered to be the norm in adult patients under critical condition” [5]. Is it norm of pathology?

The medical literature is quite common to come across mention of IAH in pregnancy, but it is described by IAH in pregnancy as a phenomenon, seen as a given and it has a priori character. Is there a pregnancy IAH corresponding to this concept? When does it occur? How to evaluate it?

The publications have been recently appeared which prove the fact of having high IAP during pregnancy, and these studies are limited only by the third trimester and the postpartum period. The authors note that the level of IAP in uncomplicated pregnancy reaches 15–22 mm Hg [1; 2; 10], at contractions — 25 mm Hg [10], and after a surgical delivery — 16 mm Hg, which exceeds the IAP level in general surgical population [2; 11; 12].

The dictionary of medical terms defines hypertension as “high blood pressure, i. e. excess of arterial blood pressure above normal blood pressure observed in the persons of a definite age group”. In this definition, the main feature of hypertension is the excessive pressure above normal pressure.

“Hypertension (hypertensio; hyper + lat. tensio — voltage, syn. hypertension) — is the increased hydrostatic pressure in the blood vessels, hollow organs or body cavities” this definition was given by the large medical dictionary (2000). The main determining factor for hypertension in this definition is high pressure, which can be considered as a variant of norm.

On the other hand, the arterial, pulmonary, portal, intracranial hypertension are considered as pathological conditions. Under all of these conditions there is diagnosed one or another degree of polysystemic dysfunction on the basis of the same pathogenetic factors — high pressure. All of them are registered in the International Classification of Diseases (ICD).

So, the “high” IAP (more than 12 mm Hg) during pregnancy is the norm, or it is an IAH or IAH should be called physiological?

Concerning the problem of IAH, researchers are constantly use three terms — IAP, IAH, syndrome of IAH (IAHS). However, some authors identify these concepts using them alternately [8]. Thus, V. A. Gurianov et al. write in their work: “...morbid obesity and pregnancy are a chronic form of IAHS” [7].

According to the explicit definition rule, the scope of defining the concept should be equal to the amount determined by the concept. The main part of the notion of IAHS is a syndrome. Syndrome is consistently observed as a set of symptoms (signs) with common pathogenesis. Which kind of complex symptoms of IAH can be identified by normal pregnancy?

In our opinion, the increase in IAP during pregnancy without showing clinical symptoms and without resulting in organ (system) dysfunction can be regarded as a physiological IAH. The closest analogy is the concept of a physiological blood loss, specific for obstetrics concept. If IAH causes any systemic violations (like in case with blood loss) in pregnant, it should be considered pathological.

After the formulation of the concept of pathological IAH, the next step is its definition (creating definition). This term denotes a logical method that has to disclose the content of the concept and the result of the application of this technique, also this word means approval, revealing the essence of any object, and an indication of minor party items, including those that are not sufficient to distinguish it from all other objects, and so are called incomplete definitions. Usually they are used when the power is insufficient study subjects. Apparently, we have faced exactly this situation in this paper.

Moreover, it is useful to recall the following definition “diagnosis is a brief conclusion about the disease, its nature, complications and outcomes, formulated by physician on the basis of his observations, the patient’s complaints, the results of objective research methods and expressed in terms of the stipulated accepted classification and nomenclature of disease” before finding a IAH place in the structure of the diagnosis [14]. That way, IAH can be complication or outcome of the disease, but it cannot be disease entities (entity of the disease).

So, in one case due to pathological IAH, for example, obesity, severe adhesions in the abdominal cavity, multiple pregnancy, or a combination of these factors can lead to the development of aorto-caval syndrome, functional intestinal, placental insufficiency, pre-eclampsia and will carry the primary character. In other case, the abnormal IAH may occur secondarily due to inadequate therapy, capillary leak in severe pre-eclampsia and sepsis.

Thus, pathological IAH during pregnancy is a complication which is defined as “the pathological process, which is, first, the adverse deviation from the typical (“uncomplicated”) under physiological course of pregnancy associated with pathogenic and morphological features of the latter, and secondly, adverse effect of medical or surgical treatment of complications of pregnancy or as “another defeat (disease) caused by a complication that is complication’s complication”.

The exact level of IAP, which is characterized as IAH is still a matter of debate. Interval 15–18 mm Hg dominated in the literature before [8], with some works were describing the negative impact of the IAP already at a level of less than 8 mm Hg [4]. Currently, according to the recommendations of the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome (WSACS) is the level of IAH 12 mm Hg [8]. It should be noted that the reduced level is the average value of the index which affects the development of organ dysfunction that results from a multicenter study of patients requiring intensive care.

Focusing only on IAP figures, some researchers have come to ambiguous conclusions. Thus, E. E. Frezza et al. in his article “Morbid obesity causes chronic increase of intraabdominal pressure” make a conclusion about the absence of IAH in patients with morbid obesity, the level of IAP does not reach 12 mm Hg [6].

However, in previous studies it was observed that the level 7.5 mm Hg already leads to the manifestation of organ failure and requires initiation of therapy [4].

Level differences as a criterion and severity of IAH are given in Table 1.

The logical conclusion is that it is wrong to choose IAP figures as the only parameter characterising IAH.

It is obvious that IAP rise over the normal range, even without any clinical symptoms, will eventually lead to organ and system dysfunction. However, the greater importance is the rate of increase [9].

Usually pathological processes are considered as acute and chronic in traditional medicine (states are described as a fulminant, sub-acute, protracted, and so on, are comparative and descriptive, occupying an intermediate position among the main ones). When analyzing the characteristics of IAH during pregnancy, it is considered as a chronic, protracted process that is clearly reflected in the well-known classification (Table 2).

We draw attention to the fact that the current classification of IAH defines pregnancy as a factor in the development of chronic forms of IAH, along with such conditions as obesity and ascites, thus associating pregnancy with the pathology, resulting in the IAH as a complication. Is it true?

It should be noted that the division of chronic IAH by severity is not provided in this classification. This is explained by fact that the patient with chronic form of IAH has time to adapt as compared to the rapid rise of IAP.

*Table 1*

**Classification of Intra-abdominal Hypertension**

IAH degree	IAH level		
	J. M. Burch et al. (1996)	M. Sugrue, K. M. Hilman (1998)	L. N. G. Malbrain et al. (2006)
I degree	7.5–11 mm Hg	10–15 mm Hg	12–15 mm Hg
II degree	11–18 mm Hg	15–25 mm Hg	16–20 mm Hg
III degree	18–25 mm Hg	25–35 mm Hg	21–25 mm Hg
IV degree	> 25 mm Hg	> 35 mm Hg	> 25 mm Hg



**Forms of Intra-abdominal Hypertension**

Form	Develops over	Etiological factor
Chronic	Weeks, months	Pregnancy, obesity, ascites, tumor
Subacute	Some days	With a combination of etiologic factors and predisposing conditions
Acute	Hours, days	Trauma, intra-abdominal bleeding, pneumoperitoneum
Hyperacute	Minutes, seconds	When laughing, coughing, physical activity

The question is: up to what IAP level, at its prolong rise, does adaptation (compensation) keep, which is not manifested with organ dysfunction signs? Which criteria of compensation has chronic IAH? When should we talk about acute IAH against a background of chronic, as decompensation of chronic IAH?

The literature presents a large number of similar examples: myocardial infarction, as a manifestation of acute heart failure with coronary heart disease, which is a chronic form of heart failure, chronic form of acute liver failure is a rapid decline in the functions of liver and other organs that develops over several weeks after aggravating factors action (indirect: bleeding from varicose veins, sepsis, etc., direct: drug-induced hepatotoxicity) in a patient with previously compensated chronic liver failure, or terminal liver failure, which occurs in chronic decompensated patients due to progressive irreversible deterioration at the background of chronic liver disease, acute renal failure in the chronic form, caused by diffuse sclerosing glomerulonephritis, asthma status in bronchial asthma, acute fetal distress at chronic intrauterine hypoxia, etc.

The next question is how to classify on the basis of the existing IAH severity (see Table 1) to determine the severity of acute IAH, which may be the cause of acute surgical pathology, on the background of IAH at pregnancy? These questions currently have no answers.

We have already touched on the essence of the issue in the definition of the syndrome of IAH, which can also be considered from the standpoint of the dialectical relationship of form and content categories. Under the content we understand a set of existing elements and processes under the form — the internal structure of the content, the laws of the relationship between elements.

Currently, IAH definition of the syndrome looks like: “This is a resistant increase in IAP greater than 20 mm Hg (with APP (abdominal perfusion pressure) < 60 mm Hg, or without it), which is associated with the manifestation of organ failure/dysfunction” [8].

From the analysis of this definition, it follows that the form is a syndrome of IAH and the content, in the context of pregnancy is an abnormal abdominal hypertension, manifested with organ failure/dysfunction.

In this definition SIAP also presents another category of content “APP < 60 mm Hg or without it”, which can be seen as a cause, effect or condition.

Based on the fact that this indicator reflects the adequacy of visceral blood flow, apparently, perfusion-metabolic imbalance should be considered as the most competent concept in determining the probable basis (cause) of the polysystemic dysfunction, including the whole of pathological changes.

However, the reason is not implementing its decisive role without conditions that are a combination of factors and circumstances that are required for the occurrence of a

particular investigation. In our case the IAHS development. These conditions should be considered as the overall reactivity, determined by a combination of age, comorbidity and the degree of genetically determined to respond to the possibility of stressors. These provisions in the pathogenesis IAHS are still virtually ignored, although they largely determine its specificity.

It is well known that during pregnancy all of the woman's body systems undergo a functional reorganization, representing an adaptive and a protective process, that is in violation of adaptation can take such a nature that it stops to be a protective and takes on the character of the pathological process that begins to threaten the patient's life and can cause its death.

Thus, based on the laws of formal and dialectical logic, and on basic tenets of the theory of determinism, we consider it is appropriate definition of the syndrome of an abdominal hypertension: abdominal hypertension syndrome is a complication that occurs when IAH under conditions of varying resistance of the organism with the development of perfusion-metabolic imbalance and manifested by various degrees of organs and tissues dysfunction.

Of course, we should say that we do not claim on the full and final definition of the IAHS, it may have disadvantages and can be considered as an intermediate or training.

The following predisposing factors played the role in the IAHS development of obstetric patients:

**Factors contributing to the abdominal wall stretch reduction:**

1) *Associated directly with pregnancy and labor:*

— painful tension of abdominal wall (contractions, inadequate analgesia in the post-operative period);

— edema (pre-eclampsia/eclampsia);

— convulsive readiness/convulsions (pre-eclampsia/eclampsia).

2) *Are not associated directly with pregnancy and labor:*

— obesity (especially abdominal type);

— availability of post-operative scars on the anterior abdominal wall;

— suturing of the abdominal wall in its high tension (for surgical interventions in the later stages of pregnancy);

— infiltrates, hematoma of abdominal wall (postoperative wound complications).

**Factors contributing to the increase in abdominal contents:**

1) *Associated directly with pregnancy and labor:*

— polyhydramnios;

— multiple pregnancy;

— macrosomia.

2) *Are not associated with pregnancy and labor:*

— hepato- and splenomegaly;

— tumors of the abdominal cavity;

— abdominal aortic aneurysm;

— intestinal ileus.

**Factors contributing to the pathological accumulation of fluid and gas in the abdominal cavity:**

1) *Associated directly with pregnancy and labor:*

— ascites, caused by abnormal pregnancy (ovarian hyperstimulation syndrome, HELLP-syndrome);

— hemoperitoneum (impaired ectopic pregnancy, uterine rupture);

— delayed gastric emptying and intestinal contents, constipation, flatulence.

- 2) *Are not associated with pregnancy and labor:*
- pancreatitis, peritonitis;
  - ascites, caused by decompensation of chronic portal hypertension (cirrhosis of the liver, liver cancer, pancreatic cancer, Budd–Chiari syndrome);
  - postoperative intestinal paresis, pneumatosis of the intestine;
  - pneumoperitoneum (after laparoscopic diagnostics and treatment).

Factors contributing to the reduction of stretch the abdominal wall and abnormal fluid accumulation in the abdomen, also attributed the syndrome of “capillary leakage”.

**Factors contributing to the development of the syndrome of “capillary leakage”:**

- 1) *Associated directly with pregnancy and labor:*
- ovarian hyperstimulation syndrome;
  - pre-eclampsia/eclampsia/HELLP-syndrome;
  - fluid therapy in the amount of more than 150 ml/kg daily in pregnant with pre-eclampsia/eclampsia, cumulative positive water balance.
- 2) *Are not associated directly with pregnancy and labor:*
- acidosis;
  - coagulopathy (platelets less than 50,000/mm<sup>3</sup> or activated partial thromboplastin time is 2 times higher than normal, or international normalized ratio greater than 1.5);
  - bacteremia;
  - sepsis;
  - polytransfusion (more than 10 doses of packed red blood cells per day).

The presence of these factors in patients is an indication for permanent monitoring of IAP.

We developed the scale to evaluate IAHS severity in pregnancy (Table 3).

Main criteria include the IAP level and the presence of organ dysfunction. The level of IAP is assessed taking into account the gestational age and body mass index. At the I trimester IAP pathological levels in pregnant women without obesity is over 8 mm Hg, with obesity — 12 mm Hg, in II trimester — 13 and 16 mm Hg, in the III trimester — 21 and 23 mm Hg.

*Table 3*

**Scale for Intra-abdominal Hypertension Syndrome Diagnosis in Obstetrics**

Criteria of IAHS	Scoring of signs
The presence of conditions associated with IAHS	No: 0 points Yes: 2 points
The level of IAP (depending on pregnancy term)	Under physiological norm: 0 points Most of the physiological norm: 1 point
Signs of organ dysfunction Hemodynamic disorders Violations of urinary function of kidneys	Absent: 0 points Present: 1 point (estimated for each system separately, the maximum total score — 3)
Indicators of tissue perfusion	Norm: 0 points Fall: 1 point
Dynamics of changes for 4–6 hrs	Progression of disorders: 1 point No change: 0 point

The auxiliary criteria include indicators of tissue perfusion. Index of abdominal perfusion pressure (APP = BP mean-IAP) regarded as the most appropriate indicator of splanchnic perfusion, according to our research, is not informative in chronic gestational hypertension and pre-eclampsia. The study conducted in our clinic demonstrated highly informative assessment of the perfusion of internal organs, including the utero-feto-placental complex method to control the basal blood flow and transcutaneous oxygen tension in the area of the posterior vaginal side.

Dynamics of revealed changes is significant during 4–6 hrs. Aggravation indicates severe IAHS.

Each of the criteria has its score. With a score of less than 2 — IAHS is absent, 2 to 3 points — IAHS is compensated, 4–5 points — subcompensated, and with more than 5 points — decompensated. It should be noted that the importance of risk factors for IAHS is different at different terms of pregnancy — at complete one, it is mostly pronounced.

IAHS in obstetrics is clinically significant, but poorly studied problem. The available IAH criteria proposed by the World Society for the intra-abdominal compartment syndrome, do not take into account the peculiarities of the physiological changes during pregnancy and are not always applicable in obstetrics. The conventional algorithm of treatment of IAHS can be used in obstetric patients, but it has its own characteristics and needs further investigation.

In this article, we also attempt to make formal-logical analysis of available classifications of IAH, IAHS and synthesis of a new one, with taking into account the factor of pregnancy.

Following the analysis of presented classifications there considered main factors (members of the division) by which they are composed, such as: variants of the course (chronic, sub-acute, acute), and functions failure staging presented in the classification as IAH degree: I, II, III, IV) [8].

According to the definition of hypertension (“excess pressure over normal pressure observed in the members of a definite age group”), any excess over the normal IAP should be considered IAH. In case of the absence of clinical signs of organ dysfunction, similar to classification of disseminated intravascular coagulation syndrome proposed by the International Society on Thrombosis and Haemostasis [13], IAH should be defined as “overt”, with the appearance of the criteria of organ dysfunction — as “non-overt”. Although the “non-overt” IAH does not require intensive care, but doctors should be alert and make preventive measures.

From our point of view, IAH should be evaluated by the degree of compensation as a single pathological process: compensation, subcompensation, decompensation. Framework for the diagnosis of these steps can also serve different characteristics within and inter-system save (or absence) of functional connections both in single-level (horizontal) and hierarchical (vertical) distribution. But this issue is so complex that remains under investigation. The obvious one is the definition of IAHS as the IAH decompensation stage.

According to types of clinical course, the term characteristics should be identified: rapidly progressive IAH — development of organ dysfunction symptoms persist within few hours, days, and slowly developing — development of the same symptoms within weeks.

So, we propose the following classification of IAH (Fig. 1).

IAH is divided according to two grounds: the current options (define specificity) and the degree of dysfunction.

According to the first ground, we offer a two-component model:

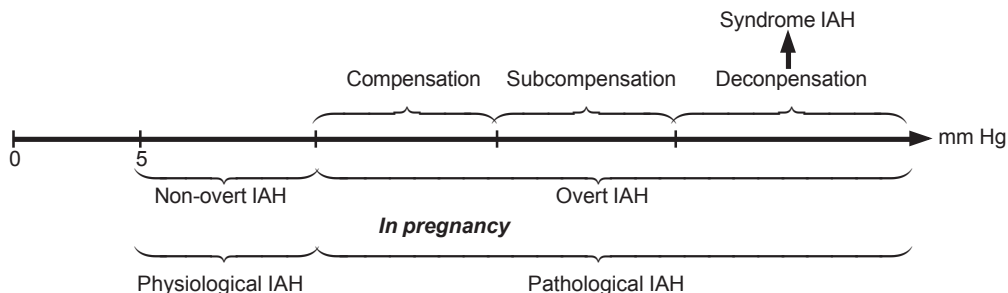


Fig. 1. Classifications of Intra-abdominal Hypertension

— by the presence of organ dysfunction clinical picture: overt, non-overt. With pregnancy the identical definitions of IAH are: physiological, pathological;

— at the time of development (rapidly progressing, slowly developing).

As for the second ground, we offer conventional in medicine, traditional division into three degrees of dysfunction: compensation, subcompensation, decompensation.

Thus, the formal-logical and dialectical study of the conceptual apparatus of IAH in pregnancy gave a possibility to formulate its concept, definition and classification.

#### REFERENCES

1. *Normative* postpartum intraabdominal pressure: potential implications in the diagnosis of abdominal compartment syndrome / S. S. Abdel-Razeq, K. Campbell, E. F. Funai [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203 (2). – P. 149.
2. *Measurement* of Intra-abdominal Pressure in Pregnant Women at Term / A. Al-Khan, M. Shah, M. Altabban [et al.] // *J. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 56 (1/2). – P. 53–57.
3. *Continuous* intra-abdominal pressure measurement technique / Z. Balogh, F. Jones, S. D'Amours [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2004. – Vol. 188. – P. 679–684.
4. *The abdominal* compartment syndrome / J. M. Burch, E. E. Moore, F. A. Moore, R. Franciose // *Surg. Clin. North. Am.* – 1996. – Vol. 76. – P. 833–842.
5. *Cheatham M. L.* Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension / M. L. Cheatham, M. W. White, S. G. Sagraves // *J. Trauma.* – 2000. – Vol. 49. – P. 621–626.
6. *Morbid* obesity causes chronic increase of intra-abdominal pressure / E. E. Frezza, K. O. Shebani, J. Robertson, M. S. Wachtel // *Dig. Dis. Sci.* – 2007. – P. 52 (4). – P. 1038–1041.
7. *Gur'janov V. A.* Intensive care of pregnant women with arterial and abdominal hypertension / V. A. Gur'janov, G. N. Tolmachev, A. V. Volodin // *Novosti anesteziologii i reanimatologii.* – 2009. – Vol. 1. – P. 28–32 (in Russian).
8. *Results* from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome / M. L. Malbrain, M. L. Cheatham, A. Kirkpatrick, M. Sugrue // *Intensive Care Med.* – 2006. – Vol. 32. – P. 1722–1732.
9. *Marshalov D. V.* The role of chronic abdominal hypertension in obstetric pathology / D. V. Marshalov, A. P. Petrenko // III Vseros. obrazov. kongress “Anesteziya i reanimacija v akusherstve i neonatologii” : *Mat. kongres.* – M., 2010. – P. 70–72 (in Russian).
10. *Choice* of anesthesia surgical delivery, depending on the severity of intra-abdominal hypertension / D. V. Marshalov, E. M. Shifman, I. A. Salov, A. P. Petrenko // *Mat. XII ses. MNOAR.* – M., 2012. – Vol. 27 (in Russian).

11. *The dependence of the dynamics of post-surgical intra-abdominal pressure in postpartum women with obesity on the method of anesthesia* / D. V. Marshalov, E. M. Shifman, I. A. Salov, A. P. Petrenko // *Mat. XII ses. MNOAR.* – М., 2012. – Vol. 23 (in Russian).

12. *Sugrue M. Intra-abdominal hypertension and intensive care* / M. Sugrue, K. M. Hilman // *Yearbook of intensive care and emergency medicine*; ed. by J. L. Vincent. – Berlin : Springer-Verlag, 1998.

13. *Toh C. H. SCC on Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on thrombosis and haemostasis: a 5-year overview* / C. H. Toh, W. K. Hoots // *J. Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 5. – P. 604–606.

14. *Vasilenko V. H. Propedeutika vnutrennih boleznej* / V. H. Vasilenko, A. L. Grebeneva, N. D. Mihajlova. – М. : Medicina, 1974 (in Russian).

15. *Vojshvillo E. K. Logic* / E. K. Vojshvillo, M. G. Degtjarev. – М. : Vlados-Press, 2001 (in Russian).

*Submitted 14.11.2013*

**УДК 616.94:616.34-005.4:[616.2+616.2+61.61+161.36]-008.64**

**Л. О. Мальцева, М. Ф. Мосенцев, О. І. Мальцева,  
В. Г. Черненко, В. М. Лісничя**

## **НОВІ БІОМАРКЕРИ ТЯЖКОГО СЕПСИСУ ТА СЕПТИЧНОГО ШОКУ (аналітичний огляд)**

*ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,  
Дніпропетровськ, Україна*

УДК 616.94:616.34-005.4:[616.2+616.2+61.61+161.36]-008.64

Л. А. Мальцева, Н. Ф. Мосенцев, О. И. Мальцева, В. Г. Черненко, В. Н. Лисничая

### **НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ТЯЖЕЛОГО СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА (аналитический обзор)**

Тяжелый сепсис и септический шок — распространенные и часто фатальные осложнения у больных, находящихся в критических состояниях. В то же время продолжается усиленный поиск адекватных и специфических биомаркеров сепсиса.

T. Lagu et al. (2012) идентифицировали быстрое и устойчивое увеличение частоты случаев тяжелого сепсиса в США от 415,280 в 2003 г. до 711,736 в 2007 г. (на 71 %). Соотношение пациентов с тяжелым сепсисом и дисфункцией одного органа уменьшилось с 51 % в 2003 г. до 45 % в 2007 г., тогда как соотношение пациентов с дисфункцией 3–4 органов и более увеличилось соответственно в 1,19 и 1,51 раза. В то же самое время наблюдалось ежегодное уменьшение стационарной летальности на 2 % ( $p < 0,001$ ). Авторы связывают это с неукоснительным соблюдением алгоритма диагностики и интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока.

В статье представлены новые биомаркеры для диагностики тяжелого сепсиса и септического шока, оценки тяжести болезни и эффективности antimicrobial терапии, прогнозирования осложнений и летальности в отделениях интенсивной терапии.

**Ключевые слова:** тяжелый сепсис, септический шок, биомаркеры.

**THE NEW BIOMARKERS OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK**  
(an analytic review)

Severe sepsis and septic shock are common and often fatal complications in patients who are in critical conditions. At the same time the profound search for adequate and specific biomarkers of sepsis is continuing.

T. Lagu et al. (2012) identified a rapid and sustained increase in the incidence of severe sepsis in the United States from 415,280 in 2003 to 711,736 in 2007 (71%). The ratio of patients with severe sepsis and one organ dysfunction decreased from 51% in 2003 to 45% in 2007, where as the patients with 3–4 or more organ dysfunction increased 1.19 times and 1.51 times correspondently. At the same time, there was an annual decrease in hospital mortality by 2% ( $p < 0.001$ ). The authors associate this fact with the strict observance of the diagnostic algorithm and intensive therapy for severe sepsis and septic shock. It was established that markers of endothelial activation are associated with the severity of sepsis, organ dysfunction and mortality in sepsis.

The article presents new biomarkers for the diagnostic of severe sepsis and septic shock, assess the severity of disease and the effectiveness of antimicrobial therapy, predicting morbidity and mortality of patients in intensive care units.

**Key words:** severe sepsis, septic shock, biomarkers of sepsis.

Тяжкий сепсис і септичний шок є поширеними і часто фатальними ускладненнями у хворих у критичних станах [8].

T. Lagu et al. (2012) ідентифікували швидке і стійке збільшення частоти випадків тяжкого сепсису в США від 415,280 у 2003 р. до 711,736 у 2007 р. (на 71 %). Пропорція пацієнтів з тяжким сепсисом і дисфункцією одного органа зменшилася з 51 % у 2003 р. до 45 % у 2007 р. Водночас пропорція пацієнтів з дисфункцією 3–4 органів і більше збільшилася відповідно в 1,19 та 1,51 разу. Тим же часом спостерігалось щорічне зменшення стаціонарної летальності на 2 % ( $p < 0,001$ ). Автори пов'язують це з неухильним дотриманням алгоритму діагностики та інтенсивної терапії тяжкого сепсису і септичного шоку [9].

Сьогодні триває посилений пошук адекватних і специфічних біомаркерів сепсису.

Так, S. Skibsted et al. (2013) аналізували пов'язані з ендотелієм біомаркери: sFlt-1 (розчинна fms 1-подібна тирозинкіназа); розчинний електронний селектин; розчинні міжклітинні адгезивні молекули 1; розчинні судинні адгезивні молекули 1; інгібітор активатора плазміногену 1 (PAI-1) [18]. Установлено, що дані маркери ендотеліальної активації пов'язані з тяжкістю сепсису, дисфункцією органів і смертністю при сепсисі. Ці дані підтверджують гіпотезу, згідно з якою ендотелій відіграє центральну роль у патофізіології сепсису і може служити більш точним інструментом прогнозування та метою методів лікування, спрямованих на поліпшення функції ендотеліальних клітин.

Розчинна fms 1-подібна тирозинкіназа є новим біомаркером тяжкості сепсису.

У свою чергу, нейтрофіл-лімфоцитарне співвідношення (індекс НЛС) значно вище у пацієнтів з тяжким сепсисом (у середньому 21,1: від 11,1 до 42,4), ніж при сепсисі (у середньому 11,6: від 7,6 до 18,9,  $p < 0,001$ ). Індекс є чутливим біомаркером тяжкості при сепсисі [10].

Сепсис-асоційована енцефалопатія (sepsis-associated encephalopathy — SAE) визначається як мультифокальне порушення функції головного мозку за умов наявності інфекції, що супроводжується синдромом системної запальної відпові-

ді, але без клінічних і лабораторних доказів прямої причетності інфекції до ушкодження головного мозку [19].

Пов'язана з сепсисом енцефалопатія — ранній та частий прояв. Однак вона погано діагностується внаслідок відсутності певних чітких біомаркерів і змішування чинників: енцефалопатія — використання седативних засобів у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). У пов'язаної з сепсисом енцефалопатії можуть бути гострі та тривалі наслідки, включаючи розвиток автономної дисфункції, делірію, когнітивних погіршень. Механізми пов'язаної з сепсисом енцефалопатії характеризуються мітохондріальною та судинною дисфункцією, оксидантним стресом, нейротрансмітерними розладами, запаленням і некрозом клітин [14].

До біомаркерів SAE належать:

1. S100 $\beta$ -протеїн, що вивільняється гліальними клітинами, вважається маркером дисфункції гематоенцефалічного бар'єру.
2. Нейрональна енолаза — потенційний маркер травми нейронів.
3. Протеїн Тау, який пов'язують з нейродегенеративними порушеннями, знаходиться тільки в ЦНС, тому є більш значним біомаркером, ніж два попередні.
4. Металопротеїнази й убівакаїн С термінальна гідроксилаза — Z1 (ЦНС-Z1).

Прогнозувати несподівані повторні надходження пацієнтів до ВІТ і смертність після виписування вкрай складно. В. Уір, К. М. Но (2013) оцінили асоціацію між еозинопенією у день виписування з ВІТ і результатом критичної хвороби [21]. Еозинопенія була визначена як кількість еозинофілів  $< 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$ . Автори встановили, що при виписуванні з ВІТ еозинопенія реєструвалася в 9,7 % випадків у пацієнтів, яких надалі повторно госпіталізували (18,6 % проти 8,6 %) або які померли після виписування з ВІТ (22,5 % проти 7,5 %). Після поправки на вік, стать, нічну госпіталізацію, кількість нейтрофілів, оцінки за шкалами SOFA, APACHE II еозинопенія є третім найбільш важливим фактором, що впливає на виживання після виписування з ВІТ.

Діагноз і прогноз при сепсисі після антибактеріальної терапії (АБТ) D. W. Jeharl et al. (2012) оцінювали за допомогою біомаркерів: прокальцитоніну, інтерлейкіну-6 (IL-6), С-реактивного протеїну, кількості лейкоцитів, швидкості осідання еритроцитів.

Установлено, що С-реактивний протеїн вказує на наявність персистоючої запальної відповіді та не може бути критерієм для рескалації — дескалації АБТ; IL-6 показав кращу кінетику для контролю АБТ; прокальцитонін підтримував діагноз бактеріальної інфекції, особливо тяжкого сепсису і септичного шоку, вказував на продовження бактеріального забруднення ран; рівень прокальцитоніну  $> 1$  нг/мл є сигналом для початку АБТ.

Прокальцитонін (PCT) вперше був виділений як маркер медулярного раку щитоподібної залози і дрібноклітинної карциноми легенів.

З біохімії відомо, що PCT є 116-амінокислотним поліпептидом з молекулярною масою 13 000 Da, попередник гормону кальцитоніну, синтезується С-клітинами щитоподібної залози з препрокальцитоніну. У результаті внутрішньоклітинного протеолізу утворюється кальцитонін, катакальцин і N-кінцева група. Весь PCT метаболізується і не надходить у кровотік, тому рівень PCT у здорової людини дуже низький ( $< 0,5$  нг/мл).

Виділяють такі патофізіологічні аспекти регуляції синтезу прокальцитоніну: 1) головними і найбільш сильними стимуляторами продукції та виходу PCT у системний кровотік є бактеріальні тіла й ендотоксини; 2) збільшення концентрації PCT настає через короткий час після пікового підвищення рівня цитокінів. Пояснюється ця закономірність різними періодами напівжиття PCT і прозапальних



цитокінів; 3) С-клітини щитоподібної залози — не єдині, що продукують PCT, нейроендокринні клітини, що продукують PCT, виявлені в легенях, кишечнику, печінці [2].

Підвищення сироваткових рівнів PCT є ефективним показником сепсису, але фізіологічна його роль у цьому процесі залишається загадковою. Немає і розуміння того, чим викликані як хибнопозитивні, так і хибнонегативні результати визначення PCT як маркера сепсису.

**Хибнопозитивний PCT.** Неспецифічне щодо інфекції підвищення PCT спостерігається при масовій загибелі клітин. Дійсно, після тяжких травм і оперативних втручань рівень PCT швидко підвищується. Потім, за відсутності інфекції, знижується і приходить до норми через 3–5 днів, протягом яких виключити або підтвердити сепсис вельми проблематично.

**Хибнонегативний PCT.** На ранніх стадіях розвитку системної інфекції рівні PCT низькі або трохи підвищені, тобто перебувають у «сірій зоні». При розвитку сепсису підвищення PCT відбувається зі значною затримкою і не відображає динаміку сепсису on line [1; 4; 7].

За даними M. Wolff et al. (2010), при запаленні у відповідь на інфекційний стимул відбувається локальна продукція PCT і, оскільки ці тканини не можуть далі перетворювати PCT у кальцитонін, концентрація PCT зростає [20].

У клінічних ситуаціях концентрація PCT відображає появу нових інфекційних агентів, їх тяжкість, ефективність терапії, особливо АБТ, і використовується для встановлення діагнозу «Сепсис». Терапія, керована за прокальцитоніном (PCT-guided therapy), дозволяє знизити тривалість АБТ; оптимізувати її; визначити індивідуальний ризик летальності при сепсисі.

Водночас J. Jensen et al. (2011) використовували прокальцитонін-керовану стратегію АБТ з реескалацією АБТ під контролем PCT (The Procalcitonin and Survival Study — PASS) у 1200 пацієнтів із сепсисом. На жаль, дана стратегія не покращувала виживання хворих і не знижувала тривалість перебування у ВІТ.

J. Guan et al. (2012) висунули гіпотезу, згідно з якою динамічна зміна PCT, а не безпосередня концентрація, є предиктором ефективності АБТ і стаціонарного виживання у тих випадках, коли його величина перевищує 10 нг/мл. Концентрація PCT надзвичайно тісно корелює з оцінкою за SOFA у пацієнтів із септичним шоком [6].

У статті «Поздовжні вимірювання PCT в гетерогенної групи пацієнтів у критичних станах» S. C. Reynolds et al. повідомляють про значення PCT щодо особливостей пацієнта, наявності шоку, динаміки стану, статусу інфекції та виду мікроорганізму за Грамом [13].

Установлено, що у пацієнтів з інфекцією при госпіталізації була тенденція до більш високих пікових рівнів PCT, ніж у хворих, у яких інфекція розвинулася у ВІТ; наявність шоку істотно пов'язана з підвищенням рівня PCT у пацієнтів з інфекцією і без інфекції. Отже, шок тісно асоціювався з більш високими рівнями PCT незалежно від наявності інфекції.

Як стандарт моніторингу АБТ може бути використаний плазмідний OXA-51/рСКП-ТОРО, який містить фрагмент 431-вр — *Acinetobacter baumannii* — специфічний OXA-51 ген у рСКП-ТОРО-векторі. Кліренс бактеріальної ДНК, який визначається методом ПЛР, при початковому бактеріальному рівні 2,15 logcopies/ml становив 0,088 logcopies/ml на добу. Найбільш швидкий бактеріальний кліренс спостерігався після адекватної АБТ. У хворих із низьким рівнем бактеріального кліренсу летальність і тривалість перебування в госпіталі були достовірно вищими (OR 2,328; p = 0,04). На думку J. Ch. Chung et al. (2012), рівень бактеріально-

го кліренсу є наочним і динамічним сурогатним маркером оцінки ефективності антибактеріальної терапії [5].

При тривалому перебігаючих гнійно-некротичних захворюваннях, коли одномоментна хірургічна санація вогнищ інфекції та некрозу на тлі АБТ тривалістю 14–15 діб не забезпечує одужання через розповсюдженість процесу, появу нових ділянок некрозу та їх суперінфекцію (великі флегмони, некротизивний фасціїт, інфікований панкреонекроз, інфіковані великі та глибокі опіки тощо), стратегія АБТ повинна спиратися на оперативну достовірну інформацію про динаміку ранового процесу та характеристику збудників інфекції.

Найбільш значущою є саме інформація про чутливість мікробів до окремих хіміопрепаратів, тому що суперінфекція нозокоміальними полірезистентними штамми (MDR — Multi Drug Resistance pathogens) з групи ESKAPE визначає вибір антибіотиків для знищення збудників. Дану інформацію можна отримати лише в умовах жорсткого бактеріологічного контролю.

На нашу думку, така стратегія визначається як АБТ, детермінована жорстким бактеріологічним моніторингом: моніторинг-детермінована АБТ — стратегія деескалації — реескалації АБТ, — що дозволяє контролювати бактеріологічний пейзаж до завершення ранового процесу [3].

Щодо сучасних підходів до діагностики бактеріальних і грибкових інфекцій крові у ВІТ Р. R. Murray et al. (2012) вважають, що на додаток до бактеріологічних досліджень крові слід використовувати такі методи, як тести на посилення нуклеїнової кислоти (молекулярні методи) і маспектрометрію, які дозволяють лабораторіям виявляти й ідентифікувати бактеріальні організми істотно швидше, ніж звичайні діагностичні системи [11].

У 2005 р. в крові пацієнтів із сепсисом була виявлена раніше невідома форма sCD14. Установлено, що при бактеріальній інфекції у складі комплексу sCD14 — ЛПС — ЛЗБ під дією циркулюючої протеази від sCD14 відщеплюється пептидний фрагмент. Утворюється укорочена форма CD14-субтип sCD14 (subtype sCD140-ST).

Для утворення пресепсину лейкоцитами однієї дії ендотоксину недостатньо, необхідна активація фагоцитозу. Катепсин D є одним із ферментів, що фрагментують sCD14. Такий механізм — очевидна вказівка на шлях утворення sCD14-ST у пацієнтів із сепсисом.

Рівні пресепсину пов'язані з тяжкістю сепсису і придатні як для ранньої діагностики сепсису, так і для моніторингу його динаміки й оцінки ризиків несприятливих результатів. Пресепсин — високоефективний маркер сепсису [15–17].

Діагностичні рівні пресепсину, нг/мл:

< 200 — сепсис виключається;

≥ 300 — імовірна системна інфекція (сепсис);

≥ 500 — помірний ризик розвитку тяжкого сепсису;

≥ 1000 — високий ризик розвитку тяжкого сепсису (септичного шоку). Високий рівень летальності до 28 діб. Порівнянний з APACHE II > 25 балів [12].

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Вельков В. В. Пресептин — новый высокоэффективный биомаркер сепсиса / В. В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. — 2012. — № 2 (42). — С. 56–62.
2. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса / Б. Р. Гельфанд, С. З. Бурневич, Е. Б. Гельфанд [и др.] // Инфекции в хирургии. — 2007. — Т. 5, № 1. — С. 53–55.

3. *Мониторинг-детерминированная стратегия антибактериальной терапии у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком* / Л. А. Мальцева, Н. Ф. Мосенцев, Н. В. Федоренко, Л. В. Куник // *Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаєва*. – 2013. – № 1. – С. 162–166.

4. *Chist-Crain M. Procalcitonin in bacterial infections — hype, hope, more or less* / M. Chist-Crain, B. Muller // *Swiss Med Wkly*. – 2005. – N 135. – P. 451–460.

5. *Chuang J. C. Using the rate of bacterial clearance determined by real-time polymerase chain reaction as a timely surrogate marker to evaluate the appropriateness of antibiotic usage in critical patients with Acinetobacter baumannii bacteremia* / J. C. Chuang, S. C. Chang, W. K. Wang // *Crit Care Med*. – 2012. – Vol. 40, N 8. – P. 2213–2280.

6. *Guan J. Dynamic change of procalcitonin, rather than concentration itself, is predictive of survival in septic shock patients when beyond 10 ng/ml* / J. Guan, Z. Lin, H. Lue // *Shock*. – 2011. – N 36. – P. 570–574.

7. *The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery* / S. Hunziker, T. Hugle, K. Schuchard [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2010. – N 92. – P. 138–148.

8. *Nationwide trends of severe sepsis in the 21s century (2000–2007) / Critical Care Outcomes Research (MICCOR) Group of Investigators* / G. Kumar, N. Kumar, A. Taneja [et al.] // *Chest*. – 2011. – N 140. – P. 1223–1231.

9. *Hospitalizations, costs and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007* / T. Lagu, M. B. Rothberg, M. Shieh [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2012. – Vol. 40, N 3. – P. 754–761.

10. *Ljungstrom L. R. Neutrophil-lymphocyte count ratio as a biomarker of severe sepsis in Escherichia Coli infections in adult* / L. R. Ljungstrom, G. Jacobsson, R. Andersson // *Crit Care*. – 2003. – N 17. – P. 25.

11. *Murray P. R. Current approaches to the diagnosis of bacterial and fungal bloodstream infections in the intensive care unit* / P. R. Murray, H. Masur // *Crit Care Med*. – 2012. – N 40. – P. 3277–3282.

12. *Okamura Y. Development of a point of care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST)* / Y. Okamura, H. Yokoi // *Clin. Chim. Acta*. – 2011. – N 412. – P. 2157–2161.

13. *Zongitudinal changes in procalcitonin in a heterogeneous group of critically ill patients* / S. C. Reynolds, A. F. Shorr, J. Muscedere [et al.] // *Crit Care Med*. – 2012. – N 40. – P. 2781–2787.

14. *Bioenergetics, mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the pathophysiology of sepsis encephalopathy* / C. Ritter, R. Sonnevill, F. A. Bozza [et al.] // *Shock*. – 2013. – N 39. – P. 10–16.

15. *Serum levels of presepsin reflects the APACHE II and SOFA scores in patients with sepsis* / R. Sato, J. Suzuki, M. Sato [et al.] // *Critical Care*. – 2013. – N 17. – P. 37.

16. *The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models* / K. Shirakawa, K. Naitou, J. Hirose [et al.] // *Critical Care*. – 2010. – N 14. – P. 19.

17. *Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome* / T. Shozushima, G. Tarahashi, N. Matsumoto [et al.] // *J. Infect. Chemother*. – 2011. – N 17. – P. 764–769.

18. *Biomarkers of endothelial cell activation in early sepsis* / S. Skibsted, A. E. Jones, M. A. Puskarič [et al.] // *Shock*. – 2013. – N 39. – P. 427–432.

19. *Wilson J. X. Sepsis-associated encephalopathy: evolving concept* / J. X. Wilson, G. B. Young // *Can J Neurol Sci*. – 2003. – N 30. – P. 98–105.

20. *Wolff M. What procalcitonin brings to management of sepsis in the ICU* / M. Wolff, L. Bonadma // *Crit Care*. – 2010. – Vol. 14, N 12. – P. 1007.

21. *Yip B. Eosinopenia as a predictor of unexpected re-admission and mortality after intensive care unit discharge* / B. Yip, K. M. Ho // *Anaesth Intensive Care*. – 2013. – N 41. – P. 231–241.

*Надійшла 16.01.2014*

I. A. Morozov, A. G. Lezhnyov, A. V. Kuligin,  
E. V. Kiseleva, K. E. Tsapin

## STATINS AND PERIOPERATIVE MYOCARDIAL INFARCTION

*The Department for Emergency and Anesthetic and Reanimation Aid  
Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky,  
Saratov, Russian Federation*

УДК 616.831-009.86-02-091(027)

И. А. Морозов, А. Г. Лежнев, А. В. Кулигин, Е. В. Киселева, К. Э. Цапин  
**СТАТИНЫ И ИНФАРКТ МИОКАРДА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ**

### **ПЕРИОДЕ**

В настоящее время по-прежнему отсутствует единая точка зрения в вопросе периоперационного применения статинов и их роли в формировании кардиальных рисков. Анестезиологи-реаниматологи, настороженные риском инфаркта миокарда и различных негативных кардиальных событий в периоперационном периоде, преимущественно игнорируют роль статинов, как одного из основных компонентов фоновой терапии ИБС, тогда как обоснованием для применения препаратов группы статинов являются патофизиологические изменения при коронарных нарушениях в периоперационном периоде. Это указывает на актуальность решаемой проблемы и определяет цель настоящего исследования.

**Цель** исследования — решение вопроса о необходимости периоперационного применения статинов и их роли в формировании кардиальных рисков.

**Материалы и методы.** Использовались следующие статины — аторвастатин и флавостатин. В первом проспективном рандомизированном испытании были обследованы 100 пациентов. Одной группе перед сосудистой операцией было назначено 20 мг аторвастатина, другим — плацебо один раз в день в течение 45 дней независимо от концентрации холестерина сыворотки крови. Операция на сосудах была выполнена спустя 31 день после рандомизации пациентов. Послеоперационный контроль велся 6 мес.

Флавостатин в другом исследовании использовался у 497 пациентов сосудистого профиля по 80 мг однократно ежедневно. В группе сравнения применяли плацебо. Терапию начинали за 37 дней до операции.

Также выполнено ретроспективное исследование 981 пациента после выполнения сосудистой операции на фоне длительного приема статинов с целью регистрации осложнений: случаев острого канальцевого некроза, увеличения уровня креатинкиназы, проявлений миопатии.

**Результаты.** В случае с аторвастатином в послеоперационном периоде контроль велся 6 мес. В течение этого срока аторвастатин значительно уменьшил уровень кардиальных событий (8 % против 26 %).

Метаанализ 223 010 пациентов от 12 ретроспективных и 3 проспективных испытаний со статинами показал снижение летальности на 44 % в общей хирургии и на 59 % в сосудистой хирургии.

При применении флавостатина: миокардиальная ишемия была отмечена у 10,8 % (группа флавостатина) против 19 % (группа плацебо). Уровень кардиальной смерти или ОИМ в этих двух группах составлял соответственно 4,8 и 10,2 %. Как видно, различия в группах во всех перечисленных исследованиях достоверны. В ретроспективном исследовании 981 пациента после выполненной сосудистой операции не отмечено случаев острого канальцевого некроза, увеличения уровня креатинкиназы, проявлений миопатии.

**Заключение.** Таким образом, возникновению ОИМ в раннем послеоперационном периоде часто предшествуют эпизоды рецидивирующих ишемий миокарда. Помимо определенных стратегий сокращения риска, существует возможность контроля и оптимизации сердечно-сосудистых факторов риска с привлечением терапии статинами.

Различными зарубежными сообществами составлены рекомендации по применению статинов у рискованных больных. Основой этих рекомендаций является широкое применение препаратов у групп больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** статины, инфаркт миокарда, периоперационный период.

UDC 616.831-009.86-02-091(027)

I. A. Morozov, A. G. Lezhnyov, A. V. Kuligin, E. V. Kiseleva, K. E. Tsapin

### **STATINS AND PERIOPERATIVE MYOCARDIAL INFARCTION**

The aim of the research — to resolve the question about the necessity of perioperative application of statins and their roles for forming cardiovascular risks.

**Material and methods.** In our research we used the following statins — atorvastatin and flavostatin. In the first prospective, randomized test there were examined 100 patients. The 1st group was indicated atorvastatin 20 mg before the vascular operation, the 2nd — placebo once a day during 45 days, regardless of concentration of cholesterol in blood serum. Vascular procedure was executed 31 days after randomization of patients. Control was conducted within 6 months after the operation.

In another research flavostatin was used in 497 patients of vascular profile by 80 mg 1 time every day. In the group of comparison placebo was applied. Therapy began 37 days before the operation. Retrospective research was executed in 981 patients, after implementation of vascular operation, on a background the protracted intake of statins, with the purpose to registrate complications: cases of acute tubular necrosis, increase of creatine kinase level, signs of myopathy.

**Results.** In case with atorvastatin, control was conducted for 6 months after the operation. During this term atorvastatin considerably decreased the rate of cardiovascular events (8% against 26%). A meta-analysis of 223,010 patients from 12 retrospective and 3 prospective tests with statins showed the decline of lethality by 44% in general surgery and by 59% — in vascular surgery. With use of flavostatin: myocardial ischemia in this research was observed in 10.8% (group of flavostatin) against 19% (group of placebo). The level of cardiac death or acute myocardial infarction in these two groups made 4.8 and 10.2% correspondingly.

Distinctions in groups in all enumerated researches are reliable.

The retrospective research of 981 patients didnot show the events of acute tubular necrosis, increase of creatine kinase level, myopathy signs after the vascular operation.

**Conclusion.** So, the occurrence of acute myocardial infarction in the early postoperative period is often preceded by episodes of recurrent myocardial ischemia. Besides of certain strategies of risk reduction, there is an ability to monitor and optimize cardiovascular risk factors involving statin therapy. Various foreign communities made recommendations for the use of statins for the risk patients. The basis for these recommendations is the widespread use of drugs in groups of high risk for cardiovascular complications.

**Key words:** statins, myocardial infarction, perioperative period.

Nowadays, a common ground in question of using perioperative statin and their role in the formation of cardiac risk have not reached yet. Anesthetists-resuscitators alert risk of myocardial infarction and various adverse cardiac events in the perioperative period, largely ignore the role of statins as a major component of the

background therapy of coronary artery disease. On the other side, internists, considering anesthesiologists' requirements to the prescription drugs (short, manageability, the intensity of the effect) do not use statins, even when they are indicated. Anyway, it is hard to understand the anesthesiologists' scepticism to statins as drugs affecting the operational risks.

The rationale for the using of statin drugs are the pathophysiological changes in the coronary disorders in the perioperative period.

All acute coronary syndromes (ACS) bear the following morphological changes: the functional instability of atherosclerotic plaque (AP) inflammation, coronary artery stenosis, coronary endothelial changes [9; 16; 17]. The biological activity of AP at the same time are provoked by such factors as mechanical stress, vasomotor tone, inflammation.

Unpredictable changes in AP associated with episodes of thrombosis, which, are caused by plaque rupture and/or erosion, endothelial dysfunction and inflammation [2; 6; 8]. Activation of platelets in the stress (perioperative) period is connected with the occurrence of histologic heterogeneity and provoked by hemodynamic activity, mental stress, infection, changes in hydration and blood pressure [17; 18].

The switch trigger gap in vulnerable AP, probably caused by changes willingness to thrombosis of blood and/or local release of pro-inflammatory cytokines that cause thrombosis, sometimes even in the absence of inflammatory infiltration of the cell and lipid core AP [2; 18].

Intimal plaque rupture — is the result of the combined effect of processes aimed at the distribution of the forces of surface tension on the plaque itself: the size of a blood clot that forms at the site of plaque rupture, release of biologically active substances (BAS) as the main factor of thrombogenesis at the site of coronary artery plaque composition, the value of stenosis platelet activation and a decrease in fibrinolytic activity [11]. The increase in platelet aggregation and a reduction of fibrinolytic activity provoke thrombosis [2; 18].

At rupture of AP the thrombus growth depends not only from the size of the expression of its bonds, but from the inflammatory response of endothelium [12]. The last causes disturbances of vasodilator and antiplatelet properties of blood. The situation worsens microthrombi distal embolization and coronary vasoconstriction caused by local mediators and activation of the sympathetic system [7].

As you can see from the summary of the mechanisms of coronary damage, all of them are parts of the cascade conjugate sanogenesis and pathological reactions, the activity of which is extremely difficult to predict and control. For the last need a whole range of drugs, making treatment cumbersome and have some negative effects. Partially task control of the injurious processes can be accomplished using relatively new group of preparations — statins [10].

Statins, introduced into clinical practice in the last decade of XX century have been initially considered as drugs that reduce the production of cholesterol by the liver and thus slows down the process of atherosclerosis. During the study, understanding of the effects caused by drugs of this group, stopped fit into the scheme exclusively blockade of cholesterol synthesis and activation of receptor uptake of low density lipoprotein liver. Later there were installed so called pleiotropic effects of statins, namely, the ability to remove endothelial dysfunction (due to conservation and restoration of its barrier function, increase the production of nitric oxide and, as a consequence, vasodilation), have anti-inflammatory, antioxidant, anti-arrhythmic, anti-thrombotic action, i.e. affect the basic pathogenesis of most the cardiovascular events [1; 3–5]. In this case, the pleiotropic effects are fast enough anyway before changing lipid metabolism.

It's important also the ability of an established fact at least two drugs in this group — atorvastatin and rosuvastatin — not only inhibit the formation of atherosclerotic plaque, but also cause its stabilization and even regression, which was confirmed in studies ASTEROID and REVERSAL [5].

As you can see, each of the pleiotropic effects aim to the pathogenetic link PIM.

The effectiveness of statins as a factor in reducing the risks of adverse cardiac events was proved in foreign studies [14].

The need of the use of statins for secondary prevention of adverse cardiac events was proved in the group of patients with non-coronary atherosclerosis (aortic arch branches, peripheral and renal vessels, the aorta), regardless of the accomplishments extracardiac operations [13].

In the study of the pleiotropic effects of statins significantly proved the possibility of preventing the development of acute myocardial infarction in the postoperative period. At destabilization AP with statins reaches a reduction of oxidative processes in the lipid core itself plaque inflammation arresting, reducing apoptosis and matrix metalloproteinases, metalloproteinase inhibitor, an increased level of collagen in the tissue [19].

Multiple clinical trials and studies have demonstrated the beneficial effect of using postoperative statin [15; 23]. In the first prospective, randomized trial there were examined 100 patients. The first group, was prescribed 20 mg of atorvastatin before vascular surgery, the second — placebo once daily for 45 days, regardless of the serum cholesterol concentration [20]. Vascular surgery was performed 31 days after randomization of patients. The control was conducted 6 months after the operation.

During these six months, atorvastatin significantly reduced the level of cardiac events (8% vs. 26%).

Meta-analysis of 223,010 patients from 12 retrospective and 3 prospective trials — with statins showed a reduction in mortality — 44% in general surgery and 59% — in vascular surgery [23].

Flavostatin, in another study, was used in 497 patients of the vascular profile, 80 mg once daily. The comparison group used placebo. Therapy started 37 days before the operation. Myocardial ischemia in this study was observed in 10.8% (flavostatin group) versus 19% (placebo group). The level of cardiac death or MI in the two groups were respectively 4.8% and 10.2% [20].

As you can see, the differences in these groups all studies are proved.

When used statins can cause anxiety and during preoperative preparation their numerous side effects are myopathy, rhabdomyolysis with acute tubular necrosis and acute renal failure. However, by now there has been no large-scale studies that would confirm the occurrence of these side effects. For example, in a retrospective study of 981 patients performed after vascular surgery, there occurred no cases of acute tubular necrosis, increased levels of creatinekinase, symptoms of myopathy [21].

As for the withdrawal of statins in the perioperative period, it suggests an adverse impact of the cancellation for a coronary heart disease and other cardiac risk factors [22].

So, the occurrence of acute myocardial infarction in the early postoperative period is often preceded by episodes of recurrent myocardial ischemia. In addition to certain risk reduction strategies, there is an ability to monitor and optimize cardiovascular risk factors involving statin therapy.

Various foreign communities made recommendations for the use of statins for the risk patients. The basis for these recommendations is the widespread use of drugs in the risk group for cardiovascular complications [14].

## REFERENCES

1. Aronov D. M. Pleiotropic effects of statins / D. M. Aronov // *Breast Cancer*. – 2001. – Vol. 9. – P. 13–14.
2. *Acute coronary syndrome. Diagnosis and treatment* / L. A. Boqueria, U. I. Buziashvili, V. S. Workers [et al.]. – M. : Publishing NTSSSH. ANBakulev Medical Sciences, 2004. – 286 p.
3. Kosarev V. V. Pharmacotherapy of coronary heart disease: the place of statins / V. V. Kosarev, S. A. Babanov // *Russian Medical Journal*. – 2010. – Vol. 22. – P. 1302.
4. Oleinikova G. L. Coronary heart disease: the place of statins / G. L. Oleinikova // *Russian melitsinsky magazine*. – 2010. – N 3. – P. 153.
5. Yakusevich V. V. Early use of statins in acute coronary syndrome: a time for discussion or implementation of clinical practice guidelines? / V. V. Yakusevich // *Russian Medical Journal*. – 2011. – N 26. – P. 1662.
6. Arora V. Preoperative assessment of cardiac risk and perioperative cardiac management in noncardiac surgery / V. Arora, V. Velanovich, W. Alarcon // *Int J Surg*. – 2011. – Vol. 9 (1). – P. 23–28.
7. *Acute myocardial infarction* / E. Boersma, N. Mercado, D. Poldermans [et al.] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 847–858.
8. Casscells W. Vulnerable atherosclerotic plaque. A multifocal disease / W. Casscells, M. Naghavi, J. T. Willerson // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2072–2075.
9. Corti R. Pathogenic concepts of acute coronary syndromes / R. Corti, V. Fuster, J. J. Badimon // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2003. – Vol. 41. – P. 75–145.
10. *Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial* / A. E. Durazzo, F. S. Machado, D. T. Ikeoka [et al.] // *J. Vasc. Surg*. – 2004. – Vol. 39. – P. 967–975.
11. Forrester J. S. Role of plaque rupture in acute coronary syndromes / J. S. Forrester // *Am. J. Cardiol*. – 2000. – Vol. 86 (Suppl. 8B). – P. J15–23.
12. Fuster V. Acute coronary syndromes: biology / V. Fuster, Z. A. Fayad, J. J. Badimon // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353 (Suppl. 2). – P. S115–119.
13. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary* / I. Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2007. – Vol. 28. – P. 2375–2414.
14. *Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA)* // *Eur Heart J*. – 2009. – Vol. 30 (22). – P. 2769–2812.
15. *Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy* / K. Hindler, A. D. Shaw, J. Samuels [et al.] // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 105. – P. 1260–1272; quiz 1289–1290.
16. Kereiakes D. J. The emperor's clothes. In search of the vulnerable plaque / D. J. Kereiakes // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2076–2077.
17. Maseri A. Is there a vulnerable plaque? / A. Maseri, V. Fuster // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2068–2071.
18. Priebe H. J. Peri-operative myocardial infarction — aetiology and prevention / H. J. Priebe // *Br. J. Anaesth*. – 2005. – Vol. 95. – P. 3–19.
19. Rosenson R. S. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction / R. S. Rosenson, C. C. Tangney // *JAMA*. – 1998. – Vol. 279. – P. 1643–1650.
20. *Fluvastatin XL use is associated with improved cardiac outcome after major vascular surgery. Results from a randomized placebo controlled trial: DECREASE III* / O. Schouten, E. Boersma, S. Hoeks [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2008. – Vol. 29 (abstract supplement) (Hotline session ESC).
21. *Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery* / O. Schouten, S. E. Hoeks, G. M. Welten [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 2007. – Vol. 100. – P. 316–320.



22. *Safety of perioperative statin use in high-risk patients undergoing major vascular surgery* / O. Schouten, M. D. Kertai, J. J. Bax [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95. – P. 658–660.

23. *Williams T. M. Statins for surgical patients* / T. M. Williams, A. H. Harken // *Ann. Surg.* – 2008. – Vol. 247. – P. 30–37.

*Submitted 29.01.2014*

УДК 616-036.882-08

**В. В. Кузьков, Е. В. Фот, А. А. Смёткин, М. Ю. Киров**

## **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТВЕТА НА ИНФУЗИОННУЮ НАГРУЗКУ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ**

*ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет»,  
ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич»,  
Архангельск, Российская Федерация*

УДК 616-036.882-08

**В. В. Кузьков, Е. В. Фот, А. А. Смёткин, М. Ю. Киров**

### **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТВЕТА НА ИНФУЗИОННУЮ НАГРУЗКУ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ**

Точное прогнозирование ответа на инфузионную нагрузку у пациентов отделения интенсивной терапии — повседневная задача реаниматологов. При шоке инфузионная терапия направлена на повышение ударного объема или сердечного выброса (на 10–15 %) и улучшение доставки кислорода, а также, в конечном итоге, функции органов. Примечательно, что инфузионная терапия улучшает состояние гемодинамики лишь у 50 % пациентов отделения интенсивной терапии, при этом спустя несколько суток после поступления этот процент может быть значительно ниже. Важность корректного прогнозирования ответа гемодинамики обусловлена также тем, что неоправданная инфузионная терапия, проводимая «наугад», ведет к снижению доставки кислорода, усилению капиллярной утечки и нарастанию тканевых отеков, а также повышению риска развития острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности.

На сегодняшний день мы располагаем так называемыми функциональными, или динамическими, показателями кровообращения и набором тестовых процедур, позволяющих прогнозировать ответ гемодинамики на усиление преднагрузки. У релаксированных пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких и не имеющих значимых нарушений ритма сердца, могут применяться вариабельность пульсового и систолического давления, а также ударного объема. При восстановлении спонтанного дыхания или наличии прочих ограничений могут использоваться тест с подъемом ног, повышением положительного давления в конце вдоха и недавно предложенный мини-тест с нагрузкой жидкостью. Широко применяемый стандартный тест с нагрузкой жидкостью подразумевает введение 5–10 мл/кг инфузионной среды за 5–30 мин, однако основной его недостаток — риск неоправданной гипергидратации.

В этом кратком обзоре обсуждается физиология кардиореспираторных взаимодействий, представлены наиболее важные функциональные показатели кровообращения и тесты, позволяющие прогнозировать чувствительность к

инфузионной нагрузке. Выделены ограничения применяемых параметров, часто встречающиеся в практической работе.

**Ключевые слова:** инфузионная нагрузка, прогнозирование, отделение интенсивной терапии.

UDC 616-036.882-08

V. V. Kuzkov, Ye. V. Fot, A. A. Smyotkin, M. Yu. Kirov

### **PREDICTION OF THE BENEFICIAL RESPONSE TO THE FLUID LOAD: FROM THEORY TO PRACTICE**

The accurate prediction of the beneficial response to the fluid load in hypotensive intensive care unit (ICU) patients is a routine task of the intensive care. In shock, fluid load should increase cardiac index of stroke volume in a substantial degree (10–15%) as well as to improve oxygen delivery and end-organ function. Notably, only about 50% of hypertensive patients respond to the fluid load with increased cardiac performance and this percentage may reduce dramatically in severely ill ICU patients several days after admission. The challenge of fluid management is very important since there is growing evidence that excessive fluid load in patients not responding to the increased preload can be harmful. The ineffective fluid load can result in hemodilution and decreased oxygen, increased fluid leakage, interstitial edema, and particularly, acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure.

Currently, multiple functional hemodynamic parameters and test are introduced to predict fluid responsiveness, allowing the prediction of response to the fluid administration. In the ventilated and paralysed patients without severe arrhythmia the pulse pressure, systolic pressure and stroke volume variability are of great value. However, the range of rigid requirements limits the accurate interpretation of these parameters to the settings of operation room, but not at ICU. In many spontaneously breathing ICU patients, the special tests can be used including passive leg raising, PEEP-test and mini-fluid load test. Standard fluid load test that is performed as a fast infusion of 5–10 ml/kg of fluids within 5–30 min is probably most accurate, but irreversible maneuver sometimes failing to improve stroke volume.

In this review, we briefly discuss the cardiopulmonary interactions, some of multiple functional hemodynamic parameters and selected tests used for daily assessment of fluid responsiveness. The numerous limitation and predictive value of the parameters are highlighted.

**Key words:** fluid load, prediction, intensive care unit.

### **Введение**

Так называемый *динамический*, или *функциональный*, подход к гемодинамическому мониторингу может существенно расширить его возможности и имеет неоспоримое клиническое значение [1; 2]. Оценка динамических показателей позволяет прогнозировать реакцию сердца на увеличение преднагрузки, что достигается введением жидкости. Иными словами, оценка этих показателей помогает в ответе на весьма актуальный вопрос: «Приведет ли увеличение объема циркулирующей крови к повышению ударного объема выброса у данного пациента»? Несмотря на кажущуюся простоту, вопрос этот и по сегодняшний день остается предметом активного обсуждения [1–3].

Для правильного восприятия физиологических основ функционального мониторинга, его практического значения и возможных ограничений необходимо представить некоторые аспекты функционирования системы кровообращения в физиологических и патологических условиях.

Согласно закону Франка — Старлинга, связь между преднагрузкой и производительностью сердца является нелинейной (рис. 1). Для оценки производительности

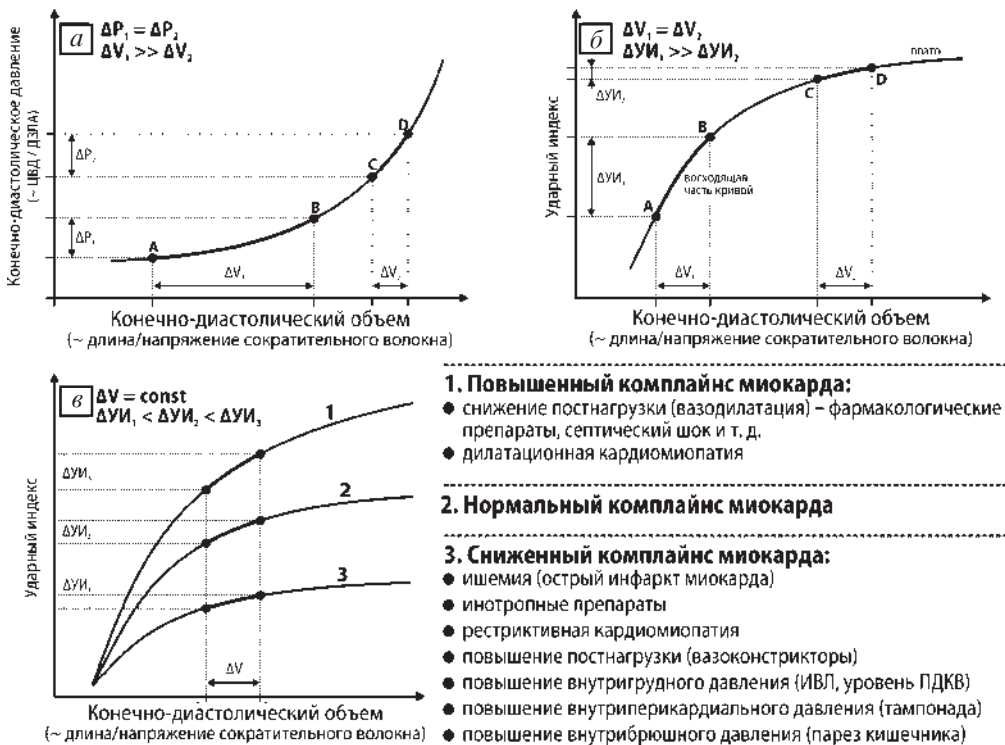


Рис. 1. Влияние комплаинса миокарда на форму кривой «давление — объем» и реакцию ударного индекса на инфузионную нагрузку:

*a* — кривая «P–V»: равное изменение P сопровождается различными изменениями V ( $AB > CD$ ); *б* — кривая «УИ–V»: равное  $\Delta V$  в зависимости от области кривой, на которой функционируют желудочки, будет сопровождаться различными изменениями УИ ( $AB > CD$ ); *в* — кривая «УИ–V»: в зависимости от исходного комплаинса миокарда одинаковое  $\Delta V$  ведет к различным изменениям ударного индекса; УИ — ударный индекс; P — конечно-диастолическое давление; V — конечно-диастолический объем

ности сердца может быть использовано доступное пониманию значение сердечного выброса (СВ) или ударного объема (УО), хотя точная оценка преднагрузки сопряжена с определенными трудностями. С физиологической точки зрения, истинным показателем преднагрузки является *напряжение миокарда желудочков сердца* в конце диастолы. В свою очередь, это напряжение определяется такими факторами, как длина (степень растяжения) и податливость (эластичность) сократительных волокон миокарда [4]. Так как непосредственное измерение напряжения стенки может быть затруднительным, с целью оценки преднагрузки используются «суррогатные» показатели, а именно — давления заполнения камер сердца и их объемы. Как давление, так и объемы могут косвенно указывать на степень растяжения сократительных волокон сердца; их взаимосвязь будет зависеть от комплаинса миокарда.

Кривая Франка — Старлинга может быть условно разделена на два сегмента, восходящий участок и «плато» (см. рис. 1). Увеличение преднагрузки будет сопровождаться значимым нарастанием СВ только при условии, что состояние желудочков сердца может быть спрогнозировано на восходящую часть кривой. В этом случае ситуация может быть охарактеризована как «зависимость от преднагрузки». Напротив, если функциональное состояние желудочков соответствует плоской части кривой Франка — Старлинга (плато), равнозначное нарастание преднагрузки (например, за счет введения равного количества жидкости) не будет сопровождаться значимым увеличением производительности сердца, что может быть обозначено как «независимость от преднагрузки».

В зависимости от изменений производительности сердца (СВ или УО) в ответ на увеличение притока крови вследствие дозированной инфузионной нагрузки пациент может быть отнесен к группе реагирующих (*responder*) или не реагирующих (*non-responder*) на рост преднагрузки. По ряду данных, эмпирическая инфузионная нагрузка (т. е. выполненная без прогнозирования ее возможной эффективности) сопровождается повышением СВ лишь у 50 % пациентов [5; 6]. В этом контексте нужно подчеркнуть относительность понятия «реакция СВ/УО», поскольку оно основано на формальном пороговом значении прироста и может варьировать в различных исследованиях. В большинстве исследований пациенты были причислены к группе реагирующих на инфузионную нагрузку, если их СВ (УО) повышался на величину  $\geq 10\text{--}15\%$  от исходного значения. Рассмотренные ниже динамические показатели позволяют прогнозировать ответ сердца на инфузионную нагрузку, но, что исключительно важно, не могут указывать на клиническую целесообразность ее проведения.

В зависимости от своего функционального состояния сердце может отвечать или не отвечать ростом СВ в ответ на повышение преднагрузки. Введение жидкости не всегда ведет к увеличению венозного возврата. Во-первых, при критических состояниях жидкость может быстро покидать пределы сосудистого русла и переходить в интерстиций на фоне повышенной проницаемости сосудистого русла — синдрома «капиллярной утечки». Во-вторых, введенный дополнительный объем может быть «потерян» для сердца вследствие венозного депонирования. Поэтому чувствительность к инфузионной нагрузке (*fluid responsiveness*) не может быть однозначно интерпретирована до тех пор, пока не получено формального подтверждения того, что инфузионная терапия действительно привела к увеличению преднагрузки, например, увеличение индекса глобального конечно-диастолического объема, эхокардиографической площади левого желудочка или центрального венозного давления (ЦВД) [7; 8].

При положительном прогнозе в отношении реакции СВ могут иметь значение тип, объем и скорость введения инфузионной среды. В клинических исследованиях для инфузионной нагрузки использовались значительно варьирующие объемы (от 5 до 10 мл/кг) кристаллоидных и коллоидных растворов, которые вводились за 25–30 мин (иногда в течение 5–10 мин) [7; 9].

Ряд исследований показывает, что статическая оценка таких гемодинамических параметров, как ЦВД, давление заклинивания легочной артерии, конечно-диастолические объемы желудочков сердца не позволяют приемлемо точно прогнозировать ответ сердца на рост преднагрузки (табл. 1). Возможным исключением из этого правила являются волнометрические показатели, в частности индекс глобального конечно-диастолического объема [10–12].

Функциональный подход к мониторингу может облегчить интерпретацию статических показателей, основанных как на измерениях давлений, так и объемных

**Статические показатели преднагрузки и оценка чувствительности к инфузионной нагрузке (*fluid responsiveness*) [1; 2; 10; 41; 44; 45]**

Показатель	Способ измерения	Оценка
Осмотр	Физикальная оценка признаков дегидратации*	–
<i>Давление заполнения</i>		
ЦВД (ДПП) ДЗЛА	Центральный венозный катетер	–
	Катетеризация легочной артерии	–
<i>Планиметрические параметры (эхокардиография)</i>		
КДПЛЖ	УЗИ	- / +
<i>Волюметрические параметры</i>		
КДОПЖ	ППТД	- / +
КДОЛЖ	Ангиография, УЗИ	–
ГКДО (ВГОК)	ТПТД	+ (?)

*Примечание.* \* — сухость языка, спадение вен после подъема руки выше уровня сердца, время капиллярного заполнения (> 2 с), растяжение яремных вен, наличие хрипов в легких, наличие плеврального выпота, асцита, отеков нижних конечностей, тургор кожи [10]; ЦВД — центральное венозное давление; ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии; КДПЛЖ — конечно-диастолическая площадь левого желудочка; КДОПЖ — конечно-диастолический объем правого желудочка; КДОЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка; ГКДО — глобальный конечно-диастолический объем; ВГОК — внутригрудной объем крови; ППТД — препульмональная термодилуция; ТПТД — транспульмональная термодилуция.

характеристик. Как и прочие гемодинамические параметры, функциональные показатели могут быть оценены инвазивным и неинвазивным путем. С практической точки зрения, важна возможность интерпретации динамических показателей у пациентов с исходной или восстановившейся спонтанной дыхательной активностью [2; 3].

В основе динамических измерений лежит оценка ответа сердца на циклические внутренние (вентиляция легких) или обратимые внешние (тесты) воздействия. Как принудительное дыхание на фоне вентиляции с положительным давлением, так и спонтанная дыхательная активность ведут к изменению условий пред- и постнагрузки, что обозначается как *кардиореспираторные взаимодействия* [4; 13]. Кроме того, зависимость функции сердца от преднагрузки может быть оценена при помощи тестов, обратимо изменяющих условия заполнения камер сердца, например, за счет поднятия ног пациента или кратковременного повышения давления в дыхательных путях.

### ДИНАМИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ, ПРИМЕНИМЫЕ В ОТСУТСТВИИ СПОНТАННОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

#### *Кардиореспираторные взаимодействия при искусственной вентиляции легких*

Было давно замечено, что при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с положительным давлением возникают циклические изменения артери-

альной пульсовой кривой. Подобная вариабельность является неизбежным, естественным феноменом, но ее диагностическая ценность стала объектом исследований сравнительно недавно и впервые была отражена в работах J. L. Robotham и других авторов в 70–80-х годах прошлого века [14; 15]. Оказалось, что при равных прочих условиях величина изменений АД или, иными словами, чувствительность АД к созданию положительного давления в дыхательных путях может быть связана со степенью гиповолемии.

Физиологически в основе изменения амплитуды артериальной кривой на фоне принудительной ИВЛ с положительным давлением лежат изменения УО левого желудочка. Как будет показано ниже, респираторная вариабельность высоты артериальной волны отражается, прежде всего, на величинах систолического и пульсового давлений. Периодическое изменение альвеолярного давления на фоне принудительной ИВЛ сопровождается изменениями трансмурального давления, которое представляет собой разность альвеолярного и плеврального давлений. Это давление является результирующей силой, обеспечивающей кардиореспираторные взаимодействия.

Принудительный вдох ведет к росту плеврального и трансмурального давлений, что сопровождается снижением преднагрузки и ростом постнагрузки на правый желудочек [4; 13; 16; 17] (рис. 2). Снижение преднагрузки связано с повышением плеврального давления, что препятствует притоку крови к правым отделам сердца и их заполнению. Повышение постнагрузки на правый желудочек вызвано нарастанием альвеолярного давления, что передается на сосуды малого круга кровообращения. Одновременное ограничение преднагрузки и рост постнагрузки ведут к уменьшению УО правого желудочка вплоть до окончания фазы вдоха. Снижение УО правого желудочка отражается на работе левых от-

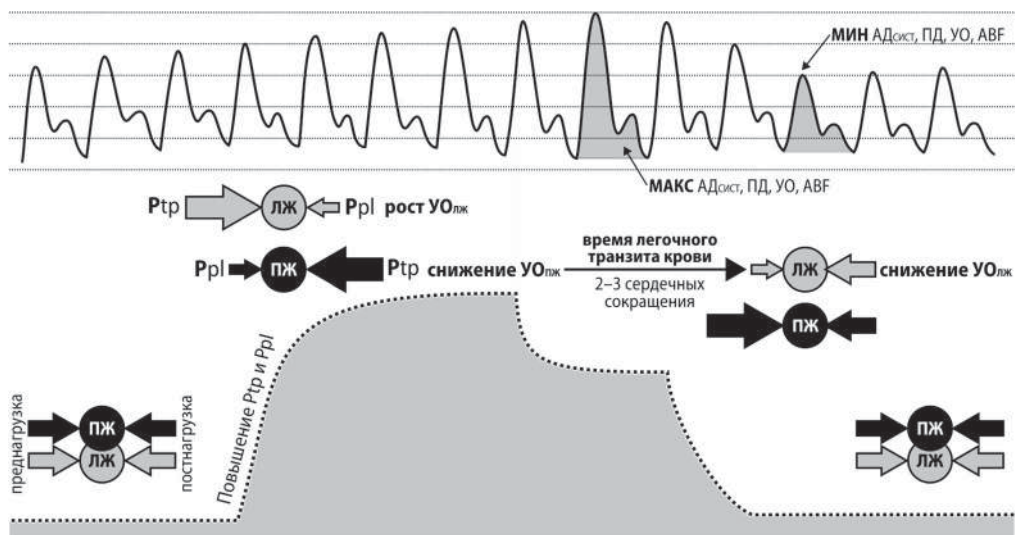


Рис. 2. Кардиореспираторные взаимодействия: влияние искусственной вентиляции с положительным давлением на сердечный выброс:  $P_{tr}$  — транспульмональное давление;  $P_{rp}$  — внутриплевральное давление; ПЖ — правый желудочек; ЛЖ — левый желудочек; АДсист — систолическое артериальное давление; ПД — пульсовое артериальное давление; УО — ударный объем; АВФ — кровоток в аорте (*aortic blood flow*)

Таблица 2  
Динамические показатели чувствительности к инфузионной нагрузке, оцениваемые инвазивным путем [1; 2; 40]

Показатель	Расчет	Порог	Комментарии
<i>Принудительная ИВЛ в отсутствие спонтанного дыхания (седация/миорелаксация)</i>			
Вариабельность АДсист (ВСД/SPV)	$\frac{\text{АДсист}[\text{вд}]}{\text{АДсист}[\text{вд}]}$	10 мм рт. ст.	Респираторные колебания могут быть заметны при визуальной оценке кривой АД. $\text{ВСД} = \Delta \text{ур} + \Delta \text{down}$
<i>Delta DOWN</i> ( $\Delta \text{down}$ )	$\frac{\text{АДсист}[\text{апноэ}]}{\text{АДсист}[\text{вд}]}$	5 мм рт. ст.	Нижний градиент АДсист — разность между АДсист во время апноэ (референтное значение) и при выдохе (мин. телеэкспираторное значение) <sup>а</sup>
<i>Delta UP</i> ( $\Delta \text{ур}$ )	$\frac{\text{АДсист}[\text{вд}]}{\text{АДсист}[\text{апноэ}]}$	обычно < 5 мм рт. ст.	Верхний градиент АДсист — разность между АДсист во время апноэ и на высоте вдоха. Может повышаться при системической дисфункции/дилатации левого желудочка
Вариабельность пульсового давления (ВПД/PPV)	$\{(\text{ПДмакс} - \text{ПДмин}) \times 100\} / \text{ПДсред}$	12–13 %	Респираторная вариабельность ПД на протяжении одного дыхательного цикла (монитор $\text{PiCCOplus/PiCCO}_2$ )
Вариабельность ударного объема (УО/SVV)	$\{(\text{УОмакс} - \text{УОмин}) \times 100\} / \text{УОсред}$	10 %	Респираторная вариабельность УО на протяжении одного дыхательного цикла (мониторы $\text{PiCCOplus/PiCCO}_2$ , Vigileo, LiDCOplus/rapid)
Респираторный тест на вариабельность АДсист (RSVT-тест)	Графическое соотношение Рпик и АДсист	Степень наклона или динамика кривой АДсист — Рпик	Выполняется путем ступенчатого повышения давления в дыхательных путях с измерением АДсист и определением вариабельности этого показателя
<i>Спонтанное дыхание или вспомогательные режимы респираторной поддержки</i>			
$\Delta \text{ДПП}$ ( $\Delta \text{RAP}$ )	$\text{ДПП} - \text{ДПП}_{\text{вд}}$	Снижение > 1–2 мм рт. ст.	Измерение ЦВД на вдохе требует центрального венозного доступа. Желательно измерение ДЗЛА <sup>б</sup>
Амплитуда десцента у ЦВД	Пямое измерение	4 мм рт. ст.	Снижение этого элемента кривой ЦВД (ДПП) указывает на чувствительность к инфузионной нагрузке
Тест с пассивным подъемом ног (PLR-тест) <sup>в</sup>	Опускание исходно поднятого головного и подъемного конца кровати (45°)	Повышение кровотока в аорте (УО) на 10–12 %	Подъем ног может сопровождаться ростом АД, снижением его вариаций или повышением СВ при условии его непрерывного измерения

Примечание. — См. стр. 102.

делов сердца лишь спустя несколько сердечных сокращений, что обусловлено временем «легочного транзита». Таким образом, снижение преднагрузки и УО левого желудочка происходит с некоторым запозданием и обычно приходится на фазу выдоха.

Наиболее важные показатели, основанные на оценке степени кардиореспираторных взаимодействий, представлены в табл. 2.

*Вариабельность систолического артериального давления (рис. 3, а).* В процессе становления динамического мониторинга большую роль сыграло изучение колебаний (вариаций) систолического артериального давления, позже описанных как *вариабельность систолического давления (ВСД; systolic pressure variation, SPI)*. В работах А. Perel и других авторов показатель ВСД оценивался как разность между максимальным и минимальным значениями АДсист, измеренными на протяжении одного аппаратного дыхательного цикла [18; 19]. При проведении ИВЛ с положительным давлением на фоне отсутствия спонтанной дыхательной активности (миорелаксация или глубокая седация) показатель ВСД нарастал параллельно со снижением преднагрузки на сердце (например, в экспериментальной модели кровотока) [20].

Если на короткое время прекратить ИВЛ, произойдет стабилизация АДсист на определенном значении, которое может быть использовано в качестве точки отсчета для последующей оценки изменений (референтное АДсист, или АДсист [апноэ]). Предпочтительно, чтобы апноэ создавалось без дисконнекции пациента от респиратора. При возобновлении ИВЛ АДсист будет периодически изменяться относительно референтного значения. В связи с этим было предложено описывать вариабельность АДсист дискретно при помощи показателя  $\Delta\text{up}$  («разность повышения») и  $\Delta\text{down}$  («разность снижения»). Математически значение ВСД соответствует сумме  $\Delta\text{up}$  и  $\Delta\text{down}$ .

$$\text{ВСД} = \text{АДсист}[\text{макс}] - \text{АДсист}[\text{мин}] = \Delta\text{down} + \Delta\text{up},$$

где ВСД — вариабельность систолического давления, мм рт. ст.; АДсист[макс] — максимальное значение систолического артериального давления, мм рт. ст.; АДсист[мин] — минимальное значение систолического артериального давления, мм рт. ст.

Возможность произвольных вариаций АДсист, не связанных с изменениями УО, определяется влиянием дыхания на объем аорты, что особенно четко прослеживается при снижении комплайенса легких и повышении давлений в дыхатель-

---

*Примечание к табл. 2 (стр. 101).* <sup>а</sup> — значение, измеренное в конце фазы выдоха перед началом нового вдоха; <sup>б</sup> — во время спонтанного вдоха ДЗЛА должно снижаться на величину  $> 2$  мм рт. ст.; <sup>в</sup> — вероятно, может также использоваться при отсутствии спонтанной дыхательной активности; ЦВД — центральное венозное давление; СВ — сердечный выброс; АДсист[апноэ] — систолическое АД во время апноэ; АДсист[выд] — систолическое артериальное давление во время выдоха (минимальное); АДсист[вд] — систолическое артериальное давление во время вдоха (максимальное); ПДмакс — максимальное пульсовое давление; ПДмин — минимальное пульсовое давление; ПДсред — среднее пульсовое давление, рассчитанное как  $(\text{ПДмакс} + \text{ПДмин}) / 2$ ; УОмакс — максимальное значение ударного объема; УОмин — минимальное значение ударного объема; УОсред — среднее значение ударного объема, рассчитанное как  $(\text{УОмакс} + \text{УОмин}) / 2$ ; ДПП — давление в правом предсердии; ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии; Рпик — пиковое давление в дыхательных путях.



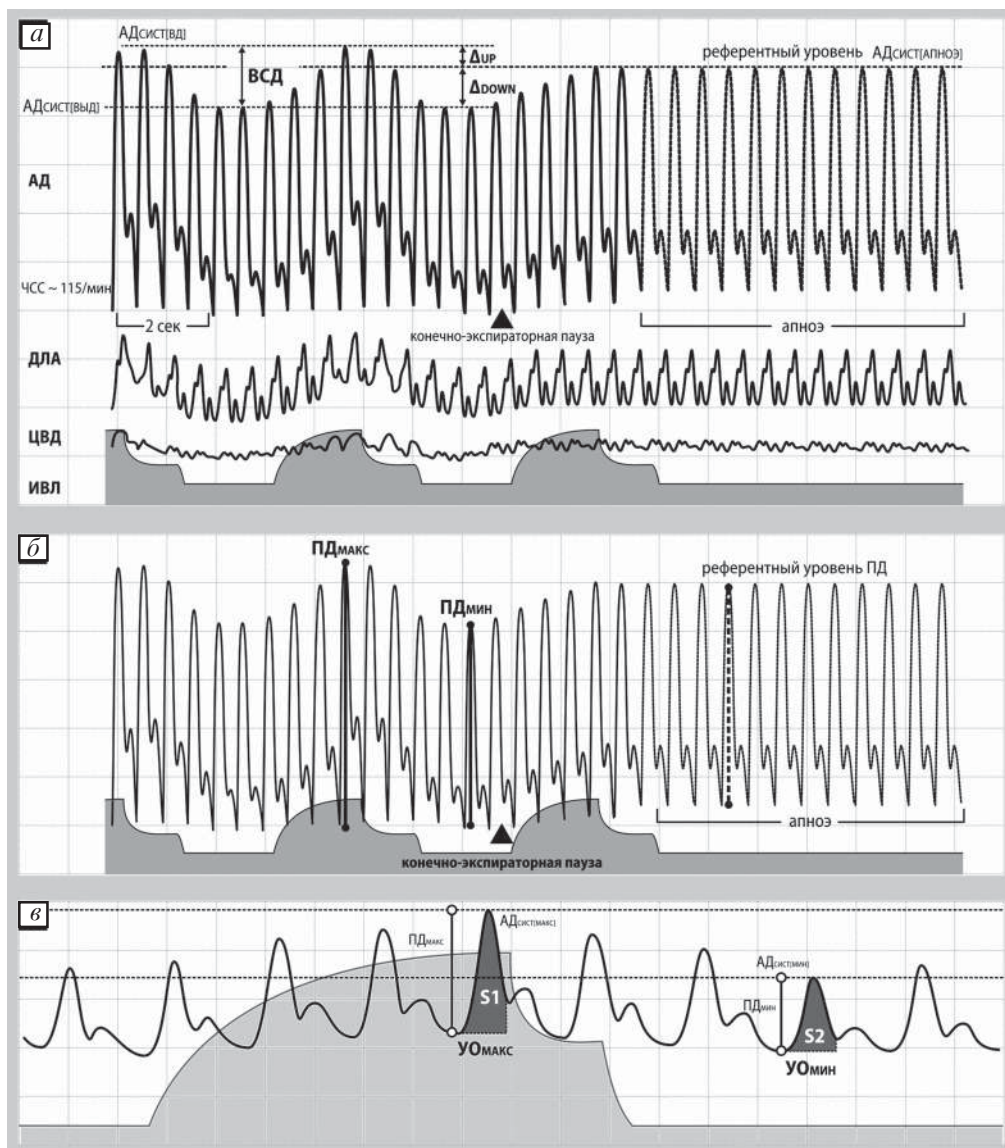


Рис. 3. Вариабельность (а) систолического артериального давления; (б) пульсового артериального давления; (в) ударного объема и их математические характеристики: АД — артериальное давление; ДЛА — давление в легочной артерии; ЦВД — центральное венозное давление; ВСД — вариабельность систолического АД; АДсист[вд] — минимальное конечно-эспираторное значение АД; АДсист[вд] — максимальное инспираторное значение АД; ПДмакс — максимальное значение пульсового давления; ПДмин — минимальное значение пульсового давления; УОмакс — максимальное значение ударного объема; УОмин — минимальное значение ударного объема; АДсист — систолическое артериальное давление

ных путях (острый респираторный дистресс синдром). Таким образом, ВСД может зависеть от установок вентилятора. Это является одним из основных недостатков такого показателя, как ВСД, что привело к его постепенному вытеснению более надежными предикторами ответа на инфузионную нагрузку — рассмотренными ниже вариабельностью пульсового давления (ВПД/PPV) и вариабельностью ударного объема (ВУО/SVV).

*Вариабельность пульсового артериального давления (рис. 3, б).* Значение пульсового давления (ПД) прямо пропорционально УО левого желудочка и обратно пропорционально комплайнсу артериального русла. Представляя собой разность систолического и диастолического АД, ПД менее чувствительно к колебаниям плеврального давления по сравнению с АДсист [21]. Вариабельность пульсового давления (ВПД; *pulse pressure variation, PPV,  $\Delta PP$ , deltaPP*) рассчитывается как разность между максимальным и минимальным значениями ПД во время одного цикла аппаратного дыхания, соотношенная к среднему значению ПД (см. рис. 3, б).

Сдвиги в плевральном давлении на фоне ИВЛ ведут к отчетливым изменениям АДсист и повышают его вариабельность. Преимущество использования ВПД вместо ВСД в качестве предиктора ответа на инфузионную нагрузку состоит в том, что при постоянном артериальном комплайнсе ПД напрямую связано с УО левого желудочка и не чувствительно к изменениям плеврального давления. Значение ВПД > 13 % позволяет разделить пациентов на группы отвечающих (повышение СВ/УО > 15 %) и не отвечающих на инфузионную терапию с чувствительностью 94 % и специфичностью 96 %. Эти показатели несколько выше, чем в случае ВСД, давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) и ЦВД [22]. В качестве пограничного (*cut-off*) значения была рекомендована величина 13 %, что обеспечивало выявление пациентов, не отвечающих на инфузионную терапию, с чувствительностью 94 % и специфичностью 96 % [1].

*Вариабельность ударного объема (рис. 3, в).* С внедрением непрерывного (автоматического) измерения СВ в ряде коммерчески доступных систем гемодинамического мониторинга, например, PiCCO<sub>2</sub> и ProAQT (Pulsion Medical Systems), VolumeView™ и Vigileo/FloTrac™ (Edwards Lifesciences) LiDCO<sub>plus</sub> и LiDCO<sub>rapid</sub> (LiDCO, Великобритания), стало реальностью непосредственное измерение респираторной вариабельности ударного объема (ВУО) [23]. Вариабельность ударного объема (*stroke volume variation, SVV*) рассчитывается как разность между максимальным и минимальным значениями УО на протяжении одного дыхательного цикла или фиксированного интервала времени (например, 30 с в случае монитора PiCCO), деленную на среднее значение УО.

В ряде исследований было продемонстрировано, что ВУО является чувствительным показателем ответа на инфузионную терапию в ходе анестезии и коррелирует с изменениями СВ после объемной нагрузки [1; 11; 23]. Значение ВУО > 9,5–11,5 % с приемлемой чувствительностью и высокой специфичностью позволяет прогнозировать повышение СВ в ответ на нагрузку жидкостью [1].

Ряд авторов указывают на ограничения и возможное снижение информативности ВУО и ВПД и в других клинических ситуациях, рассмотренных ниже.

*Индекс динамической артериальной эластичности ( $Ea_{dyn}$ ).* В исследовании М. I. Monge Garcia et al. [24] был предложен новый индекс, позволяющий прогнозировать ответ на инфузионную нагрузку у пациентов с гипотензией, находящихся на ИВЛ, — индекс динамической артериальной эластичности ( $Ea_{dyn}$ ), рассчитываемый как соотношение ВПД/ВУО. Для оценки гемодинамического ответа использовалось не нарастание СВ, а значение АДсред (на 15 % и более), что может иметь большое практическое значение. Среди прочих предикторов отве-

та на инфузионную нагрузку, только  $Ea_{\text{dyn}}$  обладал прогностической способностью в отношении нарастания АД<sub>сред</sub>. Значение  $Ea_{\text{dyn}}$  более 0,89 предсказывало ответ на инфузионную нагрузку с высокой чувствительностью и специфичностью (94 и 100 % соответственно). Столь оптимистичные результаты заставляют задуматься о необходимости дальнейшего активного исследования соотношения ВПД/ВУО в условиях, когда прямое или непрерывное измерение СВ невозможно. Ценность этого показателя подтверждена и другими исследователями [25].

*Респираторный тест на систолическую вариабельность (RSVT).* Изменения АД при аппаратном вдохе зависят не только от чувствительности к инфузионной нагрузке, но и от величины дыхательного объема. Очевидно, что чем выше внутригрудное давление, тем в большей степени будет снижаться венозный возврат. С учетом этого факта и прочих ограничений функциональных гемодинамических показателей был разработан *респираторный тест на систолическую вариабельность (respiratory systolic variation test, RSVT)* [26; 27]. Проведение RSVT основано на ступенчатом повышении давления в дыхательных путях (например, 5, 10, 15 и 20 см  $H_2O$  при ПДКВ 0 см  $H_2O$ ). Дискретное повышение плеврального давления сопровождается ограничением венозного возврата и, следовательно, снижением УО левого желудочка и АД<sub>сис</sub>. Графическое представление минимальных значений АД<sub>сис</sub> против соответствующих значений давления в дыхательных путях образует линию, отражающую ответ на инфузионную нагрузку (RSVT-кривая).

В клинических условиях показано, что наклон (крутизна) RSVT-кривой снижается после инфузионной нагрузки, а также коррелирует с конечно-диастолической площадью левого желудочка и изменениями УО.

*Прочие показатели.* Существует ряд предикторов ответа на инфузионную нагрузку, оцениваемых неинвазивным путем, из них на сегодняшний день наиболее широко распространен индекс вариабельности платизмографического сигнала —  $\Delta\text{POP}$ , основанный на оценке респираторных вариаций амплитуды  $\text{SpO}_2$  (табл. 3).

#### **Функциональные тесты, используемые при наличии спонтанной дыхательной активности**

У ряда пациентов отделений интенсивной терапии, получающих респираторную поддержку, целесообразно раннее восстановление самостоятельного дыхания, что может улучшать газообмен, ателектазирование в зависимых зонах и снижает риск полинейромиопатии критических состояний. К сожалению, восстановление спонтанной дыхательной активности ведет к снижению информативности таких предикторов ответа на инфузионную нагрузку, как ВПД и ВУО, и особенно ВСД [1; 2; 40]. Существуют сведения, что на фоне спонтанного дыхания ВУО могут сохранять достаточную прогностическую способность при значениях выше 17 % [28]. Ниже представлены несколько приемов, которые могут оказаться полезными в определении чувствительности к преднагрузке у пациентов с частично или полностью восстановившимся спонтанным дыханием.

*Тест с пассивным подъемом ног пациента.* Для исследования реакции кровообращения на транзитное увеличение преднагрузки можно использовать и собственный объем крови пациента («аутотрансфузия»). Венозный возврат может быть увеличен путем пассивного подъема ног под стандартизованным углом 45° (*passive leg raising*, PLR-тест, или тест Teboul) на 30–90 с после опускания головного конца кровати, исходно поднятого на 45° [29; 30]. Согласно данным X. Monnet et al., повышение кровотока в аорте (по данным ультразвукового исследования) вследствие подъема ног пациента > 10–12 % от исходного значения

**Некоторые показатели чувствительности к инфузионной нагрузке,  
оцениваемые неинвазивным путем [1; 2]**

Показатель	Сокр.	Метод измерения и комментарии
Вариабельность пиковой скорости кровотока в аорте	$\Delta V_{peak}$	Чреспищеводная эхокардиография. Вариабельность связана с дыхательным циклом (принудительная ИВЛ)
Вариабельность пиковой скорости кровотока в аорте или вариабельность аортального кровотока	$\Delta V_{peak}$ , $\Delta ABF$	Чреспищеводная доплероскопия. Вариабельность связана с дыхательным циклом (принудительная ИВЛ)
Вариабельность длительности фазы изоволюмического сокращения	$\Delta PEP$	Плетизмография и ЭКГ. Расстояние от R зубца на ЭКГ до начала плетизмографической волны
Респираторная вариабельность амплитуды пульсоксиметрической волны ( $SpO_2$ )	$\Delta POP$	Система PVI (Masimo Corp., Ирвин, США) обеспечивает непрерывный мониторинг этого показателя
Индекс растяжимости нижней полой вены	dIVC	Чреспищеводная эхокардиография или абдоминальное УЗИ. Диаметр нижней полой вены увеличивается во время спонтанного вдоха. Пограничное значение — 18 %
Индекс спадения верхней полой вены	SVC-CI, cSVC	Чреспищеводная эхокардиография. Диаметр верхней полой вены уменьшается во время спонтанного вдоха. Пограничное значение — 36 %
Вариабельность аортального кровотока при пассивном подъеме ног (PLR-тест, или тест <i>Teboul</i> )*	PLR- $\Delta ABF$	Разность между значениями скорости кровотока в аорте после и до подъема ног пациента. Неинвазивный аналог теста с подъемом ног

*Примечание.* \* — оригинальный вариант теста с подъемом ног.

позволяет говорить о чувствительности левого желудочка к росту преднагрузки. Тест с подъемом ног информативен как на фоне спонтанного дыхания, так и при его отсутствии и не теряет значимости при нарушениях ритма сердца [31; 32]. Кроме того, проведение инотропной и/или вазопрессорной поддержки не ограничивает чувствительность этого приема [33]. В клинических условиях результаты PLR-теста могут быть оценены по перечисленным ниже показателям, включая пульсовое АД, непрерывное измерение СВ и оценку скорости кровотока в аорте (в том числе с помощью неинвазивных методов).

Относительно недавно было предложено сочетание теста с подъемом ног и одновременной оценки парциального давления  $CO_2$  в конце выдоха посредством капнографии [34; 35]. Транзиторное увеличение  $EtCO_2$  более чем на 5 % обладало чувствительностью 71 % при стопроцентной специфичности и по предсказательной способности не отличалось от собственно значения СВ! Таким обра-

зом, тест с подъемом ног может быть выполнен полностью неинвазивно, что делает его еще привлекательнее.

*Тест с повышением ПДКВ.* Хорошо известно, что повышение ПДКВ вызывает ограничение венозного возврата и может усугубить гемодинамические изменения у пациентов, находящихся в состоянии гиповолемии.

В недавнем исследовании E. Wilkman et al. [36], включившем 20 пациентов с септическим шоком, находящихся на ИВЛ, в том числе с сохраненным спонтанным дыханием, показали, что снижение АД<sub>сред</sub> на 8–10 % и более от исходного значения вследствие повышения ПДКВ с 10 до 20 см вод. ст. на 60–120 с позволяет прогнозировать ответ на инфузионную нагрузку ( $p = 0,003$ , отрицательная прогностическая ценность 100 %, площадь под ROC-кривой 0,91). Интересно, что систолическое и пульсовое АД по информативности уступали в этом несложном тесте АД<sub>сред</sub>.

Привлекательность этого теста состоит именно в простоте выполнения и использовании в качестве критерия ответа изменение общепринятого показателя — среднего АД, но, вместе с тем, он требует дальнейшего изучения.

### **Пробы с инфузионной нагрузкой**

*Стандартный тест с инфузионной нагрузкой.* Логичным и достоверным способом проверить, отвечает ли пациент на инфузионную нагрузку, является введение ограниченного объема, как правило, 300–500 мл жидкости (5–10 мл/кг, при этом, вероятно, более целесообразно рассчитывать этот объем на предсказанную массу тела) за 10–30 мин [7]. Увы, даже столь небольшой объем жидкости, приводя к нарастанию СВ на пороговые 10–15 %, может усилить отек легких и прочих тканей, быстро покидая пределы сосудистого русла.

Проба с инфузионной нагрузкой (*fluid challenge*) по праву считается «золотым стандартом» оценки чувствительности к объемной нагрузке. Однако в сравнении с истинными функциональными тестами главным недостатком этого приема является его необратимость. Тем не менее, введение небольшого «пробного» объема жидкости едва ли будет сопровождаться опасными побочными эффектами даже при отсутствии ответа СВ. Тест считается положительным, если повышение ЦВД на 2 мм рт. ст. (ДЗЛА на 3 мм рт. ст.) и более сопровождается приростом СВ на более чем 0,25–0,30 л/мин [37; 38]. Однако и менее выраженное повышение ЦВД может сопровождаться увеличением СВ. В более простом исполнении тест с нагрузкой жидкостью может оцениваться по таким суррогатным предикторам СВ, как пульсовое АД или сатурация венозной крови.

По мнению S. Magder et al., при проведении теста не так важен тип раствора (кристаллоид или коллоид), как максимально быстрое, струйное его введение [38]. При отсутствии доступа к центральному венозному руслу проведение теста может быть затруднено. Чем быстрее поступает объем, тем меньше он должен быть, при необходимости инфузия может проводиться под дополнительным давлением. Измерение СВ целесообразно выполнять после повышения ЦВД на 2 мм рт. ст. и более [37; 38].

*Мини-тест с инфузионной нагрузкой.* В исследовании L. Muller et al. [39] введение всего 100 мл жидкости (около 1,5 мл/кг массы тела) под контролем нарастания скорости кровотока в аорте на 10 % и более показали, что данный тест обладает приемлемой чувствительностью (95 %) и специфичностью (78 %). Главное преимущество этого теста заключается во введении меньшего объема жидкости, что снижает риск гипергидратации отека тканей и легких и уменьшения доставки кислорода, наблюдающегося у «нереспондеров» после стандартного теста с нагрузкой жидкостью.

Мини-тест можно повторять несколько раз в день, без страха гипергидратации больного при наличии адекватных, высокоточных (!) методов оценки реакции СВ или пульсового давления. Вместе с тем, такой небольшой болюс, скорее всего, вызовет незначительные изменения СВ. Таким образом, для оценки его эффекта, вероятно, более целесообразно использовать более точные и непрерывные инвазивные методы оценки СВ, возможно, стоит также оценить реакцию ВПД и ВУО. Остается спорным, могут ли неинвазивные, *a priori* менее точные методы измерения СВ оценить незначительный его прирост [40; 41].

*Оценка ответа на инфузионную нагрузку.* Динамические предикторы ответа на инфузионную нагрузку — ВУО, ВПД, ВСД и  $E_{a_{dyn}}$  не требуют какой-либо оценки ответа перед принятием решения о целесообразности инфузионной терапии. При учете возможных факторов, которые могут снижать их прогностическую ценность, решение о проведении инфузионной нагрузки может выполняться исключительно на основании превышения рекомендуемых пороговых значений (например, для ВПД > 13 %). Важно отметить, что ВПД и ВУО, которые измеряют многие современные мониторы, доступные в отделениях интенсивной терапии (включая таких крупных производителей, как Pulsion Medical Systems, Nihon Kohden, Edwards LifeSciences и Phillips).

При выполнении теста с подъемом ног или RSVT-теста необходимо располагать возможностью прямого непрерывного измерения СВ или скорости кровотока в аорте. К сожалению, эти методы не всегда доступны в широкой клинической практике. В связи с этим часто вместо значения СВ используются его сурrogаты — пульсовое, систолическое и среднее АД. По данным X. Monnet et al. [42], для оценки изменений СВ, вызванных инфузионной нагрузкой, могут быть использованы пульсовое и систолическое АД, несмотря на значительное количество ложнонегативных случаев. Таким образом, при отсутствии возможности непрерывного или периодического мониторинга СВ в клинических условиях для оценки эффекта от PLR-теста или мини-теста с нагрузкой жидкостью практическому врачу может рекомендоваться оценка изменений пульсового давления.

### Ограничения динамических показателей венозного возврата

Большинство исследований отличаются гетерогенностью характеристик больных и индивидуальными особенностями выполнения тестов (длительность введения, тип и объем раствора, а также целевое значение прироста СВ, варьирующее от 5 до 15 %). Таким образом, для изучения статических и динамических маркеров преднагрузки и чувствительности к инфузионной нагрузке необходимы дальнейшие клинические исследования.

Главное ограничение функциональных параметров гемодинамики, таких как ВСД, ВПД и ВУО, состоит в том, что их применение *ограничено условиями принудительной ИВЛ*. У пациентов, которые дышат спонтанно или находятся на вспомогательных режимах респираторной поддержки, количественная оценка респираторных колебаний АД и УО может быть неточной или трудной для интерпретации. Включение спонтанного дыхания ведет к ложному нарастанию ВПД и ВУО [41].

Крайне значимым ограничением прогностической значимости ВПД, ВУО и ВСД у пациентов отделений интенсивной терапии является наличие *аритмии*. Считается, что эти показатели могут утрачивать свою значимость на фоне такого частого нарушения ритма, как мерцательная аритмия [1; 2].

Отсутствие стандартизированной величины дыхательного объема и частоты дыхания затрудняет интерпретацию имеющихся исследований. В настоящее время для оценки представленных выше функциональных показателей рекомендуется использовать стандартизованное значение дыхательного объема  $\geq 8$  мл/кг при частоте дыхания  $< 40$ /мин [2; 39]. Ложное усиление респираторной variability может наблюдаться на фоне гиперинфляции при обострении хронической обструктивной болезни легких, снижении комплайнса грудной клетки, положении на животе, правожелудочковой недостаточности и, вероятно, в условиях стернотомии [2; 40; 41].

Ложная независимость от преднагрузки может быть искусственно смоделирована за счет назначения вазопрессоров, снижающих комплайнс сосудистого русла, при этом показатели ВСД, ВПД и ВУО могут утрачивать свою информативность [23; 42; 43].

До сих пор неясно, какой из показателей — ВСД, ВПД или ВУО — обладает наибольшей специфичностью и чувствительностью в прогнозировании реакции СВ на инфузионную нагрузку. По мнению экспертов в этой области, показатель ВПД может обладать некоторыми преимуществами перед ВСД и ВУО [41; 43]. На фоне кровопотери в экспериментальных условиях прирост ВПД, ВУО и ВСД составил соответственно 400, 200 и 120 %, что может указывать на наиболее высокую чувствительность первого показателя [43]. Недавно было показано, что в интервале значений от 9 до 13 % («серая зона») показатель ВПД имеет низкую ценность и не может быть использован для принятия клинических решений [6]. Весьма вероятно, что подобный «интервал низкой информативности» существует и для других показателей инфузионной нагрузки.

Точность тестов, направленных на выявление чувствительности к инфузионной нагрузке, может значительно снижаться при нарушении оттока из правого желудочка, в частности, при выраженной гиперинфляции легких или тромбоэмболии легочной артерии. Кроме того, интерпретация ответа на инфузионную нагрузку может быть затруднена при повышенной венозной емкости и сосудистой проницаемости. В этих условиях даже достаточно быстрое введение жидкости сопровождается увеличением объема внутрисосудистого сектора (венозное депонирование) и интерстициального пространства («капиллярная утечка»). В условиях выраженной «капиллярной утечки» достижение желаемого уровня венозного возврата и сердечного выброса может быть непростой задачей. В этом контексте большой интерес представляет одновременная оценка «центральных объемов крови» и сосудистой проницаемости, в частности индекса конечно-диастолического объема и внесосудистой воды легких.

Подводя итог вышесказанному, следует четко осознавать, что представленные показатели и тесты позволяют лишь с определенной степенью точности прогнозировать реакцию СВ на рост венозного возврата, вызванного инфузионной терапией. Нам неизвестно, насколько продолжительным будет повышение СВ и будет ли оно сопровождаться увеличением доставки кислорода. Не менее важной задачей является обоснование того, что пациент действительно нуждается в повышении СВ, поскольку любые попытки «супероптимизации» этого показателя могут быть вредны. Разрешение этого вопроса требует комплексной оценки адекватности тканевого кровотока, а также потребления кислорода и нутриентов клетками. Этот подход реализуется в рамках так называемого метаболического мониторинга, одни из ключевых компонентов которого — мониторинг венозной сатурации и оценка концентрации лактата [5; 7].

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Cavallaro F.* Functional hemodynamic monitoring and dynamic indices of fluid responsiveness / F. Cavallaro, C. Sandroni, M. Antonelli // *Minerva Anesthesiol.* – 2008. – Vol. 74. – P. 123–135.
2. *Monnet X.* Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances / X. Monnet, J. L. Teboul // *Crit. Care.* – 2013. – Vol. 17. – P. 217.
3. *Fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: a review of indexes used in intensive care* / A. Coudray, J. A. Romand, M. Treggiari, K. Bendjelid // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 33. – P. 2757–2762.
4. *Pinsky M. R.* Heart lung interactions during mechanical ventilation / M. R. Pinsky // *Curr Opin Crit. Care.* – 2012. – Vol. 18. – P. 256–260.
5. *Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders* / X. Monnet, F. Julien, N. Ait-Hamou [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41. – P. 1412–1420.
6. *Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a “gray zone” approach* / M. Cannesson, Y. Le Manach, C. K. Hofer [et al.] // *Anesthesiology.* – 2011. – Vol. 115. – P. 231–241.
7. *Vincent J.-L.* Fluid challenge revisited / J.-L. Vincent, M. H. Weil // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 1333–1337.
8. *Central venous pressure measurements improve the accuracy of leg raising-induced change in pulse pressure to predict fluid responsiveness* / K. Lakhali, S. Ehrmann, I. Runge [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2010. – Vol. 36. – P. 940–948.
9. *Michard F.* Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence / F. Michard, J. L. Teboul // *Chest.* – 2002. – Vol. 121. – P. 2000–2008.
10. *Prediction of fluid responsiveness in patients admitted to the medical intensive care unit* / B. Saugel, S. V. Kirsche, A. Hapfelmeier [et al.] // *J. Crit. Care.* – 2013. – Vol. 28. – P. 537.e1–9.
11. *Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature* / P. E. Marik, R. Cavallazzi, T. Vasu, A. Hirani // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37. – P. 2642–2647.
12. *Cardiac filling volumes versus pressures for predicting fluid responsiveness after cardiovascular surgery: the role of systolic cardiac function* / R. J. Trof, I. Danad, M. W. Reilingh [et al.] // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15. – P. R73.
13. *Broccard A. F.* Cardiopulmonary interactions and volume status assessment / A. F. Broccard // *J. Clin. Monit Comput.* – 2012. – Vol. 26. – P. 383–391.
14. *A re-evaluation of the hemodynamic consequences of intermittent positive pressure ventilation* / J. L. Robotham, D. Cherry, W. Mitzner [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1983. – Vol. 11. – P. 783–793.
15. *Robotham J. L.* Effects of positive and negative pressure ventilation on cardiac performance / J. L. Robotham, S. M. Scharf // *Clin. Chest. Med.* – 1983. – Vol. 4. – P. 161–187.
16. *Re-evaluation of hemodynamic consequences of positive pressure ventilation: emphasis on cyclic right ventricular afterloading by mechanical lung inflation* / F. Jardin, G. Delorme, A. Hardy [et al.] // *Anesthesiology.* – 1990. – Vol. 72. – P. 966–970.
17. *Hemodynamic effects of positive-pressure inflation* / S. M. Scharf, R. Brown, N. Saunders, L. H. Green // *J. Appl. Physiol.* – 1980. – Vol. 49. – P. 124–131.
18. *Perel A.* Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage / A. Perel, R. Pizov, S. Coté // *Anesthesiology.* – 1987. – Vol. 67. – P. 498–502.
19. *Systolic pressure variation predicts the response to acute blood loss* / E. Ornstein, L. A. Eidelman, B. Drenger [et al.] // *J. Clin. Anesth.* – 1998. – Vol. 10. – P. 137–140.



20. *Left ventricular preload and function during graded haemorrhage and retransfusion in pigs: analysis of arterial pressure waveform and correlation with echocardiography* / S. Preisman, E. DiSegni, Z. Vered, A. Perel // *Br. J. Anaesth.* – 2002. – Vol. 88. – P. 716–718.

21. *Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators* / S. Preisman, S. Kogan, H. Berkenstadt, A. Perel // *Br. J. Anaesth.* – 2005. – Vol. 95. – P. 746–755.

22. *Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure* / F. Michard, S. Boussat, D. Chemla [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 162. – P. 134–138.

23. *Zhang Z. Accuracy of stroke volume variation in predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis* / Z. Zhang, B. Lu, X. Sheng, N. Jin // *J. Anesth.* – 2011. – Vol. 25. – P. 904–916.

24. *Monge Garcia M. I. Dynamic arterial elastance to predict arterial pressure response to volume loading in preload-dependent patients* / M. I. Monge Garcia, A. Gil Cano, M. Gracia Romero // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15. – P. R15.

25. *Value of dynamic arterial elastance in the prediction of arterial pressure response to volume loading in shock patients* / M. L. Gong, D. W. Liu, X. T. Wang, X. K. Chen // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2013. – Vol. 93. – P. 1305–1308.

26. *Assessing fluid-responsiveness by a standardized ventilatory maneuver: the respiratory systolic variation test* / A. Perel, L. Minkovich, S. Preisman [et al.] // *Anesth Analg.* – 2005. – Vol. 100. – P. 942–945.

27. *Comparison of an automated respiratory systolic variation test with dynamic preload indicators to predict fluid responsiveness after major surgery* / C. J. Trepte, V. Eichhorn, S. A. Haas [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2013. – Vol. 111. – P. 736–742.

28. *Applying dynamic parameters to predict hemodynamic response to volume expansion in spontaneously breathing patients with septic shock* / M. J. Lanspa, C. K. Grissom, E. L. Hirshberg [et al.] // *Shock.* – 2013. – Vol. 39. – P. 155–160.

29. *Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill* / X. Monnet, M. Rienzo, D. Osman [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 1402–1407.

30. *Teboul J.-L. What is the best way to assess fluid responsiveness in a spontaneously breathing patient?* / J.-L. Teboul // *Hemodynamic monitoring in shock and implications for management : 8th International Consensus Conference. Paris, France. April 27–28, 2006.* – Paris, 2006. – P. 1–12.

31. *Changes in aortic blood flow induced by passive leg raising predict fluid responsiveness in critically ill patients* / A. Lafanechère, F. Pène, C. Goulenok [et al.] // *Crit. Care.* – 2006. – Vol. 10. – P. R132.

32. *Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients* / T. Boulain, J. M. Achard, J.-L. Teboul [et al.] // *Chest.* – 2002. – Vol. 121. – P. 1245–1252.

33. *De Backer D. Can passive leg raising be used to guide fluid administration?* / D. De Backer // *Crit. Care.* – 2006. – Vol. 10. – P. 170.

34. *Non-invasive assessment of fluid responsiveness by changes in partial end-tidal CO<sub>2</sub> pressure during a passive leg raising maneuver* / M. I. Monge Garcia, A. Gil Cano, M. Gracia Romero [et al.] // *Ann. Intensive Care.* – 2012. – Vol. 2. – P. 9.

35. *End-tidal carbon dioxide is better than arterial pressure for predicting volume responsiveness by the passive leg raising test* / X. Monnet, A. Bataille, E. Magalhaes [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2013. – Vol. 39. – P. 93–100.

36. *Fluid responsiveness predicted by elevation of PEEP in patients with septic shock* / E. Wilkman, A. Kuitunen, V. Pettilä, M. Varpula // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2014. – Vol. 58. – P. 27–35.

37. *Weil M. H.* New concepts in the diagnosis and fluid treatment of circulatory shock / M. H. Weil, R. J. Henning // *Anesth. Analg.* – 1979. – Vol. 58. – P. 124–132.
38. *Magder S. A.* Respiratory variations in right atrial pressure predict the response to fluid challenge / S. A. Magder, G. Georgiadis, C. Tuck // *J. Crit. Care.* – 1992. – Vol. 7. – P. 76–85.
39. *An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: the mini-fluid challenge study* / L. Muller, M. Toumi, P. J. Bousquet [et al.] // *Anesthesiology.* – 2011. – Vol. 115. – P. 541–547.
40. *Perel A.* What is the best way to assess fluid responsiveness in a patient on positive pressure ventilation? / A. Perel // *Hemodynamic monitoring in shock and implications for management : 8th International Consensus Conference. Paris, France. April 27–28, 2006.* – Paris, 2006. – P. 1–10.
41. *Perel A.* Bench-to-bedside review: Functional hemodynamics during surgery — should it be used for all high-risk cases? / A. Perel, M. Habicher, M. Sander // *Crit. Care.* – 2013. – Vol. 17. – P. 203.
42. *Arterial pressure allows monitoring the changes in cardiac output induced by volume expansion but not by norepinephrine* / X. Monnet, A. Letierce, O. Hamzaoui [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 39. – P. 1394–1399.
43. *Pulse pressure and stroke volume variations during severe haemorrhage in ventilated dogs* / H. Berkenstadt, Z. Friedman, S. Preisman [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2005. – Vol. 94. – P. 721–726.
44. *Assessing fluid responses after coronary surgery: role of mathematical coupling of global end-diastolic volume to cardiac output measured by transpulmonary thermodilution* / R. M. Breukers, R. B. de Wilde, P. C. van den Berg [et al.] // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2009. – Vol. 26. – P. 954–960.
45. *Marik P. E.* Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense / P. E. Marik, R. Cavallazzi // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41. – P. 1774–1781.

Получена 4.02.2014

УДК 616.94:614.78

С. А. Шляпников, В. В. Федорова

**ДЕФИНИЦИИ СЕПСИСА — ПУТИ ДОСТИЖЕНИЯ  
КОНСЕНСУСА КЛИНИЦИСТОВ И МОРФОЛОГОВ**

*Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи  
им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Российская Федерация,  
Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация*

УДК 616.94:614.78

С. А. Шляпников, В. В. Федорова

**ДЕФИНИЦИИ СЕПСИСА — ПУТИ ДОСТИЖЕНИЯ КОНСЕНСУСА  
КЛИНИЦИСТОВ И МОРФОЛОГОВ**

Сепсис является основной причиной летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии. Одним из нерешенных вопросов проблемы сепсиса на сегодняшний день остается верификация диагноза сепсиса при патологоанатомическом вскрытии. По нашим данным, более чем в половине процентов случаев сепсиса, диагностированного на основании международных клинических критериев, диагноз не был установлен при аутопсии. Предположительно, этот показатель в среднем по Российской Федерации значительно выше. Диагноз сепсиса, не установленного при патологоанатомическом вскрытии, не будет зафиксирован в статистической документации. Это делает невозможным ведение учета септических больных, разработку и внедрение эффективных методов лечения и профилактики сепсиса. В статье рассмотрены причины изложенной проблемы и предложены пути ее решения.

**Ключевые слова:** диагностика сепсиса, патологоанатомическое вскрытие.

UDC 616.94:614.78

S. A. Shlyapnikov, V. V. Fedorova

**SEPSIS DEFINITIONS — WAYS TO CONSENSUS OF CLINICIANS  
AND MORPHOLOGISTS**

This article is devoted to the old challenge between clinicians and morphologists — to reach common understanding in the pathogenesis of the sepsis. The latest epidemiological researches have shown that sepsis is the main reason of mortality in the general Intensive Care Unit. Today one of the unresolved issues of a problem of sepsis is a question of verification of the diagnosis of sepsis at postmortem examination, especially due to new (1991) criteria of definitions, that include: sepsis, severe sepsis and septic shock, but commonly used “septicemia” and “septicopyemia” are excluded. According to our data, in more than a half of percent of cases of the sepsis diagnosed on the basis of the ACCP/SCCM criteria,

the diagnosis wasn't established at autopsy, because typically, pathomorphologies signs of sepsis, such as septicopyemia, large spleen are absent. Allegedly, this indicator of the average across many hospitals of the Russian Federation is much higher. The diagnosis of the sepsis which hasn't been established at postmortem examination, will not be recorded in statistical documentation. In article, the reasons of the stated problem are considered and ways its solutions are proposed. It does impossible maintaining the accounting of septic patients, development and introduction of effective methods of treatment and sepsis prevention.

**Key words:** diagnosis of sepsis, postmortem examination (autopsy).

В настоящее время считается общепризнанным, что сепсис является основной причиной гибели больных в отделении реанимации и интенсивной терапии. Летальность при сепсисе сохраняется на уровне не ниже 24 %, а при септическом шоке — 35–70 % [5].

Несмотря на достигнутые успехи в решении проблемы сепсиса в последние годы, остается ряд нерешенных вопросов. Одним из них является формулирование (верификация) патологоанатомического диагноза больного с сепсисом, что особенно актуально для здравоохранения нашей страны.

Процент выполнения патологоанатомических вскрытий в странах Европы и США очень небольшой — 5 %, соответственно и частота выполнения вскрытий септических пациентов не является значимой. В зарубежных странах диагноз сепсиса устанавливается при жизни пациента на основании основных критериев клинической диагностики и классификации сепсиса, принятых Согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины (ACCP/SCCM) в 1991 г. на основе теории системной воспалительной реакции [6].

В нашей стране процент выполнения патологоанатомических вскрытий традиционно значительно выше. Патологоанатомический диагноз считается самым достоверным и окончательным, он заносится во все учетные формы, статистические отчеты и программы. Соответственно, если при вскрытии патологоанатом не подтвердит сепсис, то диагноз будет потерян для статистического учета со всеми вытекающими из этого последствиями.

В Санкт-Петербургском городском центре по лечению тяжелого сепсиса за 2011 г. по медико-экономическим стандартам по лечению сепсиса было проведено 436 пациентов, летальный исход за все время пребывания в стационаре (больные продолжали лечение в стационаре вне септического центра) зарегистрирован у 120 (27,5 %) пациентов, вскрытие проводилось в 42,5 % случаев, из которых в 58,8 % случаев было выполнено патологоанатомическое вскрытие, а в 41,2 % — судебно-медицинское вскрытие.

В 53,3 % случаев (16 пациентов) диагноз сепсиса и тяжелого сепсиса, установленные при жизни на основании клинико-лабораторных данных, не нашел никакого отражения в патологоанатомическом заключении (без учета судебно-медицинских вскрытий), несмотря на то, что наши коллеги-патологоанатомы хорошо знакомы с методическими рекомендациями по диагностике сепсиса для патологоанатомов. В других лечебных учреждениях города, и предполагаем в среднем по стране, этот показатель неподтвержденного на вскрытии сепсиса будет значительно выше.

В 2004 г. Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ) провела согласительную конференцию в Калуге с участием специалистов разных специальностей, в том числе и патологоанатомов. Результатом ра-

боты этой конференции явилось издание практического руководства по диагностике и лечению сепсиса в России. Материал, опубликованный в главе «Патологическая анатомия сепсиса», свидетельствует о том, что клиницисты и патологоанатомы трактуют основные положения проблемы сепсиса раздельно и что эти положения содержат немало противоречий [3].

В разделе «Определение терминов и понятий» рассмотрены: бактериемия, входные ворота инфекции, диссеминация, генерализация, синдром системной воспалительной реакции (ССВР), септицемия, септикопиемия, тяжелый сепсис, септический шок, септический эндокардит, септический очаг, системный инфекционный процесс, гнойно-резорбтивная лихорадка, эндотоксикоз, эндотоксемия, эндотоксинемия. В определении ССВР отмечено, что остается неясным, какую роль играет ответ макроорганизма в развитии сепсиса, а термин «тяжелый сепсис» нельзя признать удачной терминологической находкой.

В разделе «Классификация» предложены: классическая классификация (септицемия, септикопиемия, септический эндокардит), классификации форм сепсиса по остроте и длительности течения (А. К. Агеев и др., 1983 — молниеносный, острейший, острый, затяжной) и В. Л. Белянин, М. Г. Рыбакова, 2004 — острейший, острый, подострый, хронический), классификация Согласительной конференции АССР/СССМ 1991 г. (ССВР, сепсис, тяжелый сепсис, септический шок).

С точки зрения клиницистов, это является механическим смешением двух различных теорий патогенеза сепсиса: более ранней, так называемой бактериемической теории, изложенной в работах Гиппократов, Н. И. Пирогова, Л. Пастера, Г. Шотмюллера, И. В. Давыдовского и др., и более поздней, так называемой цитокиновой теории, введенной в клиническую практику в 90-х гг. XX в.

Развитие в период 70–80-х гг. наших представлений о формировании воспалительной реакции и роли в этом процессе цитокинов привело к созданию учения о цитокинах и их взаимодействиях и положило основу «цитокиновой теории» сепсиса — совершенно новому взгляду на его природу и патогенез [5].

С 1991 г., после введения в клиническую практику набора определенных терминов и понятий, ориентированных на клинические признаки, к настоящему времени сложились довольно четкие представления о патогенезе генерализованных воспалительных реакций.

Главным пусковым моментом сепсиса считаются процессы, протекающие в зоне первичного очага. Именно они определяют последующую картину развивающейся (или нет) генерализации воспалительной реакции.

Воспаление может быть определено как локализованный защитный ответ на повреждение тканей, который имеет своей главной задачей удаление повреждающего агента (микроорганизмов) и поврежденных тканей. Этот процесс характеризуется каскадной активацией систем комплемента, свертывающей и противосвертывающей, калликреин-кининовой, клеточных элементов (эндотелиоцитов, лейкоцитов, моноцитов, макрофагов, тучных клеток) и высвобождением медиаторов (гистамина, эйкозаноидов, факторов свертывания, цитокинов).

Системная воспалительная реакция (СВР), исходя из этой концепции, представляет собой патологическое явление, при котором механизмы отграничения локального воспалительного процесса, распространения микроорганизмов, продуктов их жизнедеятельности (экзотоксинов, эндотоксинов, участков клеточных структур) или медиаторов из локального очага повреждения становятся несостоятельными. Причем даже кратковременная диссеминация экзотоксинов, эндо-

токсинами или микробных тел способна запустить выброс провоспалительных цитокинов на дистанции от очага [5].

Синдром системной воспалительной реакции имеет определенный набор четких, хорошо изученных клинико-лабораторных проявлений. Однако морфологические эквиваленты этого состояния четко не определены, степень корреляции клинико-лабораторных изменений с патоморфологическими признаками изучены недостаточно [1; 2].

Не учитывается, что медиаторы воспаления и механизмы их патофизиологического воздействия не обнаруживаются при обычной световой микроскопии и тем более макроскопически. Результаты этого воздействия в виде нарушения проницаемости эндотелия, отека, полнокровия, расстройств микроциркуляции и тяжелых метаболических нарушений не воспринимаются в качестве критериев сепсиса, несмотря на то, что высокая летальность обусловлена именно этими механизмами [1; 2].

В методических рекомендациях для патологоанатомов отмечено, что системная воспалительная реакция морфологически проявляется гиперплазией костного мозга и органов иммуногенеза, увеличением количества лейкоцитов в периферической крови, поражением сосудов, межлоскульным воспалением и дистрофией паренхиматозных органов. Однако описания этих морфологических изменений недостаточно четкие, и практическому патологоанатому трудно макроскопически обосновать наличие или отсутствие ССВР [4].

Наиболее четко морфологические проявления СВР описаны при неонатальном сепсисе и включают в себя комплекс патологических процессов: пролиферацию тканевых макрофагов и лимфоцитарную реакцию стромы легких; гиперплазию синусовых макрофагов лимфатических узлов; экстремедуллярное кроветворение в печени, очаги экстремедуллярного кроветворения в других органах; интерстициальные инфильтраты из незрелых элементов миелоидного ряда в паренхиматозных органах, миелоз пульпы селезенки, лимфатических узлов, тимуса; акцидентальная инволюция вилочковой железы [4].

Полиорганная недостаточность (ПОН) — непосредственное следствие системной воспалительной реакции. В настоящее время наиболее активно разрабатывается (считается общепринятой) гипотеза о микроциркуляторных нарушениях, являющихся следствием СВР и определяющих развитие полиорганной несостоятельности.

В развитии микроциркуляторных нарушений при ССВР можно выделить десять последовательных этапов [7; 8].

1. Воздействие факторов, вызывающих воспаление. Наиболее значительным фактором, способным вызвать СВР, является тяжелая хирургическая инфекция. Механические повреждения, как и послеоперационные раны, в первом периоде не инфицированы и принципиально различаются в количестве некротизированных тканей. Микробное загрязнение раны — присутствие микроорганизмов — необходимое, но не достаточное условие развития инфекционного процесса. «Инфицированной» рана становится, когда в ней развивается инфекционный процесс со всеми признаками воспаления.

2. Активация продуктов воспаления. Первая фаза воспаления при несостоятельности ограничительных функций локального воспалительного процесса. К этому может быть отнесен синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), доказана активация элементов системы комплемента.

3. Системные результаты последствий первой фазы воспаления. Вазодилатация, вторичная по отношению к системному эффекту брадикинина, гистамина,

оксида азота и остальных медиаторов, реализуется как в венозном, так и в артериальном звеньях микроциркуляции. Это сопровождается снижением системного сосудистого сопротивления, увеличением емкости сосудистого русла.

4. Системное распределение хемоаттрактантов и провоспалительных цитокинов. Активация индукторов воспаления на системном уровне приводит к соответствующему распределению хемоаттрактантов. Активация нейтрофилов, находящихся в циркуляторном русле, приводит к активации эндотелиальных клеток, а активированные моноциты выделяют провоспалительные цитокины.

5. Генерализация краевого стояния нейтрофилов. Генерализованное распространение хемоаттрактантов приводит к активации процессов адгезии нейтрофилов к клеткам эндотелия. Этот процесс наиболее часто протекает в сосудах спланхического бассейна, основные органы-мишени для ПОН — печень, легкие, кишечник, вероятно, имеют наибольшее количество полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) с краевым стоянием.

6. Активация ПМЯЛ провоспалительными цитокинами. Активация ПМЯЛ за счет воздействия провоспалительных цитокинов, высвобождающихся из моноцитов/макрофагов, переводит процесс фагоцитоза из управляемого в неконтролируемый. Этот процесс захватывает ПМЯЛ, как находящиеся вблизи раны, так и в отдаленных участках, где они находятся в положении краевого стояния. Активизируются процессы перекисного окисления липидов и самодеструкции ПМЯЛ.

7. Повреждение и спазм микрососудов. Вышеописанный этап активации ПМЯЛ приводит к повреждению клеток эндотелия и дополнительно стимулирует развитие воспалительного каскада. Накопление тромбоксана  $A_2$  в значительных количествах сопровождается спазмом микрососудов. Спазм участков микроциркуляторного русла на фоне активации свертывающей системы и повышенной агрегации тромбоцитов приводит к формированию микротромбов.

8. Микроциркуляторный стаз. Непосредственным следствием развившихся микроциркуляторного спазма и тромбоза является остановка кровотока, иногда практически полная. При превышении необходимых границ развитие событий начинает носить патологический характер.

9. Фокальные некрозы. Прекращение доставки энергетических субстратов приводит к развитию фокальных некрозов, что, вероятно, и является основной базой органной недостаточности. Фокальные некрозы служат морфологическим субстратом полиорганной несостоятельности.

10. Формирование порочного круга. Развитие системного воспаления приводит к развитию дистантных поражений, которые сопровождаются развитием воспалительных явлений и выбросом дополнительных порций хемоаттрактантов и провоспалительных цитокинов, формируя тем самым порочный круг.

Полагаем, что в рамках «цитокиновой теории» возможно выделение варианта течения сепсиса с метастатическими очагами. Для ряда микроорганизмов, наиболее показательным среди которых является стафилококк, характерно формирование метастатических очагов. Это качество объясняется наличием у этих возбудителей протеолитических ферментов (гемолизина, лейкоцидинов, фибринолизина, гиалуронидазы, коагулазы). А для грамотрицательных микроорганизмов за счет эндотоксина — липополисахарида (компонент внешней стенки микроорганизма) — более характерен запуск ССВР с развитием полиорганной дисфункции и недостаточности и/или септического шока [1; 2].

Метастатические пиемические очаги, на основании которых российские патологоанатомы формулируют диагноз сепсиса в большинстве случаев, могут не определяться при макроскопическом исследовании. В таких случаях необходимо проведение гистологического исследования органов и тканей — типичным их признаком является очаговая, преимущественно нейтрофильная, инфильтрация вокруг скоплений микроорганизмов. При этом многие нейтрофильные гранулоциты находятся в состоянии распада и при окраске прочным зеленым не содержат катионных белков [1; 2].

При выраженном первичном и вторичном иммунодефиците — у СПИД-больных, истощенных, длительно болеющих пациентов, у онкологических больных, получающих лучевую или цитостатическую терапию, или у больных, принимающих кортикостероиды в течение длительного времени — нейтрофильная инфильтрация может отсутствовать, а в препарате можно будет наблюдать очаговые некрозы со значительным скоплением микроорганизмов. В таких случаях без целенаправленного и тщательного микроскопического исследования тканей и органов не будут диагностированы ни диссеминация возбудителей, ни сепсис [1; 2].

Ввиду того, что российские клиницисты в практической деятельности все шире применяют действующие во всем мире определения и классификацию сепсиса Согласительной конференции ACCP/SCCM (1991), полагаем, что целесообразно использовать ее и при диагностике сепсиса патоморфологам. Выше мы кратко изложили патогенетические аспекты современной теории сепсиса и предлагаем коллегам-патологоанатомам определить морфологические эквиваленты (соответствия) основным этапам (стадиям) септического процесса. Отсутствие единой принятой классификации сепсиса среди различных медицинских специалистов делает невозможным ведение регистра септических больных, разработку эффективных методов лечения и профилактики сепсиса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Гринберг Л. М.* Сепсис — теория системной воспалительной реакции: попытка клинико-морфологического консенсуса / Л. М. Гринберг, В. А. Руднов // Архив патологии. — 2007. — № 4. — С. 56–59.
2. *Хирургический сепсис: клинико-патолого-анатомические аспекты* / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд, О. Д. Мишнев, А. И. Щеголев // Архив патологии. — 2007. — № 4. — С. 59–63.
3. *Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение* : практ. руководство / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. — 2-е изд., доп. и перераб. — М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. — 352 с.
4. *Сепсис. Патологическая анатомия* : пособие для врачей / под ред. проф. Ковальского Г. Б. — СПб. : ГУЗ «ГПАБ», 2004. — Вып. 55. — 56 с. (Сер. «В библиотеку врача-патологоанатома Санкт-Петербурга»).
5. *Хирургические инфекции* : руководство / под ред. И. А. Ерюхина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпникова. — СПб. : Питер, 2003. — 864 с. — (Серия «Спутник врача»).
6. *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine* / R. C. Bone, R. A. Balk, F. B. Cerra [et al.] // Chest. — 1992, Jun. — Vol. 101 (6). — P. 1644–1655.
7. *Sepsis and multiorgan failure* / ed. by Alan M. Fein [et al.]. — Williams & Wilkins, 1997. — P. 675.
8. *Multiple organ failure: pathophysiology, prevention and therapy* / ed. by Arthur E. Baue, Eugen Faist, Donald E. Fry. — Springer, 2000. — P. 712.

Получена 4.02.2014



Z. Rybicki

## ANTIBIOTIC THERAPY IN PROBLEMS OF NOSOCOMIAL INFECTIONS

*Clinic of Anesthesiology and Intensive Care,  
The Military Institute of Medicine in Warsaw, Poland*

UDC 616-036.882-08

Z. Rybicki

### ANTIBIOTIC THERAPY IN PROBLEMS OF NOSOCOMIAL INFECTIONS

Nosocomial infections belong to the main reasons decreasing possibilities of effective treatment of many diseases all over the world. They generate huge costs for the healthcare system, and appear in all hospitals — the better hospital, the higher number and seriousness of infections. Regarding different resistance mechanisms of bacteria, synthesis of new antibiotics in pharmaceutical concerns is not sufficient.

Invasiveness of an intensive care refers mostly to the necessity of artificial respiratory route, enabling respiratory therapy, bladder catheterization, and central venous cannulation. These procedures, facing decreased capacity of an immune system, diabetes, and obesity of many patients, contribute to infections' development.

There are no hospitals avoiding nosocomial infections successfully. They rather aims at infections' percentage less than 5–7% of patients. This is the most obvious problem at intensive care units (ICU). This phenomena is well shown in the EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care) survey. 1417 intensive care units have been evaluated during one day, with more than 10 thousands of patients; 45% of patients were infected, including 47% with pneumonia.

**Key words:** antibiotic therapy, nosocomial infections, intensive care units.

УДК 616-036.882-08

З. Рыбицкий

### ПРОБЛЕМА АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Внутрибольничные инфекции относятся к основным причинам уменьшения эффективности лечения многих заболеваний во всем мире. Они являются причиной огромных расходов на систему здравоохранения и обнаруживаются во всех больницах, чем лучше больница, тем серьезнее и многочисленнее инфекции. Синтез новых антибиотиков является недостаточным для решения проблемы фармакорезистентности бактерий.

Инвазивность в отделении интенсивной терапии связывают с частым применением таких методов, как искусственная вентиляция легких, катетеризация мочевого пузыря, использование центральных венозных катетеров. Эти процедуры, вместе со снижением способности иммунной системы, диабетом и ожирением у многих пациентов, способствуют развитию инфекции. Таким образом, проблема нозокомиальных инфекций является одной из самых актуальных проблем в современной медицине.

**Ключевые слова:** антибиотикотерапия, нозокомиальные инфекции, отделение интенсивной терапии.

Nosocomial infections belong to the main reasons decreasing possibilities of effective treatment of many diseases all over the world. They generate huge costs for the healthcare system, and appear in all hospitals — the better hospital, the higher number and seriousness of infections [6].

Invasiveness of an intensive care refers mostly to the necessity of artificial respiratory route, enabling respiratory therapy, bladder catheterization, and central venous cannulation. These procedures, facing decreased capacity of an immune system, diabetes, and obesity of many patients, contribute to infections' development [4].

There are no hospitals avoiding nosocomial infections successfully. They rather aim at infections' percentage less than 5–7% of patients. This is the most obvious problem at intensive care units (ICU). This phenomena is well shown in the EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care) survey. 1417 ICUs have been evaluated during one day, with more than 10 thousands of patients. 45% of patients were infected, including 47% with pneumonia [5].

Regarding different resistance mechanisms of bacteria, synthesis of new antibiotics in pharmaceutical concerns is not sufficient. 16 antibiotics were synthesized in the years 1983–1987, while only the two of them — in the years 2008–2009 [1].

It seems that infection prophylaxis, new legal rules, modern sterilization, funds for disinfection and cleaning, and in particular personnel awareness concerning hygienic principles in everyday patients' care, can be the most effective weapon. As prosaic activity as hand washing before and after contacting a patient, and alcohol disinfection, significantly decreases number of infection and costs of treatment. It was confirmed in many research, analyzing correlation between effectiveness of prophylaxis and prevention programs, volume of antiseptics' usage, frequency of bacteriological testing, and number of infections. Many units have decreased the number of infections by 30–50%, observing the above rules.

Among antiseptics, the first place belongs to 0.5% chlorhexidine added to spirit, and as a water solution 0.12–0.2% used in everyday mouth hygiene of intubated patients, preventing pneumonia this way [7].

Particularly dangerous bacteria, namely alarm pathogens (MDR — multi-drug resistant), have numerous resistance mechanisms. Individual strains have developed the following mechanisms:

1. *Staphylococcus aureus* — methicilin-resistant (MRSA), vancomycin-intermediate (VISA), and vancomycin-resistant (VRSA).

2. *Enterococcus spp.* — vancomycin-resistant (VRE).

3. *Enterobacteriaceae* with ESBL resistance mechanism; KPC+ mechanism;  $\beta$ -lactamases AmpC type.

4. *Streptococcus pneumonia* — penicillin-resistant.

5. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* — multiresistant nonfermenting bacilli produce zinc-containing  $\beta$ -lactamase enzymes (MBL).

6. *Clostridium difficile* — the strain of 027 ribosome, particularly difficult for treatment and eradication.

7. *Candida glabrata*, *Candida krusei* fungi, fluconazole-resistant.

8. A few bacteria developed natural antibiotic resistance, of which particularly important for practice are: cephalosporin-resistant *Enterococcus*, carbapenem-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*, colistin-resistant *Proteus spp.*, aztreonam-resistant *Acinetobacter spp.*, and *Mycoplasma pneumonia* resistant on  $\beta$ -lactamase antibiotics.

Antibiotic therapy regarding pathogens' resistance is presented in the Table 1.

Colistin is the only alternative in therapy of multi-resistant Gram-negative bacteria. This antibiotic has not been used for many years, due to the possible therapy with less toxic antibiotics of better tissue penetration. Aerosol metanosulfonic colistin is recommended in pneumonia treatment as an adjuvant therapy in 40,000 u/kg bm dose every 8 hours or in monotherapy in 200,000 u/kg bm every 8 hours [2; 3].

Two new antibiotics were registered in Europe in 2012: ceftaroline (Zinforo®) from the 5th group of cephalosporins, with spectrum against *Staphylococcus* MRSA and *Enterobacteriaceae* ESBL additionally. It is registered for skin and skin structure infections and community-acquired pneumonia (activated by MRSA).

The other one is fidaxomicin (Dificlir®), against *Clostridium difficile* infections. It is more effective than vancomycin, regarding in particular frequency of infection recurrence [4].

The following antibiotics have also been introduced recently:

1. Linezolid (Zyvoxid®) — used against MRSA *Staphylococcus*, VRE *Enterococcus*, or *Streptococcus pneumoniae*.

2. Tigecycline (Tygacil®) — of a most broad-spectrum among all the antibiotics, including *Staphylococcus* (MRSA included), VRE *Enterococcus*, Gram-negative bacteria with ESBL mechanism, multi-resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Anaerobic bacteria*. However, its producer does not support its usage against pneumonia, and FDA (Food and Drug Administration) recommends tigecycline only in case of total resistance to any other antibiotic.

There are also new fluoroquinolones, like levofloxacin (Tavanic®), which advantage (vs. cyprofloxacin) is better effect in *Streptococcus pneumoniae* treatment. It is a medicine of choice in *Legionella pneumophila* infections treatment. Another one is moxifloxacin (Avelox®), which — apart from levofloxacin advantages — has also better effects in Gram-positive cocci and anaerobic bacteria, but in the latter infections it shall be associated with another antibiotic, ex. metronidazole.

#### **Fundamental rules of antibiotic therapy**

1. Antibiotic shall be administered as soon as possible, after sampling material for bacteriological culture. According to the Surviving Sepsis Campaign, the medicine shall be administered within an hour since infection is confirmed. It is of particular importance in case of meningitis.

2. Antibiotic(s) therapy shall be continued until the resistance result is available, to assure the broadest possible spectrum of activity.

3. Maximal doses of antibiotics shall be administered.

4. Therapies' duration is different. Shorter (up to 8 days) treatment, if the primary therapy was effective, is recommended in pneumonia. Infections within abdominal cavity, after surgical intervention, shall not exceed 47 days (clindamycin shall not be applied empirically regarding high-resistance of *Bacteroides fragilis*).

5. Blood infections (mostly catheter-related) require longer treatment, usually 10–14 days.

6. Fungal infections require the longest treatment: 14 days since a septic culture.

7. Mono-therapy vs. combined therapy: mono-therapy is sufficient in case of bacteria susceptible to antibiotics of good tissue penetration in most infections (excluding *Pseudomonas spp.*).

However, increasing resistance and necessity of using different qualities of antibiotics encourage in some cases to therapy based on two or even three antibiotics. General rule refers to their synergy effect, ex.  $\beta$ -lactamase antibiotics joined with aminoglycosides or fluoroquinolones. Alternative possibilities of joining antibiotics are shown in the Table 2.

8. Method of antibiotic administration can influence its concentration in blood, depending on their pharmaco-kinetic characteristics. Effects of the  $\beta$ -lactamase antibiotic group depend on whether minimal inhibitory concentration (MIC) is being kept between doses. This can be easily reached by administering antibiotic in 3 hrs infusion or permanent, 24 hrs infusion, always after administering first, introducing dose (bolus). We are most experienced in administering meropenem this way, but piperacillin

Clinical Implications of Acquired Resistance

Type of resistance	Bacteria	Clinical implications
ESBL	<i>Klebsiella pneumoniae</i> and <i>oxytoca</i> , <i>E. coli</i> , other Gram-negative less often	In major infections — carbapenems of choice; increasing resistance against penicillin with inhibitors — to be used only in urinary tract's infections, with concentration control (E-test), possible resistance against fluoroquinolones, tygeccline, aminoglycosides, cotrimoxazole; total resistance against all cephalosporines
$\beta$ -lactamases AmpC	<i>Enterobacter spp.</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>	Carbapenems of choice; resistance against cephalosporines of 1–3 generations; penicillin with inhibitor only in <i>B. fragilis</i> treatment; questionable effect of cephalosporine of 4th generation
Carbapenemases	<i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>	No treatment options aside from colistin. Tygeccline, sulbactam — <i>Acinetobacter spp.</i> only
MBL	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Ticarcillin/sulbactam, cotrimoxazole, fluoroquinolones, tygeccline
KPC	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , other <i>Enterobacteriaceae</i> and <i>Pseudomonas spp.</i> less often	Resistance against all $\beta$ -lactamase antibiotics, including these combined with $\beta$ -lactamases' inhibitor. <i>In vitro</i> sensitivity to colistine, tygeccline, less often gentamicin and amikacin (no clinical data confirming their effectiveness in therapy)
Loss of outer protein	<i>Pseudomonas spp.</i>	No treatment options aside from colistin
MBC increase against MIC	<i>Streptococcus viridans</i>	20–30% penicillin-resistant, cephalosporines of 1–2 generation of choice, cefotaxime, ceftriaxone
Staphylococcus penicillinase	<i>Staphylococcus MSSA</i>	Resistance against penicillin, ampicillin/amoxicillin, ticarcillin, piperacillin. Cloxacillin of choice, then penicillins with inhibitors, cephalosporins of 1–2 generation, ceftriaxone, cefotaxime, cefepime

Resistance against metilicin	<i>Staphylococci</i> — <i>aureus</i> , epidermidis, haemolyticus meticillin-resistant	Resistance against all $\beta$ -lactamase antibiotics except cephalosporines of 5th generation. Available treatment: vancomycin, dalfopristin, linezolid, teicoplanin (np MRCNS), quinupristin/dalfopristin, tygecycline, ceftaroline. MRCN-combined therapy: vancomycin + rifampicin + aminoglycosides (against sensitive strains)
Medium sensitivity and resistance against vancomycin	<i>Staphylococcus aureus</i> VISA, VRSA	Ceftobiprole? Ceftaroline? Linezolid. Resistance against all $\beta$ -lactamase antibiotics and vancomycin. Medium sensitivity to <i>in vitro</i> vancomycin shall be taken as a clinical resistance
Enterococcus VRE resistance	<i>Enterococcus faecium</i>	Resistance against vancomycin and VanA teicoplanin — potential therapy: linezolid, quinupristin/dalfopristin, tygecycline. Resistance against VanB Vancomycin — teicoplanin, linezolid, quinupristin/dalfopristin, tygecycline. VanC resistance — sensitivity to all the antibiotics listed above
Erythromycin-resistance due to impossible antibiotics administration or removal	<i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i>	Resistance against clarithromycin and azithromycin
Mosaic genes	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicillin of choice, if sensitivity is confirmed. Actually, treatment starts from cephalosporines of 3rd generations (ceftriaxone, cefotaxime) or levofloxacin. In pneumonia (and sensitivity confirmed) macrolide can be combined. In meningitis — cephalosporine of 3rd generation can be combined with rifampicin, decreasing production of brain toxin pneumolysin, or with vancomycin — if sensitivity to cephalosporines of that generation is not confirmed
Penicillin-resistance	<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicillin of choice (approx. 6% resistance in Poland). Other possibilities — ceftriaxone, cefotaxime
High MBC for penicillin	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus viridans</i>	Penicillin of choice (14–80% resistance, depending on geographical region, 30% in Poland). Other possibilities — ceftriaxone, cefotaxime, ceftaroline Minimal germicidal concentration for penicilline can be 10 times higher than MIC. Other possibilities — cephalosporines of 1–2 generations, ceftriaxone, cefotaxime

## Alternative Antibiotics' Combinations

Antibiotic	Combination
Clindamycin	Cephalosporines, aminoglycosides, aztreonam
Macrolides	Metronidazole, cephalosporines, colistin, rifampicin, fluoroquinolon
Typecycline	Aminoglycosides, piperacillin/tazobactam, imipenem, colistin, aminoglycosides, piperacillin/tazobactam, imipenem, cotrimoxasole
Piperacyllin/ tasobactam	Imipenem, rifampicin, colistin, cotrimoxasole
$\beta$ -lactamases	Aminoglycosides, fluoroquinolones, $\beta$ -lactamases (ampicillin + cefotaxime, piperacyllin or cepharosporines, aztrenoam, ertapenem + doripenem)
Colistin	Rifampicin, azithromycin, carbapenems, $\beta$ -lactamases inhibitors with ampicillin, ticarcillin or piperacyllin, ceftazidime, ciprofloxacin, cotrimoxasole

with tazobactam and ceftazidime were also infused this way. Administering single, large dose of  $\beta$ -lactamase antibiotic can exceed MIC value 4 or 5 times, but with no improvements in therapy.

9. The effect of aminoglycosides depend on the proportion between concentration in infection site against MIC. It shall reach 8–10, i.e. the antibiotic shall be administered in a large, single dose. It is valid also for the whole group of fluoroquinolones, to be used in maximal doses in serious infections.

Fungal infections are more lethal than bacterial ones, inter alia because of late diagnosis. In *Candida spp.* infections (abdominal and catheter-related infections), with sepsis symptoms (hypotension), echinocandins are recommended.

10. The risk of teratogen effect of antibiotics shall not be forgotten.

Relatively safe antibiotics include inhibitor-free penicillin, cephalosporin, aztreonam, and meropenem. Aminoglycosides, linezolid, imipenem, and nitrofurantoin can alternatively be used, however they pose some kind of threat. Sulfonamides, antifungal imidazole medicine, or metronidazoles shall not be administered.

Viruses, *TB mycobacteria*, and anthrax terrorist attacks make global epidemiological threat. The SARS (severe acute respiratory syndrome) epidemic in 2003 was kind of virus threat, when no treatment was effective, and only symptomatic measures were employed. Almost 8000 people fell sick in 23 countries in short time, 643 of them died.

Biological weapon is a potential threat as well. Easy to produce, cheap (in ratio to human losses on 1 square kilometer it amounts to 1 USD, while 800 USD for nuclear weapon, and 1500 USD for conventional weapon), invisible in attack, with infection symptoms difficult for diagnosis, extremely effective. Atomization of 50 kg of anthrax bacteria over 0.5 mln city results in 15 thousand of death, and 125 thousand of infected people.

It is estimated, that 1/3 of global human population is TB infected. WHO forecasts that approx. 1 bln people will be TB infected in 2020, and 150 mln will die of TB. This problem refers in 95% to poor, underdeveloped countries.

HIV infections shall not be marginalized as well.

## REFERENCES

1. *Bad bugs, no drugs: no ESKAPE!* An update from the Infectious Diseases Society of America / H. W. Boucher, G. H. Talbot, J. S. Bradley [et al.] // *Clin Infect. Dis.* – 2009. – N 48. – P. 1–12.
2. *Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins* / M. E. de Kraker, M. Wolkewitz, P. G. Davey [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2011. – N 66. – P. 398–407.
3. *Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections* / M. E. de Kraker, M. Wolkewitz, P. G. Davey, H. Grundmann // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – N 55. – P. 1598–1605.
4. *Emergence of high levels of extended-spectrum-beta-lactamase-producing gram-negative bacilli in the Asia-Pacific region: data from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program, 2007* / S. P. Hawser, S. K. Bouchillon, D. J. Hoban [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – N 53. – P. 3280–3284.
5. *Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices* / J. D. Pitout // *Drugs.* – 2010. – N 70. – P. 313–333.
6. *International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units* / J. L. Vincent, J. Rello, J. Marshall [et al.] // *JAMA.* – 2009. – N 302. – P. 2323–2329.
7. *Brussels N. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit* / N. Brusselsaers, D. Vogelaers, S. Blot // *Annals of Intensive Care.* – 2011. – N 1. – P. 47.
8. *Surveillance, control and management of infection in intensive care units in Southern Europe, Turkey and Iran — A prospective multicenter point prevalence study* / H. Erdem, A. Inan, S. Altindis [et al.] // *J. Infect.* – 2014. – N 68 (2). – P. 131–140.

*Submitted 4.02.2014*

---

## Авторам To authors

---

### ВИМОГИ ДО РУКОПИСІВ СТАТЕЙ

**Статті** публікуються українською, російською й англійською мовами. Крім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК;
- список цитованої літератури, при цьому не менше 50 % — не більш як п'ятирічної давнини;
- резюме українською, російською й англійською мовами з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, назвою установи, де виконувалася робота, 3–7 ключовими словами чи словосполученнями;
- фото першого за списком автора. Якщо в статті два автори, надсилаються дві фотокартки;
- поштову й електронну адресу, номер телефону одного з авторів, відповідального за листування, а також додаткові номери телефонів, що забезпечать оперативний зв'язок редакції з авторами.

Також указують назву установи, у якій працюють автори, місто, країну. Якщо авторів кілька і вони працюють у різних закладах, необхідно значками 1, 2, 3 персоніфікувати їх.

Для колективної статті обов'язкові підписи всіх авторів.

Авторський оригінал подається обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та на електронному носії. Електронна та друкована версії мають бути ідентичними. Друкована версія подається у двох екземплярах.

Текст набирають у редакторі Microsoft Word (будь-якої версії) гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів, переноси в словах відсутні. Усі спеціальні знаки набираються за допомогою команд «Вставка/Символ». Розмір аркушів 210 x 297 мм (формат А4), орієнтація книжкова. Інтервал між рядками — півтора, вирівнювання по лівому краю, поля з усіх боків по 20 мм.

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і бажано, щоб вони були з ним в одному файлі.

**Таблиці** слід будувати в редакторі Microsoft Word. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Ілюстративні матеріали (фотографії, рисунки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як «рис.» і нумеруються за порядком їхнього згадування в статті.

Якщо ілюстрація передрукована з конкретного джерела, необхідно робити посилання на автора ілюстрації.

**Діаграми та графіки** виконуються у форматах MS Excel чи MS Graph і роздруковуються на лазерному принтері. Для зручності верстки до них додають вихідні дані, що використовувалися для побудови, й електронний варіант.

Дозволяється використовувати як ілюстрації чорно-білі рисунки, виконані професійно вручну, їх сканують і подають у форматі EPS. При цьому надписи та позначення мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки.

**Фотографії**, ехограми подаються в оригінальному чи електронному вигляді, відскановані з роздільною здатністю не менше 300 dpi та збережені у форматах TIFF чи JPEG. Фотографії авторів мають бути максимальних розмірів і не менше ніж 3 x 4 см. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити. На зворотному боці фотокартки наклеюють ярлик із зазначенням назви статті, підпису до рисунка, верху та низу зображення.

Якщо рисунок чи таблиця з якихось причин (великий обсяг, несумісність з редактором Word) не можуть бути вставлені в текст, на полях проти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик з номером, наприклад [Табл. 1], [Рис. 2].

**Математичні формули** повинні бути ретельно вивірені. У роздрукованому примірнику необхідно відзначити: великі та малі літери (великі позначаються двома рисочками знизу, а малі — зверху).

**Структура** статті викладається за такою схемою:

- індекс УДК;
- ініціали та прізвища автора (авторів);
- назва статті;
- повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;



— аналіз останніх досліджень і публікацій, у яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;  
— виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;  
— формулювання мети статті (постановка завдання);  
— виклад основного матеріалу дослідження та перспективи подальших розробок у цьому напрямі;  
— література;  
— два резюме — російською мовою обсягом від 600 до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом від 1200 до 1800 друкованих літер (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвища автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (3–7 слів або словосполучень). Текст резюме оформлюється за такою схемою: актуальність роботи, матеріали та методи, результати, висновки.

**У журналі друкуються:**

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

**Бібліографічний опис** складають тільки за алфавітом.

Посилання на статті з журналу оформлюються так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша й остання), на яких викладено статтю.

**Усі статті**, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуванню відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За потреби стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповіді на запитання.

Коректура авторам не надсилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертаються.

Не приймаються до друку вже опубліковані статті чи надіслані в інші видання.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал. Публікація матеріалів у журналі безкоштовна.

Статті надсилати на адресу: 65082, м. Одеса, вул. Софіївська, 9, кв. 3, Щербакову С. С.

**Контактний телефон:** +38 (097) 253-42-56

**E-mail:** [aicjournal@gmail.com](mailto:aicjournal@gmail.com)

## MANUAL OF THE ARTICLE STYLE

**Papers** must be written Ukrainian, Russian or English. Together with the text of the paper, the author must provide:

— Index of the Universal Decimal Classification (UDC);

— References. At least 50% of the references should not be older than five years back;

— Abstract in Ukrainian, Russian or English should include full title of the paper, last names and initials of the authors and the name of the establishment where the work was done; 3–7 key words or phrases;

— Photograph of the author who is the first in the list. If there are two authors, the photographs of both authors should be provided;

— Complete mailing address and e-mail, telephone number (by request) of the author who is responsible for manuscript, as well additional telephone numbers to ensure the contact between the authors and the editor.

The name of institution where the author is affiliated, together with the city where it is located must be indicated. If there are more than one authors and they are affiliated in more than one institution, their names should be listed as 1, 2, 3. For the collective paper the signatures of all the authors are required. The paper must be sent to the editor with the official assignment from the institution where the paper was prepared.

The manuscript must be submitted in two forms — typewritten on paper and on the magnetic carrier. Electronic and typewritten versions must be identical.

Text must be typed in Microsoft Word (any version), “Times New Roman” fitting, 14 pc. Do not use tabulators and divisions of the words. All special marks should be inserted using “insertion/symbol” commands. Use paper sheets 210 x 297 mm (A4 format), one and a half spaced, using 20 mm margins all around.

Figures, tables, diagrams and formulas should be included in the text, preferably in one file with the text.

**Tables** should be made in Microsoft Word format. Each table must have the title and number.

Other illustrations (photographs, figures, graphs, diagrams etc.) must be marked as "Fig." and numbered in the order of their appearance in the paper.

Use MS Excel or MS Graph formats for diagrams. To facilitate the make-up, provided them together with the data used for their construction and electronic version.

The black-and-white professional manually made drawings are permitted. Scan them and provide in EPS format. In this case the legends and indications should be clear and easy to read after diminution up to the journal column size.

**Photographs** and echograms must be provided in original or electronic versions, scanned with definition of not less than 300 dpi and saved in TIFF or JPEG formats. Photographs of the authors should be of maximal sizes and not less than 3 x 4 cm. Patients' photographs must be provided either with their written permission or in such a view that the patient could not be identified. On the underside the label should be stuck on, containing the paper title, the figure inscription, indication of the picture top and bottom.

If a figure or a table cannot be inserted in the text (too great volume, incompatibility with the Word redactor), then the box with its number should be placed in margins opposite the place of the desired allocation. For example Table 1, Fig. 2.

**Mathematical formulas** should be thoroughly verified. In the typewritten example please indicate the following: capital or small letters (the capital ones should be indicated with two marks in the bottom and the small ones — on the top).

**The structure** of the main text of the paper should correspond the generally accepted structure for the scientific papers.

Thus, if the paper contains the results of experimental work, including dissertations, and is placed in the section of "Original research", it should include "Introduction", "Aim", "Materials and methods", "Results and discussions", "Conclusions". These papers must include such elements as hypothesis and its relation to the basic scientific or practical objectives; analysis of the recent publications where the solution of the problem has been initiated; the aim of the present article; description of the results with their substantiation.

**The abstract** must be structured in the same way as the paper itself, and includes the headings "Aim", "Materials and methods", "Results and discussions", "Conclusions". The abstract volume is one printed page. The abstract volume is one printed page (600–800 symbols Ukrainian&Russian, 1200–1800 symbols English).

The journal publishes:

- original researches;
- medical partitioner;
- case from practice;
- from the practice of scientific societies;
- reviews;
- materials of congresses;
- problems of medical education, training and retraining;
- anniversaries.

**References** must be numbered in alphabetical order. Reference to the article must include the initials and names of the authors, full title of the article, standard abbreviated name of the journal, date of publication, volume, issue, pages (the first and the last).

References to the monograph must include the initials and names of the authors, title of the book, place of publication, date of publication, total number of pages.

**All articles** received by the editors are reviewed and edited according to conditions of the publication in journal. The editor leaves the right to change the style of the article. The paper may be returned to the author for additional rework and answering the questions if necessary.

The proof-sheet will not be sent to the authors, all pre-publishing preparation of author's manuscript has been done by the editors. The rejected manuscripts will not be returned to the authors.

Articles, which have been already published or sent to other editions are not submitted.

The reprint of the articles is possible only with the permission of the editors. Reference of the journal is obligatory.

The articles for the publication are sent to the address: 65082, Odessa, Sofievskaya street 9, 3. Shcherbakov S. S.

Other contacts are:

**Phone:** +38 (097) 253-42-56

**E-mail:** aicjournal@gmail.com



*Founded in 2012*  
**KLINIČNA ANESTEZIOLOGIJA  
ta INTENSIVNA TERAPIJA**  
**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, Y. I. Nalapko, V. V. Suslov, Y. V. Suhin, R. O. Tkachenko, O. O. Tarabrin (*Vice-Editor-in-Chief*), S. S. Shcherbakov (*executive secretary*)

### Editorial Council

A. V. Butrov – Medical Department of the Peoples’ Friendship University of Russia (Moscow, Russia), M. A. Georgiyants – Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine), F. S. Glumcher – Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine), S. M. Gritsenko – Medical Academy of Postgraduate Education (Zaporizhzhia, Ukraine), Y. Y. Kobelyatsky – Dnipropetrovsk State Medical Academy (Dnipropetrovsk, Ukraine), K. M. Lebedinskii – Ilya I. Mechnikov North-Western State Medical University (St. Petersburg, Russia), I. V. Molchanov – Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia), Ya. M. Pidhirnyy – 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), A. A. Khizhnyak – Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine), V. I. Cherny – Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine), E. M. Schiffman – V. I. Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia), I. P. Shlapak – P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv, Ukraine), R. Greh – University College London (London, England), D. Duda – Catholic Clinic Mainz (Mainz, Germany), H. V. Llau – Catholic University of Valencia “Saint Vincent Martyr” (Valencia, Spain), J. Nadstawek – University Clinic of Bonn (Bonn, Germany), P. Pelosi – University of Insubriya (Varese, Italy), Ch. M. Samama – Paris Descartes University (Paris, France)

