

КЛІНІЧНА
АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ
та **ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ**
НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

SCIENTIFIC JOURNAL

**Clinical Anesthesiology
& Intensive Care**



№ 2 (4)
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. Георгянц — 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 Майнц (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

- Новая технология оценки фармакодинамики антиагрегантов
И. И. Тютрин, В. В. Удут, О. А. Тарабрин, Е. Ф. Малюгин
A new technology of evaluating pharmacodynamics of antiaggregants
I. I. Tyutrin, V. V. Udut, O. A. Tarabrin, Ye. F. Maluygin 4
- Терапія гострого венозного тромбозу вен нижніх кінцівок
в онкогінекології
В. Г. Дубініна, Д. Г. Гавриченко, О. В. Туренко, С. О. Тарасенко
Treatment of acute venous thrombosis of legs in oncogynecology
V. G. Dubinina, D. G. Gavrychenko, O. V. Turenko, S. O. Tarasenko 12
- Лікування хворих із гострою нирковою недостатністю
після кардіохірургічних операцій в умовах штучного
кровообігу при низькій фракції викиду лівого шлуночка
*І. М. Кузьмич, В. М. Тодуров, А. В. Костенко,
О. В. Станішевський, Ю. М. Костик, І. О. Долгова, О. М. Дружина*
Treatment of acute renal failure after cardiac surgery with cardiopulmonary
bypass in low left ventricular ejection fraction patients
*I. M. Kuzmich, V. M. Todurov, A. V. Kostenko, O. V. Stanishevskyy,
Yu. M. Kostyk, I. O. Dolgova, O. M. Druzhina* 19
- Патогенетичне обґрунтування терапії гестаційних ускладнень
*В. П. Міщенко, І. В. Руденко, М. Б. Запорожченко,
В. В. Колесникова, С. В. Андреев*
Pathogenetic substantiation of gestational complications management
*V. P. Mishchenko, I. V. Rudenko, M. B. Zaporozhchenko,
V. V. Kolesnikova, S. V. Andreev* 26



Інтенсивна терапія порушень у системі гемостазу та прогнозування ризику розвитку тромбозів вен у дітей із сепсисом <i>Я. М. Підгірний, О. В. Філик</i>	
Intensive therapy of disorders in the hemostatic system and predicting the risk of venous thrombosis in children with sepsis <i>Ya. M. Pidhirnyy, O. V. Filyk</i>	32
Досвід роботи відділення інтенсивної терапії для хворих із гнійно-септичною патологією КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова» <i>Л. О. Мальцева, М. Ф. Мосенцев, В. М. Ліснич</i>	
The experience of intensive care unit for septic patients in CE “Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital named after I. I. Mechnykov” <i>L. O. Mal'tseva, M. F. Mosentsev, V. M. Lisnycha</i>	40
Вплив тромбопрофілактики еноксапарином на маркери запалення <i>О. С. Козіна, О. М. Клигуненко</i>	
Effect of thromboprophylaxis with enoxaparin on inflammation markers <i>O. S. Kozina, O. M. Kligunenko</i>	46
Опыт диагностики и мониторинга критических нарушений гемостаза <i>В. Ф. Клименкова, М. А. Соловьев, В. А. Иванова</i>	
Experience in the diagnosis and monitoring of critical hemostatic disorders <i>V. F. Klimenkova, M. A. Solovyov, V. A. Ivanova</i>	53
Антифібринолітична терапія акушерських кровотеч, пов'язаних з передчасним відшаруванням плаценти <i>М. Ю. Голубенко, В. М. Мазур, І. А. Льошенко</i>	
Antifibrinolytic therapy in bleedings associated with placental abruption <i>M. Yu. Golubenko, V. M. Mazur, I. A. Lyoshenko</i>	60
Вихідний стан та резервні можливості системи гемостазу у хворих на міому матки <i>Г. І. Мазуренко, Ю. А. Мандрик, С. І. Бойчук, К. С. Кушнір</i>	
The initial state and reserve capabilities of the system of hemostasis in patients with uterine myoma <i>G. I. Mazurenko, Yu. A. Mandrik, S. I. Boichuk, K. S. Kushnir</i>	67
Місце спінальної анестезії у комплексі профілактичних заходів тромботичних ускладнень у пацієнток з тяжкою прееклампсією <i>К. П. Кірпишнікова, О. М. Салех, Д. В. Давидович</i>	
Place of spinal anesthesia in a complex of preventive measures for thrombotic complications in patients with severe preeclampsia <i>K. P. Kirpichnikova, O. M. Salekh, D. V. Davydovych</i>	75
Огляди Reviews	
Післяопераційна неінвазивна вентиляція легень в абдомінальній хірургії <i>Г. І. Постернак, О. М. Павлова</i>	
Postoperative non-invasive ventilation in abdominal surgery <i>G. I. Posternak, O. M. Pavlova</i>	82

Analgesia nociception index: от объективной оценки
ноцицепции к оптимизации обезболивания
Е. Д. Чумаченко

Analgesia nociception index: from objective evaluation of
nociception to analgesia improvement
E. D. Chumachenko 90

Проблеми анестезіології та інтенсивної терапії
Problems of Anesthesiology and Intensive Care

Visceral complications following cardiac surgery with cardiopulmonary
bypass: relevance, mechanisms, prognosis and management
E. V. Grigoryev, G. P. Plotnikov, D. L. Shukevich

Висцеральные осложнения после кардиохирургических
вмешательств с искусственным кровообращением:
актуальность, механизмы, прогнозы и лечение
Е. В. Григорьев, Г. П. Плотников, Д. Л. Шукевич 103

Ювілеї
Anniversaries

Вітаємо з ювілеєм
Our Greetings 113

Авторам
To authors

Правила підготовки статей до журналу
«Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія» 115

The manual of the article style
for “Clinical Anesthesiology and Intensive Care” Journal 118

*Друкуються за рішенням Вченої ради
Одеського національного медичного університету.
Протокол № 1 від 1.09.2014 р.*

Журнал «Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія» Clinical Anesthesiology and Intensive Care», № 2 (4), 2014 р.	
Адреса редакції 65082, Україна, Одеса, Валіховський пров., 2 Телефон (097) 253-42-56 E-mail aicjournal@gmail.com	Редактор випуску В. М. Попов Літературні редактори і коректори А. А. Гречанова, І. К. Каневський, Р. В. Мерешко, О. В. Сидоренко, О. В. Титова, К. М. Цвігун Художній редактор А. В. Попов Комп'ютерний дизайн, оригінал-макет В. М. Попов, А. В. Попов Поліграфічні роботи М. Р. Мерешко, Л. В. Титова
Журнал зареєстровано Державною реєстраційною службою України. Свідоцтво про реєстрацію КВ № 19036-7916Р. Підписано до друку 24.11.2014. Формат 70x100/16. Папір офсетний. Обл.-вид. арк. 13,0. Тираж 150. Зам. 1806. Видано і надруковано Одеським національним медичним університетом. 65082, Одеса, Валіховський пров., 2. Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001	

УДК 615.47:616-072.7+615.2.03

И. И. Тютрин¹, В. В. Удут², О. А. Тарабрин³, Е. Ф. Малюгин¹

НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ОЦЕНКИ ФАРМАКОДИНАМИКИ АНТИАГРЕГАНТОВ

¹ ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет,
Томск, Российская Федерация,

² ФГБУ «НИИ фармакологии им. Е. Д. Гольдберга» СО РАМН, Томск,
Российская Федерация,

³ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 615.47:616-072.7+615.2.03

И. И. Тютрин, В. В. Удут, О. А. Тарабрин, Е. Ф. Малюгин
**НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ОЦЕНКИ ФАРМАКОДИНАМИКИ
АНТИАГРЕГАНТОВ**

Актуальность. Участие тромбоцитов в гемостазе является их основной функцией, будучи «триггерами» и одновременно ключевыми участниками процесса тромбообразования.

Цель работы — изучить влияние антиагрегантов на систему регуляции агрегатного состояния цельной крови у здоровых добровольцев с использованием теста низкочастотной пьезотромбоэластографии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 30 здоровых добровольцев, средний возраст (25,0±3,1) года. Все обследуемые были разделены на три группы для оценки влияния трех антиагрегантов с различным механизмом действия.

Результаты. 1-я группа (n=10) получала блокаторы ЦОГ-1 (однократно кардиомагнил в дозе 150 мг, внутрь); 2-я группа (n=10) — блокаторы АДФ-рецепторов (Р2У12) тромбоцитов (однократно клопидогрель в дозе 150 мг, внутрь); 3-я группа (n=10) — блокатор фосфодиэстеразы (однократно пентоксифиллин в дозе 100 мг, внутрь).

Выводы. По данным «глобального» теста, на начальных этапах гемокоагуляции выраженный специфический антиагрегантный эффект блокаторов ЦОГ-1 и АДФ-рецепторов сопровождается усилением тромбиновой активности и формированием гиперкоагуляции. Блокатор фосфодиэстеразы, имея меньший антиагрегантный эффект, в меньшей степени влияет на изменение тромбиновой активности, с последующей гипокоагуляцией.

Ключевые слова: антиагреганты, низкочастотная пьезоэлектрическая тромбоэластография, фибриногенез.

A NEW TECHNOLOGY OF EVALUATING PHARMACODYNAMICS OF ANTIAGGREGANTS

Background. Participation of platelets in hemostasis is their main function, as “triggers” and at the same time the key participants in the process thrombogenesis.

Aim. Study the effect of antiplatelet agents on the system of regulation of the state of aggregation of whole blood from healthy volunteers using test low-frequency piezothromboelastography.

Materials and methods. The study included 30 healthy volunteers of an average age (25 ± 3.1) years. All the subjects were divided into three groups to evaluate the effect of three antiplatelet agents with different mechanisms of action.

Results. 1st group (n=10) was treated with COX-1 blockers (Cardiomagnil, once 150 mg, orally); the second group (n=10) received blockers ADP-receptor (P2Y₁₂) platelets (once clopidogrel 150 mg, orally); the third group (n=10) received a phosphodiesterase blocker (once pentoxiphyllin 100 mg, orally).

Conclusions. According to the “global” test in the initial stages of blood coagulation, pronounced specific antiplatelet effect of blockers of COX-1 and ADP receptor is accompanied by increased thrombin activity and the formation of a hypercoagulable. Blocker of phosphodiesterase having less antiplatelet effect is lesser influence on change in activity of thrombin, followed with anticoagulation.

Key words: antiaggregants, low-frequency piezothromboelastography, fibrinogenesis.

Введение

Участие тромбоцитов в гемостазе является их основной функцией. Будучи «триггерами» и одновременно ключевыми участниками процесса тромбообразования, обладая адгезивно-секреторно-агрегационной, коагуляционной, ретрактивной и фибринолитической активностью, тромбоциты оказывают существенное влияние на процесс образования поперечно сшитого фибрина на всех этапах его формирования (инициации/амплификации, пропации, латеральной сборки) и последующего лизиса [1; 9]. В силу этих причин практически все схемы лечения или профилактики тромбозов и тромбоземболий содержат антиагреганты [3; 8]. Вместе с тем существуют проблемы их применения, а именно:

— резистентность к препаратам, составляющая, по данным ряда исследований, от 5 до 40 % [2; 7; 8];

— сложность оценки их фармакодинамики и связанная с этим сложность подбора оптимальной дозы и дискретности назначения [6].

Обычно «стандартные» схемы назначения антиагрегантов представляют собой «нагрузочную» дозу с последующим ежедневным приемом «поддерживающей» дозировки, при этом эффективность препарата оценивается через 5–7 сут. в подавляющем большинстве исследований турбидиметрической агрегометрией в плазме, богатой тромбоцитами (цитратной), или импедансной агрегометрией цитратной крови [4; 9]. Последний позиционируется как экспресс-метод оценки агрегационной активности тромбоцитов в цельной крови [5].

Несмотря на очевидные преимущества метода импедансной агрегометрии, нам представляется, что последнему, как и всем другим методам, присущи два недостатка: блокада ионов кальция, роль которых в процессе коагуляции невозможно переоценить, и исключение из оценки эффектов антиагрегантов их действия на весь процесс гемокоагуляции — от момента инициации/амплификации до образования

поперечно сшитого фибрина с его последующим лизисом, где роль тромбоцитов неоспорима [5; 10].

В этой связи появление нового «глобального» теста-анализа всех фаз процесса гемокоагуляции цельной крови в режиме реального времени с использованием технологии низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) открывает перспективы не только для оперативной оценки таргетного действия антиагрегантов (в отношении агрегационной функции тромбоцитов), но и их опосредованного или общего влияния на фибриногенез.

Цель настоящего исследования — оценка фармакодинамики антиагрегантов в отношении системы регуляции агрегатного состояния крови у здоровых добровольцев с использованием «глобального» теста НПТЭГ цельной крови.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 30 здоровых добровольцев, средний возраст ($25,0 \pm 3,1$) года, после подписания добровольного информированного согласия (протокол заседания локального этического комитета № 19 от 01.11.2013 г.).

Все обследуемые были разделены на три группы для оценки влияния трех антиагрегантов с различным механизмом действия: 1-я группа ($n=10$) получала блокаторы ЦОГ-1 (однократно кардиомагнил в дозе 150 мг, внутрь); 2-я группа ($n=10$) — блокаторы АДФ-рецепторов (P2Y₁₂) тромбоцитов (однократно клопидогрель в дозе 150 мг, внутрь); 3-я группа ($n=10$) — блокатор фосфодиэстеразы (однократно пентоксифиллин в дозе 100 мг, внутрь).

Стандартизация этапа пробоподготовки обеспечивалась забором крови из кубитальной вены без наложения жгута (1 мл) в трехкомпонентный силиконированный шприц ($V=2,5$ мл, производства SFM Hospital Products GmbH, Германия) для разовой кюветы из медицинского пластика ($V=0,45$ мл, производства «Меднорд», Россия) с немедленным (10–12 с) началом исследования.

Функциональное состояние системы гемостаза оценивали методом НПТЭГ на аппаратно-программном комплексе АРП-01М «Меднорд», Россия, регистрационное свидетельство ФРС № 2010/09767.

Гемостатический потенциал (ГП) — интегративную составляющую полного цикла гемокоагуляции, обеспечивающую необходимую текучесть крови и ограничение экстравазации компонентов крови при нарушении целостности или повреждении сосудистой стенки определяли с использованием компьютерной программы ИКС «ГЕМО-3», включающей следующую информацию:

- начальный этап коагуляции (инициация/амплификация, интенсивность контактной коагуляции (ИКК), отн. ед.);
- тромбиновая активность (константа тромбиновой активности (КТА), отн. ед.);
- интенсивность коагуляционного драйва (ИКД, отн. ед.);
- интенсивность полимеризации сгустка (ИПС, отн. ед.);
- время образования поперечно сшитого фибрина (t_5 , мин);
- максимальная плотность сгустка — точка максимальной амплитуды графика низкочастотной пьезотромбоэластографии (МА, отн. ед.);
- коэффициент суммарной противосвертывающей активности (КСПА, отн. ед.);
- интенсивности ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС, отн. ед.);
- «точка желирования» (t_3 — время свертывания крови, мин).

Определение и расчет анализируемых показателей представлен на рис. 1.

Амплитуда, отн. ед.

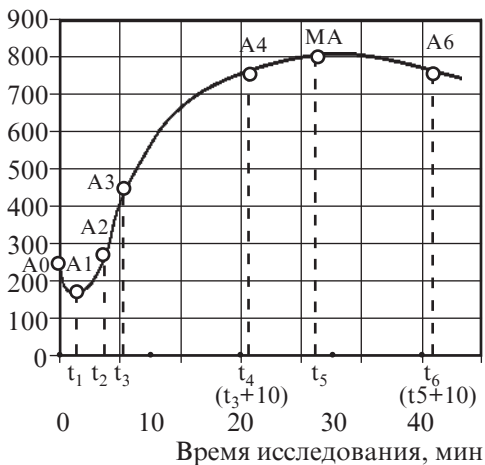


Рис. 1. Алгоритм определения и расчета анализируемых показателей низкочастотной пьезотромбоэластографии:

$$\begin{aligned} \text{ИКК} &= (A_1 - A_0)/t_1; \text{КТА} = 100/t_2; \\ \text{ИКД} &= (A_3 - A_0)/t_3; \\ \text{ИПС} &= (A_4 - A_3)/t_4 (\text{const}); \\ \text{КСПА} &= \text{ИКД}/\text{ИПС}; \text{ИТС} = \text{МА}/t_5; \\ \text{ИРЛС} &= [(MA - A_6) \cdot 100]/MA \end{aligned}$$

ля и пентоксифиллина может быть охарактеризован в алгоритме оценки НПТЭГ как «сдвиг вправо и вниз». При этом необходимо отметить, что, несмотря на отсутствие статистически значимых изменений показателя t_3 (точки желирования), интенсивность протеолитического этапа фибринообразования (ИКД) значительно снижается после приема кардиомагнила и клопидогреля на 30 % ($p < 0,01$) и на 18 % ($p < 0,05$) соответственно.

Ключевые изменения наблюдаются на начальных этапах гемокоагуляции (инициации/амплификации), оцениваемые показателями t_1 и ИКК. Время реакции (t_1) после приема кардиомагнила, клопидогреля и пентоксифиллина увеличивается с 0,7 мин [0,3; 0,9] до 2,3 мин [1,5; 2,9], $p < 0,001$; 2,1 мин [1,65; 3,2], $p < 0,001$; 1,05 мин [0,8; 1,5], $p < 0,05$ соответственно. Очевидным свидетельством антиагрегантного эффекта препаратов является динамика показателя ИКК, снижающегося в 4,5 ($p < 0,001$); 2,5 ($p < 0,01$) и 1,8 раза ($p < 0,05$) соответственно для сравниваемых антиагрегантов.

При этом обращают на себя внимание два ключевых момента: выявленная явная тенденция усиления тромбиновой активности после приема клопидогреля и пентоксифиллина — прирост КТА на 16 и 21 % соответственно и формирующаяся структурная и хронометрическая гипокоагуляция при приеме пентоксифиллина (увеличение t_5 на 12 %, $p < 0,01$; уменьшение МА на 13 %, $p < 0,01$). В ответ на однократный прием кардиомагнила и клопидогреля формируется хронометрическая гиперкоагуляция (уменьшение t_5 на 12 %, $p < 0,01$ и 10 %, $p < 0,01$ соответственно).

Полученные количественные данные обработаны с помощью программ Microsoft Excel и SPSS 13. 0. На первом этапе была проверена нормальность распределения количественных показателей с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Затем было проведено статистическое описание различных 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

Как видно из представленных в табл. 1 и на рис. 2 результатов, ГП после приема кардиомагнила, клопидогреля

**Основные показатели низкочастотной пьезотромбоэластографии
здоровых добровольцев до и после приема кардиомагнила,
клопидогреля и пентоксифиллина, Me[LQ;UQ]**

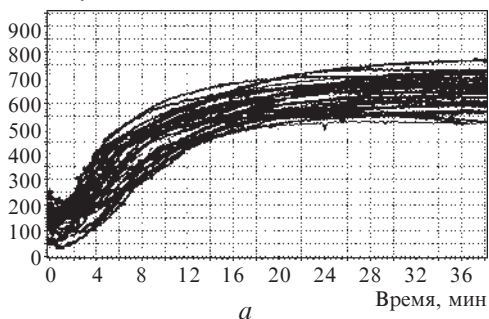
Показатель	Фон (до препарата), n=30	Кардио-магнил, n=10	Клопидо-грель, n=10	Пентокси-филлин, n=10
A0, отн. ед.	187 [146; 212,5]	157 [129; 187]	156 [120; 235,5]	166 [130; 194]
A1, отн. ед.	148 [109; 177]	122 [115; 175]	130,5 [92; 168]	131 [113,5; 157]
t ₁ , мин	0,7 [0,3; 0,9]	2,3 [1,5; 2,9]***	2,1 [1,65; 3,2]^^^	1,05 [0,8; 1,5]°
ИКК, отн. ед.	-27,25 [-36; -16,15]	-6 [-11; -31]***	-12 [-17,35; -9,5]^	-15,65 [-18; -8,1]°°
КТА, отн. ед.	29,4 [25; 38]	29 [21,3; 33]	34 [26,3; 40,4]^	35,5 [24,5; 44,5]
t ₃ (мин)	7,6 [5,9; 9,2]	9,2 [6,2; 12,5]	8,55 [6; 9,4]	7,9 [6; 9,3]
ИКД, отн. ед.	37,6 [32,5; 43,5]	29 [23; 33,3]**	30,6 [20,5; 35,85]^	36,6 [23,2; 45,5]
A4, отн. ед.	602,5 [572; 631,5]	528 [487; 581]**	557 [482; 610]	480 [427; 549,5]°°°
ИПС, отн. ед.	16,75 [13,65; 19,65]	16,4 [15,3; 21,4]	21,35 [16,65; 26]	15,75 [12,45; 17,25]
t ₅ (мин)	34 [27; 38]	30 [25,6; 31]*	31,5 [26,5; 36,25]	38,15 [36,5; 42,35]°°
МА, отн. ед.	502,5 [466,5; 560,5]	485 [455; 525]	469,5 [409,5; 489]^	435 [387; 467,5]°°
КСПА, отн. ед.	2,35 [1,9; 2,8]	2,2 [1,94; 2,9]	2,4 [2,1; 3,05]	2,58 [2,19; 3,15]
ИРЛС, отн. ед.	0,9 [0,1; 2,5]	1,3 [0,8; 2,6]	0,25 [0,05; 1,5]	1 [0,45; 1,5]

Примечание. * — $p_1 < 0,05$; ** — $p_1 < 0,01$; *** — $p_1 < 0,001$ — статистически значимые различия показателей НПТЭГ здоровых добровольцев до и после приема кардиомагнила; ^ — $p_2 < 0,05$; ^^ — $p_2 < 0,01$; ^^ — $p_2 < 0,001$ — до и после приема клопидогреля; ° — $p_3 < 0,05$; °° — $p_3 < 0,01$; °°° — $p_3 < 0,001$ — до и после приема пентоксифиллина.

Таким образом, по результатам анализа «глобального» теста, реализованного в пробах цельной крови с использованием технологии НПТЭГ, получена информация об угнетении антиагрегантами начального этапа коагуляции собственно и представляющего специфическое действие препаратов. При этом выявлены различия их влияния на этапах пропагации и латеральной сборки процесса фибриногенеза.

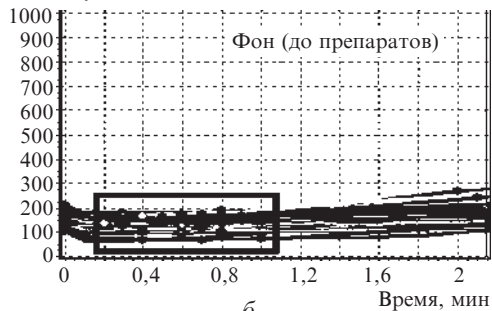
Так, для эффектов пентоксифиллина характерно формирование структурной и хронометрической гипокоагуляции, оптимально дополняющих его антиагрегантное действие в силу замедления скорости образования полноценного фибринового сгустка (поперечно сшитый фибрин). Применение клопидогреля приводит к достаточно выраженной структурной гипокоагуляции, что свидетельствует о торможении процессов латеральной сборки фибрина и, следовательно, незавершенности фибриногенеза с формированием низкой устойчивости фибринового сгустка к эндогенным фибринолитикам. Вполне вероятно, что выявленное формирование хронометрической гиперкоагуляции в плейотропных эффектах кардиомагнила и кло-

Амплитуда, отн. ед.



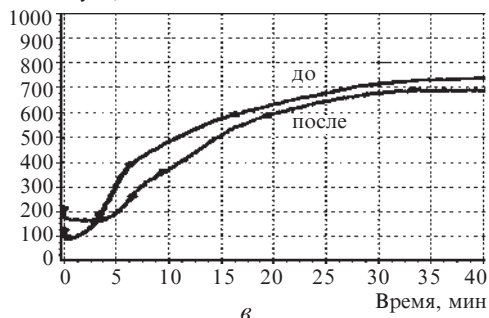
a

Амплитуда, отн. ед.



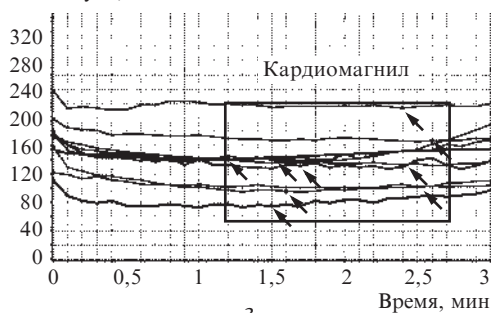
б

Амплитуда, отн. ед.



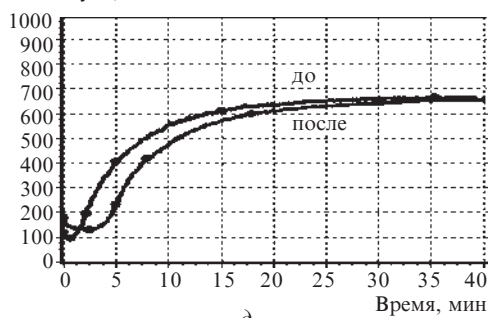
в

Амплитуда, отн. ед.



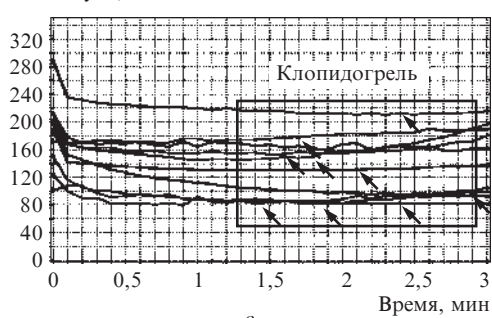
г

Амплитуда, отн. ед.



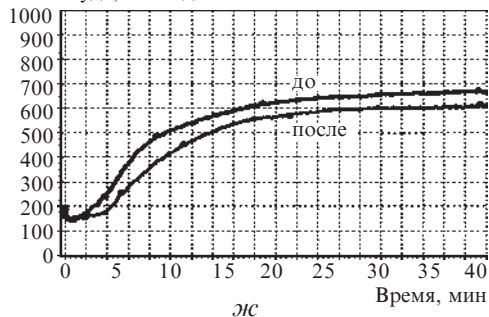
д

Амплитуда, отн. ед.



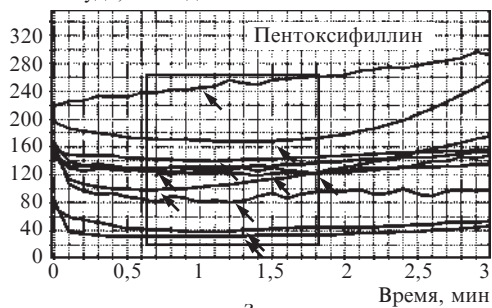
е

Амплитуда, отн. ед.



ж

Амплитуда, отн. ед.



з

Рис. 2. Результаты низкочастотной пьезотромбоэластографии (*a* — фон до назначения препарата; *в* — до и после кардиомагнила; *д* — до и после клопидогреля; *ж* — до и после пентоксифиллина) и масштабированные участки низкочастотной пьезотромбоэластографии начальных этапов фибриногенеза (*б* — без препаратов; *г* — кардиомагнил; *е* — клопидогрель; *з* — пентоксифиллин)

пидогреля приводят, при использовании последнего, к активации противосвертывающей системы, обеспечивающей его структурный гипокоагуляционный эффект.

Полученные результаты наглядно демонстрируют участие анализируемых антиагрегантов (специфический эффект), в изменении гемостатического потенциала цельной крови (плейотропный эффект) неравнозначно влияя на его результирующую — фибриногенез, что должно учитываться при терапии.

Из исследования был исключен пациент, НПТЭГ которого после приема кардиомагнила не претерпевала изменений. В последующем, по результатам исследования агрегационной функции тромбоцитов, у него была выявлена аспиринорезистентность (рис. 3).

Амплитуда, отн. ед.

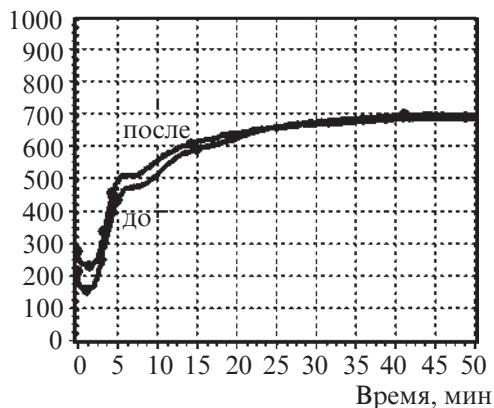


Рис. 3. Низкочастотная пьезотромбоэластография пациента до и после назначения кардиомагнила, демонстрирующая его аспиринорезистентность

Выводы

По результатам НПТГ на начальных этапах фибриногенеза (инициации/амплификации), специфический антиагрегантный эффект блокаторов ЦОГ-1 и АДФ-рецепторов сопровождается усилением тромбиновой активности и формированием хронометрической гиперкоагуляции на этапах пропации и латеральной сборки фибрина.

Блокатор фосфодиэстеразы, проигрывая в специфическом антиагрегантном эффекте блокаторам ЦОГ-1 и АДФ-рецепторов, в меньшей степени влияет на изменение тромбиновой активности, на последующих этапах фибриногенеза обеспечивая хронометрическую и структурную гипокоагуляцию.

Метод НПТЭГ может быть применен в оперативном мониторинге и контроле антиагрегантной терапии с оценкой специфических эффектов и определением ее влияния на гемостатический потенциал цельной крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М. : Ньюдиамед, 2008. – 292 с.
2. Зиганшин А. У. Антагонисты P2-рецепторов тромбоцитов: успехи, проблемы, перспективы / А. У. Зиганшин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, № 4. – С. 38–43.
3. Клинико-патологоанатомический анализ послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии / А. А. Баешко, А. Г. Крючок, С. И. Корсак [и др.] // Архив патологии. – 2001. – № 1. – С. 23–27.
4. Косарев В. В. Фармакотерапия артериальной гипертензии: место комбинированных препаратов / В. В. Косарев, С. А. Баранов // РМЖ. – 2012. – № 4. – С. 148–156.

5. *Момот А. П.* Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А. П. Момот. – СПб. : ФормаТ, 2006. – 208 с.
6. *Проблемы* оценки эффективности дезагрегантной терапии в клинической практике / Л. И. Бурячковская, И. А. Учитель, А. Б. Сумароков [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2009. – № 81 (5). – С. 41–46.
7. *Комаров А. Л.* Резистентность к клопидогрелу у больных ишемической болезнью сердца: лабораторный феномен или серьезная клиническая проблема? / А. Л. Комаров, Г. В. Джалилова, Ю. Я. Федоткина // *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов*. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 12–20.
8. *Antiplatelet* drug response variability and the role of platelet function testing: a practical guide for interventional cardiologists / D. J. Angiolillo, S. Suryadevara, P. Capranzano [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv*. – 2009. – Vol. 73 (1). – P. 1–14.
9. *Platelet* reactivity and nonresponse to dual antiplatelet therapy: a review / P. M. Vila, M. U. Zafar, J. J. Badimon // *Platelets*. – 2009. – Vol. 20 (8). – P. 531–538.
10. *Multiplate*[®] whole blood impedance point of care aggregometry: preliminary reference values in healthy infants, children and adolescents / S. Halimeh, Gd. Angelis, A. Sander [et al.] // *Klin Padiatr*. – 2010. – Vol. 222 (3). – P. 158–163.

REFERENCES

1. Barkagan Z.S., Momot A.P. *Diagnostica i kontroliruemaya terapiya narushenii gemostasa* [Diagnosis and controlled treatment of hemostatic disorders]. Moscow, Njudiamed, 2008. 292 p.
2. Ziganshin A.U. P2-receptor antagonists, platelet: successes, problems and prospects. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya* 2010; 4: 38-43.
3. Baeshko A.A., Kryuchok A.G., Korsak S.I., Jushkevich V.A. Clinico-pathoanatomical analysis of postoperative pulmonary embolism. *Arhiv patologii* 2001; 1: 23-27.
4. Kosarev V.V., Baranov S.A. Farmakoterapiya arterial'noy gipertenzii: mesto kombinirovannykh preparatov. *RMZh*, 2012; 4: 148-156.
5. Momot A.P. *Patologiya sistemy gemostasa. Printsipy i algoritmy kliniko-laboratornoi diagnostiki* [Pathology of hemostasis. Principles and algorithms for clinical and laboratory diagnostics] St-Peterburg, FormaT, 2006. 208 p.
6. Buryachkovskaya L.I., Uchitel I.A., Sumarokov A.B., Popov E.G. Problems of assessing the effectiveness of antiplatelet therapy in clinical practice. *Terapevticheskii arkhiv* 2009; 81 (5): 41-46.
7. Komarov A.L., Dzhaliilova G.V., Fedotkina Yu.Ya. Resistance to clopidogrel in patients with coronary heart disease: laboratory phenomenon or serious clinical problem? *Aktual'nye voprosy bolezney serdtsa i sosudov* 2010; 1: 12-20.
8. Angiolillo D.J., Suryadevara S., Capranzano P., Zenni M.Z., Guzman L.A., Bass T.A. Antiplatelet drug response variability and the role of platelet function testing: a practical guide for interventional cardiologists. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73 (1): 1-14.
9. Vila P.M., Zafar M.U., Badimon J.J. Platelet reactivity and nonresponse to dual antiplatelet therapy: a review. *Platelets* 2009; 20 (8): 531-538.
10. Halimeh S., Angelis Gd., Sander A., Edelbusch C., Rott H., Thedieck S., Mesters R., Schlegel N. Multiplate[®] whole blood impedance point of care aggregometry: preliminary reference values in healthy infants, children and adolescents. *Klin Padiatr* 2010; 222 (3): 158-163.

Поступила 3.09.2014

В. Г. Дубініна, Д. Г. Гавриченко, О. В. Туренко, С. О. Тарасенко
**ТЕРАПІЯ ГОСТРОГО ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗУ ВЕН
НИЖНІХ КІНЦІВОК В ОНКОГІНЕКОЛОГІЇ**

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.145-006.6-089.5-06:616-151.5-084

В. Г. Дубинина, Д. Г. Гавриченко, А. В. Туренко, С. А. Тарасенко

**ТЕРАПИЯ ОСТРОГО ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА ВЕН НИЖНИХ
КОНЧНОСТЕЙ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ**

Актуальность. Риск тромбоза у пациентов с онкологическими заболеваниями примерно в 4 раза выше, чем в популяции, и возрастает в 6–7 раз при проведении консервативного (химио-, гормоно- и лучевой терапии) и оперативного лечения.

Цель работы — оценка эффективности лечения острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей высокими дозами низкомолекулярного гепарина бемипарина.

Материалы и методы. Проведено исследование у 30 гинекологических больных раком эндометрия, у которых при подготовке к плановому оперативному лечению диагностирован острый венозный тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Диагноз был подтвержден клинически и с помощью инструментальных методов. В 100 % случаев (30 женщин) всем больным было проведено лечение, которое включало строгий постельный режим и назначение высоких доз бемипарина — 10 000 МЕ подкожно один раз в сутки в течение семи дней. Состояние системы гемостаза исследовали с помощью коагулограммы и низкочастотной пьезоэлектрической гемовискозиметрии.

Результаты. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная клиническая и лабораторная динамика. Показатели низкочастотной пьезоэлектрической гемовискозиметрии на фоне лечения имеют тенденцию к умеренной гипокоагуляции. При инструментальном исследовании вен нижних конечностей у 66,66 % женщин было обнаружено восстановление кровотока в пораженной вене и почти полный лизис сгустка. У 33,34 % женщин проходимость тромбированной вены улучшилась на 70,00 %.

Выводы. Терапия больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей высокими дозами бемипарина (10 000 МЕ в течение семи суток) имеет положительный эффект, который подтверждается как лабораторно, так и клинически. Почти у 70 % женщин исследуемой группы лечение привело к лизису сгустка и восстановлению кровотока в пораженной конечности.

Ключевые слова: рак эндометрия, система гемостаза, бемипарин, тромбозопасность.

UDC 618.145-006.6-089.5-06:616-151.5-084

V. G. Dubinina, D. G. Gavrychenko, O. V. Turenko, S. O. Tarasenko

**TREATMENT OF ACUTE VENOUS THROMBOSIS OF LEGS IN ONCO-
GYNECOLOGY**

Background. The risk of thrombosis in patients with cancer is about 4 times higher than in the population, and this risk increases 6–7 times during a conservative (chemotherapy, hormone- and radiotherapy) and surgical treatment.

Aim. Evaluating the effectiveness of the treatment of acute deep venous thrombosis of lower extremities with high doses of low molecular weight heparin Bemiparin.

Materials and methods. There was carried out investigation of 30 gynecological patients with endometrial cancer who were prepared for the planned surgical treatment diagnosed with acute venous thrombosis of deep veins of the lower extremities. The diagnosis was confirmed clinically and by means of instrumental methods. In 100% of cases (30 women), all patients were treated with strict bed rest and high doses of bemiparin — 10,000 IU subcutaneously once a day for seven days. The hemostatic system was investigated by coagulation and low-frequency piezoelectric hemoviscosimetry (LFPH).

Results. The therapy had positive effect which confirmed clinical and laboratory tests. Indicators LFPH during treatment tend to moderate hypocoagulation. The instrumental study of veins of the lower extremities in 66.66 % of women were found to restore blood flow in the affected vein and almost complete lysis of the clot. In 33.34% of women vein patency with thrombosis improved by 70%.

Conclusions. Treatment of patients with deep vein thrombosis of the legs with high doses of bemiparin (10,000 IU for 7 days) has a positive effect which is confirmed by laboratory and clinical tests. In almost 70% of women under study it resulted in clot lysis and blood flow restoration in the affected leg.

Key words: endometrial cancer, hemostasis system, bemiparin, the risk of thrombosis.

Венозні тромбоемболічні ускладнення (ВТЕУ) — термін, що узагальнює тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) та тромбоз підшкірних і глибоких вен нижніх кінцівок.

За сучасними уявленнями, венозний тромбоемболізм об'єднує венозний тромбоз — тромбоутворення у венозному руслі кровообігу і венозну емболію — перенесення частини тромбу у вени, дистальніше кровотоку.

Останніми роками відзначається неухильне підвищення частоти ВТЕУ, що пов'язано із загальним зростанням населення похилого віку, збільшенням кількості онкологічних захворювань, усе більш частим виникненням порушень системи гемостазу різного генезу, неконтрольованим прийомом гормональних засобів і зростанням травматизму [1; 2].

Венозні тромбоемболічні ускладнення завдають значного соціального й економічного збитку, характеризуються високими показниками поширеності та летальності в усьому світі. Щороку у світі діагностується більше 900 тис. епізодів тромбозу глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок і ТЕЛА, які стають причиною близько 300 тис. смертей.

Р. D. Stein (2004) повідомив, що серед госпіталізованих пацієнтів поширеність ТЕЛА у США становить 0,4 %, а за деякими даними, досягає 12–15 % за результатами автопсії пацієнтів, що померли у лікарні, в онкологічних пацієнтів на кожній другій автопсії виявляються ознаки тромботичних ускладнень (Kakkar et al., 1999).

У дослідженні White et al. (2003), яке охопило понад 1,6 млн хірургічних процедур, було встановлено, що найважливішими факторами розвитку ВТЕУ в перші 3 міс. після операції є вік (відносний ризик (ВР) — 1,1 на кожні 5 років), венозна тромбоемболія (ВТЕ) в анамнезі (ВР=6,2) і наявність злоякісного новоутворення (ВР=1,7). Зв'язок ВТЕУ з раком підтверджений документально. Ризик тромбозу серед пацієнтів з онкологічними захворюваннями приблизно у 4 рази вищий, ніж у популяції, і цей показник зростає у 6–7 разів при проведенні як консервативного (хіміо-, гормоно- і променевої терапії), так і оперативного лікування.

Оперативні втручання на органах малого таза у пацієток з гінекологічними й онкогінекологічними захворюваннями поєднані з підвищеним ризиком виникнення тромбоемболічних ускладнень [3].

Основні напрями лікування ВТЕ:

1. Зупинити розповсюдження тромбозу.
 2. Запобігти ТЕЛА, яка загрожує життю хворої у гострій фазі та є причиною хронічної гіпертензії малого кола кровообігу у віддаленому періоді.
 3. Не допустити прогресування набряку і тим самим запобігти розвитку венозної гангрени і втрати кінцівки.
 4. Відновити прохідність вен, щоб у подальшому уникнути розвитку посттромбофлеботичної хвороби.
 5. Запобігти рецидиву тромбозу, який суттєво погіршує прогноз захворювання.
- Неадекватна антикоагулянтна терапія може виявитися причиною розвитку посттромбофлеботичного синдрому, рецидивного тромбоемболізму та тромбоемболічної легеневої гіпертензії. Без антикоагулянтної терапії в 11–26 % випадків ВТЕ може ускладнитися ТЕЛА зі смертельним результатом [4]. Тому після встановлення діагнозу ВТЕ метою лікування є усунення симптомів хвороби, запобігання збільшенню розмірів тромбу, емболізації та тромбозу [5].

Матеріали та методи дослідження

У роботі було здійснено комплексне динамічне дослідження стану системи гемостазу у 30 гінекологічних хворих, які проходили обстеження та підготовку до оперативного лікування з приводу раку ендометрія. Усі хворі були госпіталізовані до відділення КУ «Одеська обласна клінічна лікарня» за період 2012–2013 рр. для проведення планового хірургічного втручання. У всіх 30 жінок зареєстровано гострий ТГВ нижніх кінцівок.

Серед пацієток, у яких було діагностовано рак ендометрія ($n=30$), переважали жінки похилого віку. Середній вік пацієток цієї групи становив $(57,44 \pm 13,14)$ року. Жінок репродуктивного віку (35–49 років) було лише 9 (28,57 %), старшого віку (50–76 років) — 21 (71,43 %).

Усі пацієнтки проходили обов'язкове обстеження для підготовки до оперативного втручання: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограма, рентгенографія органів грудної клітки, електрокардіографія. Діагноз — гострий ТГВ нижніх кінцівок — був підтверджений клінічно (біль і тяжкість у кінцівці, зменшення температури кінцівки порівняно зі здоровою, позитивні симптоми Пратта і Хоманса) та інструментально (наявність тромбозу при дуплексному дослідженні вен хворої кінцівки).

Стан системи гемостазу вивчали за допомогою коагулограми та низькочастотної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії (НПГВ).

Схема лікування ТГВ нижньої кінцівки включала в себе суворий постільний режим упродовж 7 днів і призначення підшкірного введення низькомолекулярного гепарину беміпарину дозою 10 000 МО один раз на добу.

Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні початкового стану системи гемостазу у всіх хворих були отримані показники коагулограми, які свідчать про гіперкоагуляцію (табл. 1).

Під час проведення дослідження стану системи гемостазу за допомогою НПГВ до початку лікування можна зробити висновок, що стан системи гемостазу у даній групі хворих мав тенденцію до гіперкоагуляції (табл. 2).

За даними НПГВ (див. табл. 2), виявлено відхилення від норми показників А0, R (t1) та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, зареєстровано амплітуду показника ІКК ($156,57 \pm 8,36$) відн. од., порівняно з показником норми ($84,30 \pm 10,91$) відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час t0 (А0) ($300,15 \pm 15,17$) відн. од. порівняно з нормою ($222,25 \pm 15,33$) відн. од., час контактної фази коагуляції R (t1) ($1,03 \pm 0,50$) хв порівняно з нормою ($2,36 \pm 0,34$) хв — усе це вказує на достовірне посилення спонтанної агрегації тромбоцитів. Було також відзначено збільшення амплітудних й укорочення

часових констант гемокоагуляції. При порівнянні результатів із нормою отримані такі дані: посилення показника КТА на 100,85 %, зменшення ЧЗК (t3) на 49,4 %, прискорення ІКД на 87,04 %, збільшення МА на 39,85 % ($p < 0,05$).

Про наявність гіперкоагуляції свідчить характер гемовіскозиграми за рахунок підвищення активності як судинно-тромбоцитарної, так і прокоагулянтної ланок гемостазу. Показник, що характеризує фібринолітичну активність, — індекс ретракції та лізису згустка (ІРЛЗ) — майже не перевищує показник норми.

Усі ці зміни свідчать, що стан системи гемостазу у даній групі хворих характеризується як гіперкоагуляція на тлі нормальної фібринолітичної активності. Графічно це відображається так, як показано на рис. 1.

Схема лікування, яка вже зазначалася, полягала у суворому постільному режимі та підшкірному введенні 10 000 МО беміпарину один раз на добу впродовж семи діб.

Таблиця 1

Показники коагулограми до початку лікування у хворих із гострим тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок, $M \pm m$

Показник	Значення
ЧЗ, хв	$4,75 \pm 1,59$
ПЧ, с	$15,37 \pm 4,44$
МНВ, відн. од.	$0,81 \pm 0,09$
ПІ, %	$110,32 \pm 4,27$
АЧТЧ, с	$18,29 \pm 5,10$
Фг, г/л	$3,23 \pm 0,82$

Примітка.

Показники низькочастотної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії у хворих із тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок до початку лікування, $M \pm m$

Таблиця 2

Показник	Норма	До початку лікування
А0, відн. од.	$222,25 \pm 15,33$	$300,15 \pm 15,17^*$
R (t1), хв	$2,36 \pm 0,34$	$1,03 \pm 0,50^*$
ІКК, відн. од.	$84,30 \pm 10,91$	$156,57 \pm 8,36^*$
КТА, відн. од.	$15,22 \pm 3,46$	$30,57 \pm 4,40^*$
ЧЗК (t3), хв	$8,42 \pm 1,68$	$4,26 \pm 1,21^*$
ІКД, відн. од.	$21,15 \pm 3,70$	$39,56 \pm 2,46^*$
ІПЗ, відн. од.	$14,45 \pm 1,40$	$28,35 \pm 1,44^*$
МА, відн. од.	$525,45 \pm 70,50$	$734,87 \pm 61,37^*$
T, хв	$48,50 \pm 4,25$	$22,34 \pm 2,90^*$
ІРЛЗ, %	$16,45 \pm 1,40$	$18,35 \pm 1,19^*$

Примітка. * — $p < 0,05$.

Амплітуда, відн. од.

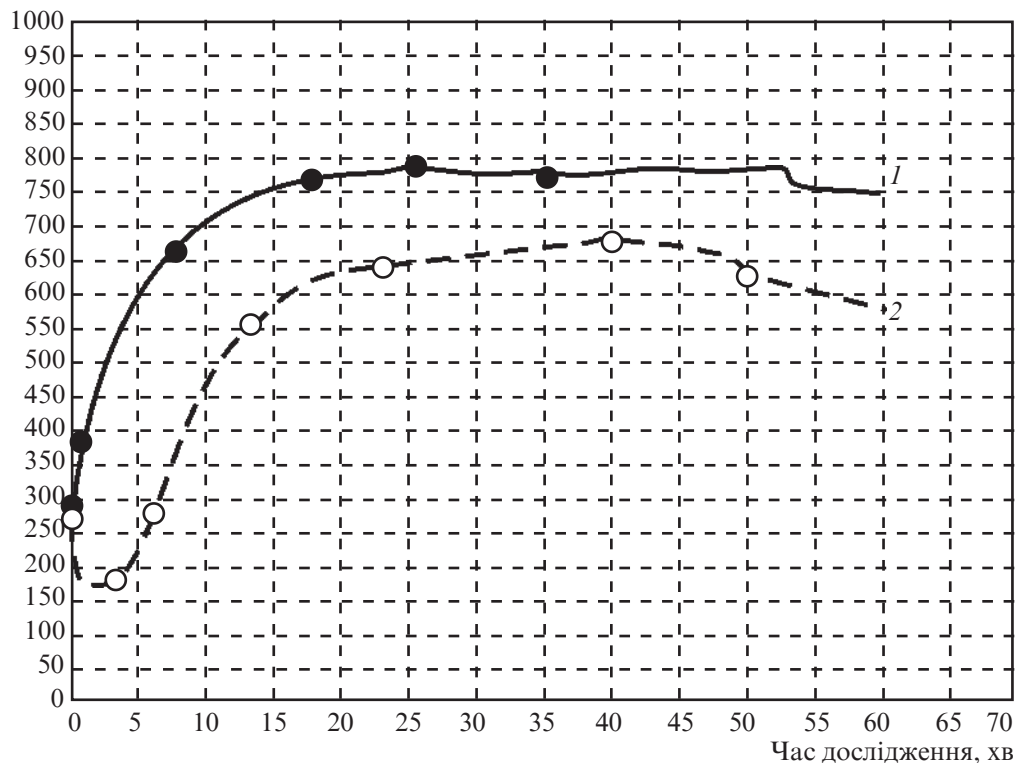


Рис. 1. Гемовіскозіограма у хворих із гострим тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок до початку лікування (1) та на сьому добу лікування (2)

Динаміку якості лікування оцінювали клінічно (стан ураженої кінцівки, інтенсивність больового синдрому, проби Пратта і Хоманса), інструментально (дуплексне дослідження вен ураженої кінцівки з метою визначення відновлення кровотоку) та дослідження стану системи гемостазу (коагулограма і НПГВ).

При дослідженні стану системи гемостазу відмічалася динаміка показників на коагулограмі та гемовіскозіограмі.

На тлі антикоагулянтної терапії показники коагулограми мали тенденцію до помірної гіпокоагуляції (табл. 3).

За результатами дослідження стану системи гемостазу за допомогою НПГВ на сьому добу лікування можна зробити висновок, що показник системи гемостазу у даній групі хворих свідчили про тенденцію до помірної гіпокоагуляції (табл. 4).

За даними НПГВ (див. табл. 4), виявлено позитивну динаміку порівняно з

Таблиця 3
Показники коагулограми у хворих із гострим тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок на сьому добу лікування, $M \pm m$

Показник	Значення
ЧЗ, хв	$15,24 \pm 1,31$
ПЧ, с	$17,21 \pm 5,12$
МНВ, відн. од.	$2,45 \pm 0,13$
ПІ, %	$73,41 \pm 5,67$
АЧТЧ, с	$50,45 \pm 4,23$
Фг, г/л	$4,45 \pm 0,65$

**Показники низькочастотної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії
у хворих із гострим тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок
до початку та на сьому добу лікування**

Показник	Норма	До початку лікування	На сьому добу лікування
A0, відн. од.	222,25±15,33	300,15±15,17*	189,20±13,19*
R (t1), хв	2,36±0,34	1,03±0,50*	3,49±0,29*
ІКК, відн. од.	84,30±10,91	156,57±8,36*	82,40±6,45*
КТА, відн. од.	15,22±3,46	30,57±4,40*	12,33±3,35*
ЧЗК (t3), хв	8,42±1,68	4,26±1,21*	9,45±1,73*
ІКД, відн. од.	21,15±3,70	39,56±2,46*	20,45±1,67*
ІПЗ, відн. од.	14,45±1,40	28,35±1,44*	14,01±2,36*
МА, відн. од.	525,45±70,50	734,87±61,37*	500,65±46,12*
T, хв	48,50±4,25	22,34±2,90*	53,51±4,15*
ІРЛЗ, %	16,45±1,40	18,35±1,19*	17,55±1,45*

Примітка. * — p<0,05.

показниками до початку лікування A0, R (t1), які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів: початковий показник агрегатного стану крові у час t0 (A0) — (189,20±13,19) відн. од. порівняно з показником до початку лікування (300,15±15,17) відн. од. зменшився на 36,96 %, час контактної фази коагуляції R (t1) — (3,49±0,29) хв порівняно з показником до початку лікування (1,03±0,50) хв, збільшився на 238,83 %. Усе це вказує на достовірне зменшення спонтанної агрегації тромбоцитів. Так, зареєстрована амплітуда показника ІКК (82,40±6,45) відн. од. не відрізняється від норми (84,30±10,91) відн. од. і на 47,37 % менше від показника до початку лікування. Було також відзначено зменшення амплітудних і подовження часових констант гемокоагуляції. При зіставленні результатів із показниками до початку лікування були отримані такі дані: зменшення показника КТА на 59,66 % порівняно з показником до початку лікування, збільшення ЧЗК (t3) на 121,83 % порівняно з вихідними даними, зменшення ІКД на 48,3 % і МА на 31,87 % порівняно з показниками до початку лікування.

Про наявність помірної гіпокоагуляції свідчить характер гемовіскозиграми за рахунок зменшення активності як судинно-тромбоцитарної, так і прокоагулянтної ланок гемостазу. Показник, що характеризує фібринолітичну активність (ІРЛЗ), не перевищує норму та не має суттєвої динаміки на фоні лікування.

На тлі проведеного лікування у всіх хворих відмічалася позитивна динаміка. Клінічно це підтверджувалось у 24 (80,00 %) жінок відсутністю больового синдрому на сьому добу лікування та у 6 (20,00 %) жінок зменшенням його інтенсивності. У 22 (73,33 %) жінок уражена кінцівка за температурою не відрізнялася від здорової. У 63,33 % хворих проби Хоманса і Пратта стали негативними, в 11 (36,66 %) жінок слабопозитивними.

Під час інструментального дослідження вен нижніх кінцівок у 66,66 % жінок було виявлено відновлення кровотоку в ураженій вені та майже повний лізис згустка. У 33,34 % жінок проходність тромбованої вени покращилася на 70,00 %.

Усі ці зміни свідчать, що стан системи гемостазу у даній групі хворих характеризується помірною гіпокоагуляцією на фоні проведеного лікування на тлі нормальної фібринолітичної активності (див. рис. 1).

Висновки

1. Стан системи гемостазу у хворих на рак ендометрія з гострим ТГВ нижніх кінцівок характеризується гіперкоагуляцією, що підтверджується даними НПГВ і коагулограми.

2. Для лікування хворих із ТГВ нижніх кінцівок може бути використаний беміпарин, оскільки він має найбільш високе співвідношення анти-Ха-факторної/анти-Па-факторної активності — 8 : 1.

3. Терапія хворих із ТГВ нижніх кінцівок високими дозами беміпарину (10 000 МО підшкірно впродовж семи діб) майже у 70 % жінок досліджуваної групи сприяла лізису згустка та відновленню кровотоку в ураженій кінцівці.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Abad Rico J. L. Overview of venous thromboembolism / J. L. Abad Rico, J. V. Llau Pitarch, E. Rocha // Drugs. – 2010. – N 70, Suppl. 2. – P. 3–10.*

2. *Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбоэмболий / под ред. Г. Т. Каирова. – Томск, 2011. – С. 33–36.*

3. *Lyman G. H. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline / G. H. Lyman // J Clin Oncol. – 2013. – Vol. 31 (17). – P. 2189–2191.*

4. *Бокарев И. Н. Опыт применения низкомолекулярных гепаринов при лечении тромбоза глубоких вен / И. Н. Бокарев, Л. В. Попова // Трудный пациент. – 2008. – № 10. – С. 42–46.*

5. *Сравнительная характеристика эффективности и переносимости низкомолекулярных гепаринов и нефракционированного гепарина в комплексе профилактики тромбоэмболической болезни у онкохирургических больных / Ю. А. Винник, В. А. Маланов, С. А. Фомина, Г. С. Ефимова // Проблемы сучасної медичної науки та освіти. – 2009. – № 3. – С. 65–69.*

REFERENCES

1. Abad Rico J.L., Llau Pitarch J.V., Rocha E. Overview of venous thromboembolism. *Drugs* 2010; 70 (2): 3-10.

2. Kairov G.T. *Diagnostica, lechenie i profilactica trombozov i tromboembolii* [Diagnosis, treatment and prevention of thrombosis and thromboembolism]. Tomsk, 2011, p. 33-36.

3. Lyman G.H. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31 (17) : 2189-2191.

4. Bokarev I.N., Popova L.V. Experience of using low molecular weight heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Trudnyi patsient* 2008; 10: 42-46.

5. Vinnik Yu. A., Malanov V.A., Fomina S.A., Efimova G.S. Comparative characteristics of efficacy and tolerability of low molecular weight heparin and unfractionated heparin in the prevention of thromboembolic disease complex in cancer patients. *Problemy suchasnoi medychnoi nauki ta osvity*. 2009; 3: 65-69.

Надійшла 18.08.2014

І. М. Кузьмич, Б. М. Тодуров, А. В. Костенко, О. В. Станішевський,
Ю. М. Костик, І. О. Долгова, О. М. Дружина

ЛКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ГОСТРОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ В УМОВАХ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ ПРИ НИЗЬКІЙ ФРАКЦІЇ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

Державна установа «Інститут серця МОЗ України», Київ, Україна

УДК 616.12.-008.464

І. Н. Кузьмич, Б. М. Тодуров, А. В. Костенко, А. В. Станишевский,
Ю. Н. Костик, И. А. Долгова, А. Н. Дружина

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ НИЗКОЙ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Актуальность. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении острого повреждения почек, проблема острой почечной недостаточности остается актуальной.

Целью исследования было проанализировать факторы риска развития острой почечной недостаточности в периоперационном периоде, определить возможности влияния на модифицируемые факторы риска, а также возможности оптимизации лечебного процесса.

Материалы и методы. Представлены данные обследования 485 больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка (< 40 %) после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения. Острое повреждение почек выявили у 106 (21,8 %) пациентов.

Результаты. Полученные результаты показали, что наиболее эффективными мерами профилактики острой почечной недостаточности являются: оптимизация сердечного выброса, поддержание оптимального артериального давления, исключение эпизодов гипотензии, уменьшение времени искусственного кровообращения, поддержание оптимального водного баланса, оптимальный уровень гемоглобина, рациональное питание, минимизация использования нефротоксических препаратов.

Выводы. Острая почечная недостаточность — важная проблема кардиохирургии, требующая комплексного поэтапного подхода. Лечение острой почечной недостаточности является сложным, дорогостоящим и, к сожалению, не всегда успешным.

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, низкая фракция выброса левого желудочка, искусственное кровообращение, кардиохирургическая операция.

UDC 616.12.-008.464

I. M. Kuzmich, B. M. Todurov, A. V. Kostenko, O. V. Stanishevskyy, Yu. M. Kostyk, I. O. Dolgova, O. M. Druzhina

TREATMENT OF ACUTE RENAL FAILURE AFTER CARDIAC SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS IN LOW LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION PATIENTS

Actuality. Despite the achievements in acute kidney injury diagnostics and management, the problem of acute renal failure is still of great importance. The objec-

tive of the study was to analyze risk factors for postoperative acute kidney failure, the possibilities of modifiable risk factors improvement and treatment optimization for the purpose of diminishing acute kidney failure occurrence in the postoperative period.

Materials and methods. We present data of 485 patients with low left ventricular ejection fraction (LVEF) (less than 40%) after cardiac surgery. Acute kidney injury was diagnosed in 106 (21.8%).

Results. The study demonstrated, that pump function optimizing, optimal blood pressure with avoidance of even transient hypotension episodes, diminishing of cardiopulmonary bypass time, optimal fluid balance, optimal hemoglobin level, adequate nutrition, minimizing nephrotoxic drugs are the most effective prophylactic measures.

Conclusions. Acute renal failure is a challenge of cardiac surgery, that needs complex staged approach. Its treatment is costly and not always successful.

Key words: acute renal failure, chronic renal failure, low left ventricular ejection fraction, cardiopulmonary bypass, cardiac surgery.

Вступ

Висока частота виникнення гострої ниркової недостатності (ГНН) після операцій на відкритому серці (20–30 %) [1] і, надалі, необхідність проведення ренальної замісної терапії (3–5 %) ускладнюють перебіг післяопераційного періоду у кардіохірургічних пацієнтів. Незважаючи на досягнуті успіхи в діагностиці та лікуванні гострого ушкодження нирок, проблема ГНН залишається актуальною. Розвиток даного ускладнення призводить до зростання смертності та збільшення часу перебування пацієнтів у стаціонарі. За даними багатоцентрових досліджень [6], смертність серед пацієнтів із дисфункцією нирок, що не потребує гемодіалізу, становить 19 %, а у пацієнтів, яким виконувалася ренальна замісна терапія, — 63 %.

Нирковий кровообіг дорівнює близько 20 % серцевого викиду. Особливість фізіології нирок полягає у чутливості до гіпоперфузії та гіпоксії медулярного шару ниркової паренхіми, який отримує 5–10 % від загального ниркового кровотоку. Порушення системної гемодинаміки та різке зниження перфузії нирок індукує аферентну вазоконстрикцію, що є найбільш поширеною причиною гострого тубулярного некрозу каналців. Гострий тубулярний некроз призводить до обструкції каналців некротичним епітелієм і перерозподілу гломерулярного фільтрату в інтерстицій, що клінічно проявляється явищами оліго- або анурії [8].

Згідно з даними літератури [2], етіологічними факторами розвитку ГНН у кардіохірургічних пацієнтів у періопераційному періоді є: синдром низького серцевого викиду (СНСВ), кардіогенний шок, кровотечі, інфаркт міокарда, серцева недостатність, тампонада серця, тромбоемболія легеневої артерії. Значну роль також відіграють гіповолемія, рентгеноконтрастування, тривалий штучний кровообіг (ШК) — понад 180 хв, інотропна терапія, застосування внутрішньоаортальної балонної контрпульсації (ВАБК), емболія судин нирок, переливання компонентів крові, підвищений рівень білірубину, ендогенні токсини, післяопераційна інфекція, сепсис [3].

Основними передопераційними факторами ризику розвитку ГНН при операціях у умовах ШК, згідно зі шкалою Thakar [4], є: доопераційний рівень креатиніну плазми більше 185 ммоль/л, застійна серцева недостатність, фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) менше 35 %, інсулінозалежний цукровий діабет, екстрена операція, доопераційне використання ВАБК.

До інтраопераційних факторів ризику розвитку ГНН зараховують: низький перфузійний тиск, неппульсуючий кровотік, створюваний апаратом ШК, емболічні ушкодження нирок, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), пов'язане з ендотоксемією, викидом катехоламінів та інших медіаторів запалення. Найважливішим чинником, що знижує ризик розвитку ГНН у кардіохірургії, є скорочення часу оперативного втручання та тривалості штучного кровообігу. Основним фактором захисту паренхіми нирок від ушкодження є підтримання адекватного серцевого викиду і мінімізація періодів (навіть короткочасної) гіпотензії.

Фактори ризику розвитку ГНН (з практичної точки зору) зручно розділити на такі групи [6]:

- фактори ризику, які піддаються корекції (модифікуються);
- фактори ризику, які піддаються корекції в окремих випадках;
- фактори ризику, які не піддаються корекції.

До факторів, які піддаються корекції (модифікуються), зараховують: передопераційну анемію, гемотрансфузії в періопераційному періоді, крововтрату, коагулопатію, реторакотомію з приводу хірургічної кровотечі. До факторів ризику, які модифікуються в окремих випадках, належать: тривалий час ШК (наприклад, у пацієнтів з високим ризиком розвитку ГНН і очікуванням пролонгованого ШК можливе виконання менш великої операції з метою вкорочення часу ШК), проведення ВАБК (у пацієнтів після постановки ВАБК, по можливості, необхідно відкласти проведення оперативного втручання на деякий час).

Мета дослідження — проаналізувати фактори ризику розвитку гострої ниркової недостатності у кардіохірургічних хворих у періопераційному періоді, а також можливості впливу на фактори ризику, що модифікуються, вивчити шляхи мінімізації ризиків. Оптимізувати схему інтенсивної терапії гострої ниркової недостатності за допомогою як медикаментозних засобів, так і ренальної замісної терапії.

Матеріали та методи дослідження

З грудня 2013 р. по квітень 2014 р. на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії для дорослих Державної установи «Інститут серця МОЗ України» перебувало 485 пацієнтів після операцій в умовах ШК з ФВ ЛШ менше 40 %.

Гостре ушкодження нирок виявили у 106 (21,8 %) пацієнтів, які відповідно до шкали RIFLE [10] були розділені на три групи:

Група 1 (Risk) — 48 пацієнтів (зниження кліренсу креатиніну більше 25 % від вихідного або діурез менше 0,5 мл/(кг·год) понад 6 год).

Група 2 (Injury) — 44 пацієнти (зниження кліренсу креатиніну більше 50 % від вихідного або діурез менше 0,5 мл/(кг·год) більше 12 год).

Група 3 (Failure) — 14 пацієнтів (зниження кліренсу креатиніну більше 75 % або діурез менше 0,3 мл/(кг·год) понад 24 год або анурія більше 12 год).

Для розрахунку кліренсу креатиніну використовували рівняння Cockcroft–Gault:

Кліренс креатиніну (мл/хв) = $[(140 - \text{вік}) \cdot \text{маса тіла (кг)} \cdot 88] / [72 \cdot \text{креатинін плазми (ммоль/л)}]$.

Для жінок результат потрібно помножити на 0,85.

Для моніторингу гемодинамічних показників ми використовували комплекс клінічних, інструментальних і лабораторних даних: артеріальний тиск (АТ), середній АТ, центральний венозний тиск (ЦВТ), ЕКГ-моніторинг, оцінка кислотно-лужно-

го стану, газів крові, визначення периферичної перфузії, швидкості діурезу. У пацієнтів із нестабільною гемодинамікою проводили аналіз показників центральної гемодинаміки за допомогою катетера в легеневій артерії (типу Swan–Ganz).

Результати дослідження та їх обговорення

Усі пацієнти, які знаходилися у відділенні інтенсивної терапії після операцій зі ШК, розглядалися нами як такі, що мають високий ризик розвитку ГНН. Згідно з результатами аналізу передопераційних факторів ризику за шкалою Thakar, зі 485 (100 %) пацієнтів у післяопераційному періоді ренальна замісна терапія буде необхідною 23 (4,8 %) особам.

Безпосередньо перед оперативним втручанням 26 пацієнтів мали ту чи іншу ступінь порушення функції нирок, що в переважній кількості випадків (23 пацієнти) було наслідком існуючої серцевої недостатності. Зростання рівнів креатиніну і сечовини в крові було безпосередньо пов'язано з тривалістю та ступенем вираженості серцевої недостатності; 5 пацієнтів мали в анамнезі власне захворювання нирок і діагностовану хронічну ниркову недостатність, із них 2 пацієнти до операції перебували на системному гемодіалізі.

Після надходження до відділення інтенсивної терапії нами проводився аналіз усіх фармакологічних препаратів, які приймав пацієнт, щодо їх нефротоксичності. До нефротоксичних лікарських препаратів належать: радіоконтрастні речовини, аміноглікозидні антибіотики, інгібітори АПФ, нестероїдні протизапальні засоби, бета-блокатори, сульфаніламідні, бета-лактаміні антибіотики, амфотерицин В, декстранни. Препарати з вираженими нефротоксичними властивостями нами були відмінені або замінені на менш токсичні. Також дози усіх препаратів були ретельно підібрані відповідно до кліренсу креатиніну.

Особливу увагу ми приділяли стану функції нирок після рентгеноконтрастних досліджень (коронарографія, ангіопульмонографія, зондування порожнин серця, комп'ютерна томографія з контрастуванням). У доопераційному періоді були виконані рентгеноконтрастні дослідження 475 (97,7 %) пацієнтам, із них 27 (5,8 %) пацієнтів оперовані за екстремними показаннями у день дослідження. Планові операції проводили через дві доби після дослідження. Частота розвитку ГНН після операцій, виконаних у день дослідження, становила 39,3 %, що приблизно удвічі вище, ніж у пацієнтів, прооперованих у плановому порядку.

У профілактиці ГНН ключову роль відіграє правильна інфузійна та гідратаційна терапія. Одразу після надходження пацієнта з операційної для досягнення цільових показників ЦВТ (80–120 мм вод. ст.) або тиску заклинювання легеневих капілярів (6–10 мм рт. ст.) проводили інфузійну терапію колоїдними розчинами (500–1000 мл розчинів на основі желатинолу або гідроксіетилкрохмалу). Препарати, що використовувалися для корекції показників гемостазу свіжозамороженої плазми (СЗП) і гіпоальбумінемії (200–400 мл 20 % альбуміну), також справляли свій гемодинамічний ефект. Кристалоїдні розчини в першу добу використовували в об'ємі від 1,5 до 3,5 л, що залежало від показників моніторингу гемодинаміки та швидкості післяопераційного діурезу.

Рівень гемоглобіну в крові є детермінантою тканинної гіпоксії. Цільовим рівнем гемоглобіну у післяопераційного пацієнта ми вважали не менше 90 г/л. У пацієнтів із післяопераційною ішемією міокарда, розповсюдженим атеросклерозом мозкових судин, вираженим стенозом ниркових артерій, хворих віком понад 80 років гемоглобін підтримувався на рівні більше 100 г/л. Згідно з даними літератури, не-

гативними ефектами періопераційної анемії є пряме гіпоксичне ушкодження нирок, порушення гемостазу (функціонування тромбоцитів залежить від концентрації гемоглобіну). Післяопераційні кровотечі, зумовлені гіпогемоглобініндукованою коагулопатією потребують агресивної терапії препаратами крові та, найчастіше, виконання реторакотомії.

За нашими даними, ризик розвитку ГНН у пацієнтів після реторакотомії виявився приблизно в 1,5 рази вищим. Навіть при припиненні кровотечі консервативними методами виникає велика загроза ушкодження нирок, зумовлена постгеморагічною коагулопатією, інтоксикацією згустками, які лізуються, мікро- і макроемболіями. Показанням для проведення реторакотомії була кількість ексудату більше 10 мл/кг. За період спостереження виконано 9 реторакотомій, після яких у 3 (33 %) пацієнтів розвинулася ГНН.

З метою профілактики післяопераційної анемії вживали відповідних профілактичних заходів: застосування стимуляторів еритропоезу (еритропоетину) на доопераційному етапі, своєчасна відміна антикоагулянтів, призначення антифібринолітичних препаратів, мінімізація інтраопераційної втрати крові та зменшення рівня гемодилуції. Використання еритроцитарної маси з терміном придатності менше 5 днів істотно знижує ризик розвитку ГНН.

При лікуванні пацієнтів, у яких застосовували керовану гіпотензію (аневризма аорти, гострий інфаркт міокарда, велика ранова поверхня, коагулопатія та ін.), необхідно здійснювати адекватне волемічне навантаження, що істотно впливає на прогноз розвитку ГНН порівняно з гіпотензією на тлі гіповолемії. При зникненні необхідності в керованій гіпотензії необхідно якнайшвидше переходити до цільових показників АТ.

У більшості пацієнтів у післяопераційному періоді для підтримки адекватних показників гемодинаміки застосовували інотропну підтримку добутаміном дозою 5–10 мкг/(кг·хв). При недостатній компенсації серцевого викиду і персистуванні ознак синдрому низького серцевого викиду (СНСВ) інотропну терапію посилювали допаміном — 2–6 мкг/(кг·хв) або норадреналіном — 0,1–0,3 мкг/(кг·хв). За даними Di Giantomasso [5], норадреналін має здатність збільшувати нирковий кровотік, діурез і кліренс креатиніну. Діурез часто відновлювався після оптимізації системної гемодинаміки навіть без застосування діуретиків. У разі неефективності використовували підтримку гемодинаміки за допомогою ВАБК.

При появі ознак ГНН наша тактика полягала у збільшенні цільових рівнів АТ до 130–150 мм рт. ст., середній АТ підтримували не нижче 80 мм рт. ст., цільові показники частоти серцевих скорочень становили 90–100 уд./хв (у 73 пацієнтів використовували електрокардіостимуляцію за допомогою міокардіальних електродів, які рутинно вшивались усім хворим під час операцій на відкритому серці). Пацієнти, що страждають на цукровий діабет, артеріальну гіпертензією, хворі з гострим порушенням мозкового кровообігу в анамнезі, а також особи після 70 років потребують обов'язкового застосування «гіпердинамічного» маневру.

Гемодинаміка пацієнтів після ШК з низькою ФВ ЛШ вельми залежна від діурезу, тому, незважаючи на негативні властивості петльових діуретиків, їх застосування є життєво необхідним. Нами використовувалася методика постійної цілодобової інфузії фуросеміду дозою 5–7 мг/кг на добу [2]. Для потенціювання дії петльових діуретиків використовували діуретики інших груп (гіпотіазид, урегін). При появі метаболічного ацидозу з'ясували причину його виникнення і проводили корекцію дефіциту основ бікарбонатом натрію.

Усім хворим показані раннє ентеральне харчування та стимуляція перистальтики. При використанні збалансованих сумішей («Пептамен», «Клінутрен») розрахунок калоражу становив близько 30 ккал/кг на добу. Підвищення внутрішньочеревного тиску (наприклад, при динамічній кишковій непрохідності, метеоризмі тощо) може призводити до безпосередньої компресії ниркових мисок, що потребує своєчасної діагностики і, за необхідності, хірургічної декомпресії (якщо внутрішньочеревний тиск більше 20 мм рт. ст.).

Після оперативного втручання усім пацієнтам показане профілактичне призначення антибактеріальних препаратів. При високому ризику ГНН препаратами вибору є карбапенеми (меропенем, іміпенем, дорипенем, ертапенем), моксифлоксацин («Авелокс»), лінезолід («Зивокс»), бета-лактами. Аміноглікозиди призначали за життєвими показаннями, ванкоміцин не застосовувався.

За неефективності консервативного лікування розглядалося питання про проведення гемодіалізу. Основними показаннями для гемодіалізу (за Bellomo) були [9]: гіперкаліємія (калій сироватки крові більше 6,5 ммоль/л), перевантаження рідиною (виражені набряки, особливо набряк легенів), стійкий ацидоз (рН менше 7,1), анурія або олігурія (діурез менше 200 мл протягом 12 год), кліренс креатиніну менше 20 мл/хв, азотемія (сечовина більше 30 ммоль/л), уремична енцефалопатія, перикардит, плеврит, кровотеча або нейропатія. Замісна терапія гемодіалізом знадобилася 11 (2,4 %) пацієнтам, це удвічі менше, ніж очікувалося (згідно з прогностичною шкалою Thakar). З 11 пацієнтів, які отримали замісну терапію, померло 2, що становило 22 %. Як правило, ми використовували методику переривчастого діалізу, поєднану з ультрафільтрацією. При гемодинамічній нестабільності швидкість діалізу сповільнювалася. Летальність при гемодіалізі, за даними літератури [7], становить 27–87,5 %.

Висновки

Гостра ниркова недостатність є складною проблемою кардіохірургії, що потребує комплексного та поетапного підходу. Лікування ГНН є складним, дорогим і, на жаль, не завжди успішним. Найбільш ефективними заходами боротьби залишаються профілактичні заходи на кожному етапі знаходження пацієнта у стаціонарі (обстеження — операційна — інтенсивна терапія). Правильна передопераційна підготовка пацієнтів, підтримка оптимального рівня АТ, уникнення епізодів гіпотензії, забезпечення оптимального водного балансу, оптимального рівня гемоглобіну, мінімізація використання нефротоксичних препаратів, а також зменшення часу штучного кровообігу дозволяють досягти зменшення частоти розвитку ГНН, частоти використання гемодіалізу, знижують летальність і час перебування пацієнта у стаціонарі.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Acute renal failure and cardiac surgery* / T. Bove, F. Monaco, R. D. Covello, A. Zangrillo // *Intensive care and Cardiovascular Anesthesia*. – 2009. – Vol. 1 (3). – P. 13–21.
2. *Mehta R. L. Diuretics in critically ill patients with acute renal failure* / R. L. Mehta, G. M. Chertow // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289. – P. 1379–1381.
3. *Tuttle K. R. Predictors of acute renal failure after cardiac surgical procedures* / K. R. Tuttle, N. K. Worrall, R. D. Lunn // *Am. J. Of kidney Diseases*. – 2003. – N 41. – P. 76–83.

4. *A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery / C. V. Thakar, S. Arrigain, S. Worley [et al.] // J AmSocnephrol. – 2005. – Vol. 16. – P. 162–168.*
5. *Shlipak M. G. The Clinical Challenge of Cardiorenal Syndrome / G. M. Shlipak, B. M. Massie // Circulation. – 2004. – Vol. 110 (12). – P. 1514–1517.*
6. *Risk factors for developmen to acute renal failure (ARF) requiring dialysis in patients undergoing cardiac surgery / W. S. Suen, C. K. Mok, S. W. Chiu [et al.] ; Department of Surgery, University of Hong Kong, China // Angiology. – 1998, Oct. – Vol. 49 (10). – P. 789–800.*
7. *Requirement for renal replacement therapy inpatients undergoing cardiac surgery / J. F. Gummet, J. Bucerius, T. Walther [et al.] ; Department of Cardiac Surgery, Heart Center, University of Leipzig, Leipzig, Germany // Thorac Cardiovasc Surg. – 2004, Apr. – Vol. 52 (2). – P. 70–76.*
8. *Bellomo R. Indications and criteria for initiating renal replacement therapy in the intensive care unit / R. Bellomo, C. Ronco // Kidney International. – 1998. – Vol. 66. – P. 106–110.*
9. *Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: Focus on Modifiable Risk Factors / K. Korkouti, D. N. Wijeyesundera, T.M. Yau [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 495–502.*

REFERENCES

1. Bove T., Monaco F., Covello R.D., Zangrillo A. Acute renal failure and cardiac surgery. *Intensive care and Cardiovascular Anesthesia* 2009; 1 (3): 13-21.
2. Mehta R.L., Chertow G.M. Diuretics in critically ill patients with acute renal failure. *JAMA* 2003; 289: 1379-1381.
3. Tuttle K.R., Worrall N.K., Lunn R.D. Predictors of acute renal failure after cardiac surgical procedures. *Am. J. Ofkidney Diseases* 2003; 41: 76-83.
4. Thakar C.V., Arrigain S., Worley S. et al. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Socnephrol* 2005; 16: 162-168.
5. Shlipak M.G., Massie B.M. The Clinical Challenge of Cardiorenal Syndrome. *Circulation* 2004; 110 (12): 1514-1517.
6. Suen W.S., Mok C.K., Chiu S.W., Cheung K.L., Lee W.T., Cheung D., Das S.R., He G.W., Department of Surgery, University of Hong Kong Risk factors for developmen to acute renal failure (ARF) requiring dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *China Angiology* 1998, Oct; 49 (10): 789-800.
7. Gummet J.F., Bucerius J., Walther T., Doll N., Falk V., Schmitt D.V., Mohr F.W. Department of Cardiac Surgery, Heart Center, University of Leipzig, Leipzig, Germany. Requirement for renal replacement therapy inpatients undergoing cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004, Apr; 52 (2): 70-76.
8. Bellomo R., Ronco C. Indications and criteria for initiating renal replacement therapy in the intensive care unit. *Kidney International* 1998; 66: 106-110.
9. Korkouti K., Wijeyesundera D.N., Yau T.M. et al. Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: Focus on Modifiable Risk Factors. *Circulation* 2009; 119: 495-502.

Надійшла 6.08.2014

В. П. Міщенко, І. В. Руденко, М. Б. Запорожченко,
В. В. Колесникова, С. В. Андреев

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТЕРАПІЇ ГЕСТАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.3-06-085-092

В. П. Мищенко, И. В. Руденко, М. Б. Запорожченко, В. В. Колесникова,
С. В. Андреев

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Цель. На основании изучения полиморфизма генов эндотелиальной NO-синтазы (eNOS3), ингибитора активатора тканевого плазминогена 1-го типа (PAI-1), уровня гомоцистеина оценить риск генетической предрасположенности в баллах в механизмах развития гестационных осложнений и провести патогенетическое обоснование их терапии.

Материалы и методы. У 300 беременных оценен риск генетической предрасположенности в баллах в механизмах развития гестационных осложнений и проведено патогенетическое обоснование их терапии.

Результаты. Мутантный вариант полиморфизма *eNOS3* a/a определен в 67,4 %, PAI-1 4G/4G — в 65,9 % случаев. Концентрация гомоцистеина оказалась в 2,8 раза больше нормы. Степень риска развития гестационных осложнений в группе А была минимальной (< 0,9), в группе В — невыраженной (0,9–1,1), в группе Б — повышенной (> 1,1).

Выводы. Гестационные осложнения относятся к мультифакторным заболеваниям, среди причин развития которых — полиморфизм генов эндотелиальной NO-синтазы, ингибитора активатора тканевого плазминогена 1-го типа, повышение уровня гомоцистеина.

Ключевые слова: гестационные осложнения, патогенез, терапия.

UDC 618.3-06-085-092

V. P. Mishchenko, I. V. Rudenko, M. B. Zaporozhchenko, V. V. Kolesnikova,
S. V. Andreev

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF GESTATIONAL COMPLICATIONS MANAGEMENT

Aim. Basing on the study of gene polymorphism of endothelial NO-synthase (eNOS3), tissue plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1), homocysteine levels, to assess the risk of genetic predisposition in points in mechanisms of gestational complications development and conduct pathogenetic substantiation of their therapy.

Materials and methods. There was estimated the risk of genetical predisposition in points in development mechanisms of gestational complications and the pathogenetic substantiation of their therapy is made in 300 pregnant women.

Results. Mutant variant of polymorphism *eNOS3* a/a is defined at 67.4%, PAI-1 4G/4G — 65.9 % of cases. Concentration of homocysteine was in 2.8 times higher than norm. Degree of risk of gestational complications development in group A was minimal (< 0.9), in group B — non-pronounced (0.9–1.1), in group B — increased (> 1.1).

Conclusions. Gestational complications belong to multifactorial disease, among causes of which is genetic polymorphism of endothelial NO-synthase, tissue plasminogen activator inhibitor type 1, increased levels of homocysteine.

Key words: gestational complications, pathogenesis, therapy.

Частота гестаційних ускладнень не має тенденції до зниження у всіх країнах світу. Ускладнення перебігу вагітності належать до мультифакторних захворювань. Останні мають детермінацію групами генів. Нормальні гени за несприятливого впливу факторів зовнішнього середовища можуть сприяти розвитку захворювань внаслідок спадкової схильності [4].

Спадкова схильність передбачає передачу нащадкам певних алелів генів. Гени схильності визначають високу ймовірність розвитку конкретного захворювання [10].

В акушерській практиці на особливу увагу заслуговують гени ендотеліальної дисфункції. Ендотеліальна дисфункція є однією з головних ланок патогенетичного механізму розвитку акушерських ускладнень. Прогресування ендотеліальної дисфункції під час вагітності — одна з причин дисметаболических порушень в організмі матері, плода, фетоплацентарному комплексі, що клінічно проявляється дисфункцією плаценти, передчасним відшаруванням плаценти, захворюваннями плода та ін. [6]. Ендотелій є метаболічним органом загальною масою більше 2 кг, довжина моношару ендотеліальних клітин перевищує 7 км [7].

У патогенезі розвитку ендотеліальної дисфункції лежить зниження синтезу оксиду азоту (NO) в ендотеліоцитах. Оксид азоту синтезується у клітинах ендотелію судин, нейронах, тромбоцитах, макрофагах, клітинах мозкового шару надниркових залоз, трофобласта, тканин плаценти, міометрія, у м'язових і еластичних волокнах судин, епітеліальних клітинах нирок тощо. Біологічна активність NO стимулюється метаболітами, включаючи L-аргінін, брадикінін та інші біологічні речовини [3; 8].

Функція ендотелію регулюється численними генами, у тому числі геном ендотеліальної NO-синтази (*eNOS3*), яка забезпечує баланс між процесами вазодилатації та вазоконстрикції. Ген *eNOS3* контролює рівень NO та його функції. Оксид азоту регулює функцію судин, оксидантні процеси, має протизапальний ефект, блокує агрегацію тромбоцитів, зв'язується в судинному ендотелії з Fe^{2+} гемовою частиною оксигемоглобіну з формуванням метгемоглобіну і поглинанням його еритроцитами, у м'язових клітинах судин активує K^+ -канали і пригнічує Ca^{2+} -канали, у результаті чого виникає вазодилатація. Оксид азоту впливає на серцево-судинний гомеостаз, імунний статус, на цитотоксичну активність макрофагів [3; 4; 7].

Інгібітор активаторів плазміногену-1 (PAI-1) кодується геном *PAI-1* PLANH1, у промоторній ділянці якого є зона, що містить послідовність 4 або 5 основ гуаніну — 4G, 5G. Основними видами поліморфізму гена є: 5G/5G, 5G/4G, 4G/4G. Наявність алелів 5G супроводжується меншою активністю щодо продукції PAI-1 та високою активністю перетворення плазміногену в плазмін, ніж алелів 4G. У носіїв алелів 4G концентрація PAI-1 вища, ніж у носіїв алелів 5G, що призводить до підвищення ризику порушення функцій плаценти, невиношування, тромбозу, ожиріння, гіперхолестеринемії, септичних інфекцій, летальності внаслідок гальмування фібринолізу [2; 9].

Гомоцистеїн — незамінна сірковмісна ендогенна амінокислота, структурний елемент протейнів, є продуктом перетворення з метіоніну. Дисфункція метаболічних процесів гомоцистеїну і нестача вітамінів групи В (фолатів) призводять до нагромадження гомоцистеїну в клітинах, міжклітинному просторі, плазмі крові, сприяють ураженню внутрішньої поверхні судин і розвитку системної ендотеліальної дисфункції, гіперкоагуляції. Існують генетично детерміновані (гомозиготні та гетерозиготні форми) і набуті причини гіпергомоцистеїнемії. Гомоцистеїн вільно переходить через фетоплацентарний бар'єр і може здійснювати фетотоксичну дію. Під

час вагітності рівень гомоцистеїну фізіологічно знижується до моменту пологів і в III триместрі становить 3,3 мкмоль/л [1; 9].

Мета роботи: на підставі вивчення поліморфізму генів ендотеліальної NO-синтази (*eNOS3*), інгібітора активатора тканинного плазміногену 1-го типу (*PAI-1*), рівня гомоцистеїну оцінити ризик генетичної схильності в балах у механізмах розвитку гестаційних ускладнень і провести патогенетичне обґрунтування їх терапії.

Матеріали та методи дослідження

Проведено обстеження 300 вагітних, із них 30 вагітних з неускладненим перебігом вагітності, пологів, післяпологового періоду, які народили здорових дітей, утворили контрольну групу А. До групи Б увійшли 135 вагітних з ознаками гестаційних ускладнень, яким проводилися стандартні лікувально-профілактичні заходи, до групи В — 135 жінок, яким за 3–4 міс. до запліднення і під час гестації застосовано розроблені та вдосконалені лікувально-профілактичні заходи щодо зниження частоти і тяжкості акушерсько-перинатальних ускладнень.

Визначення алелів b/b, a/a, b/a ендотеліальної NO-синтази в інтроні 4 (*eNOS3* 4b/4a) і 5G/5G, 5G/4G, 4G/4G фібринолітичної активності *PAI-1* (*PAI-1* PLANH1 675 5G/4G) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції.

Розрахунок ступеня ризику спадкової схильності розвитку гестаційних ускладнень для кожного алеля досліджуваних генів проводився в балах. Наявність гомозиготного a/a і 4G/4G поліморфізму генів *eNOS3* і *PAI-1* відповідала 2 балам кожна, гетерозиготних алелів b/a і 5G/4G — 1 балу, гомозиготного b/b і 5G/5G — 0 балам.

Кількісне визначення загального L-гомоцистеїну в людській крові або плазмі проводили тест-системою методом імуноферментного аналізу. Рівень гомоцистеїну 5,6–8,4 мкмоль/л розцінювався як низький, 10,0–15,0 мкмоль/л — середній, 20,0–30,0 мкмоль/л — високий.

Результати дослідження та їх обговорення

Частота поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази в інтроні 4 (*eNOS3*) в контрольній групі А b/b становила 21 (70,0 %), a/a — 3 (10,0 %), a/b — 6 (20,0 %) спостережень (табл. 1).

У крові жінок групи Б мутантний варіант поліморфізму *eNOS3* a/a визначено у 91 (67,4 %), b/b — у 15 (11,1 %) спостереженнях ($p < 0,01$ по відношенню до контрольної групи), b/a — у 29 (21,5 %) випадках.

У групі В частота мутантного варіанта поліморфізму *eNOS3* a/a сягала 90 (66,7 %), b/a — 45 (33,3 %) випадків.

Частота нормального гомозиготного генотипу 5G/5G гена *PAI-1* PLANH1 675 5G/4G у групі А становила 20 (66,7 %), гомозиготного генотипу 4G/4G — 1 (3,3 %), гетерозиготного генотипу 5G/4G — 9 (30,0 %) спостережень.

У групі Б частота поліморфного гомозиготного генотипу 4G/4G гена *PAI-1* PLANH1 675 5G/4G дорівнювала 89 (65,9 %) випадків ($p < 0,01$ щодо контрольної групи), гомозиготного генотипу 5G/5G — 12 (8,9 %), гетерозиготного генотипу 5G/4G — 34 (25,2 %) спостереження.

Таблиця 1

Результати визначення частоти поліморфізму досліджуваних генів, абс. (%)

Гено-тип	Група		
	А, n=30	Б, n=135	В, n=135
Поліморфізм гена <i>eNOS3</i> 4b/4a			
b/b	21 (70,0)	15* (11,1)	—
a/a	3 (10,0)	91* (67,4)	90* (66,7)
b/a	6 (20,0)	29 (21,5)	45 (33,3)
Поліморфізм гена <i>PAI-1</i> PLANH1 675 5G/4G			
5G/5G	20 (66,7)	12* (8,9)	—
4G/4G	1 (3,3)	89* (65,9)	86* (63,7)
5G/4G	9 (30,0)	34 (25,2)	49 (36,3)

Примітка. * — $p < 0,01$ по відношенню до контрольної групи.

Таблиця 2

Вміст гомоцистеїну в крові вагітних

Три-мєстр	Група		
	А, n=30	Б, n=135	В, n=135
I	8,4±0,3	18,2±0,3*#	9,1±0,4*
II	7,20±0,28	22,50±0,24*#	11,1±0,4*
III	5,70±0,23	29,10±0,83*#	12,1±0,5*

Примітки:

- * — $p < 0,01$ по відношенню до контрольної групи.
- # — $p < 0,01$ по відношенню до групи В.
- $p < 0,01$ щодо попереднього визначення.

гідробіоптерин, кальцій/кальмодулін). Кофактор флавінаденіндинуклеотид містить вітаміни групи В, низький рівень вітамінів сприяє гіпергомоцистеїнемії.

Грунтуючись на даній схемі, профілактику і лікування гестаційних ускладнень спадкової схильності доповнено призначенням L-аргініну (Тивортин), гепатопротекторів (есенціале, хофітол та ін.), антиоксидантів, дезагрегантів, вітамінів групи В, комплексу мікроелементів (Fe, Ca, Zn), при високому ризику тромбоутворення — антикоагулянтів, білкововмісної дієти (крім випадків з гіпергомоцистеїнемією).

Ефективність запропонованих лікувально-профілактичних заходів оцінено за розрахунком ступеня ризику розвитку гестаційних ускладнень згідно з формулою

Гомозиготний поліморфний генотип 4G/4G гена *PAI-1* PLANH1 675 5G/4G у групі В визначений у 86 (63,7 %) випадках ($p < 0,01$ щодо контрольної групи), гетерозиготний генотип 5G/4G — у 49 (36,3 %).

При фізіологічному перебігу вагітності (контрольна група А) рівень гомоцистеїну мав тенденцію до зниження в процесі гестації, але не виходив за межі референтних величин (табл. 2).

По відношенню до контрольної групи А концентрація гомоцистеїну в крові вагітних групи Б була в 2,8 разу більшою ($p < 0,01$), що розцінювалося як гіпергомоцистеїнемія легкого ступеня тяжкості.

У групі В рівень гомоцистеїну утримувався на верхній межі норми і лише наприкінці III триместру його концентрація перевищувала верхню межу референтних величин. Вміст гомоцистеїну в групі В був в 1,6 разу більшим по відношенню до контрольної групи ($p < 0,01$).

Таким чином, однією з ланок ризику розвитку гестаційних ускладнень є генетично детермінований поліморфізм ендотеліальної NO-синтази й інгібітора активатора тканинного плазміногену 1-го типу, при якому відзначається підвищення рівня гомоцистеїну.

Схематично цей механізм можна представити так: L-аргінін (донатор оксиду азоту) всмоктується в тонкому кишечнику, транспортується в печінку і є субстратом для продукції NO. Синтез NO з L-аргініну забезпечується *eNOS3* з 5 кофакторами (флавінаденіндинуклеотид, флавінмононуклеотид, гем, тетра-

$$\Sigma m / k,$$

де m — сума балів усіх індивідуальних генотипів;

k — кількість вивчених генетичних варіантів [5].

Установлено, що у групі А сума балів була менше 0,9, що відповідало мінімальному ступеню ризику, у групі В — 0,9–1,1 — ступінь ризику невиражений, у групі Б — більше 1,1 — ступінь ризику підвищений. Перспективою подальших розробок з цієї проблеми буде удосконалення передконцепційної профілактики репродуктивних втрат мультифакторної природи.

Висновки

1. Гестаційні ускладнення належать до мультифакторних захворювань, однією з причин розвитку яких є поліморфізм генів ендотеліальної NO-синтази, інгібітора активатора тканинного плазміногену 1-го типу, підвищення рівня гомоцистеїну.

2. Дисметаболізм NO зумовлений порушенням всмоктування L-аргініну в тонкому кишечнику, транспортування його в печінку, порушенням синтезу NO внаслідок зниження активності ендотеліальної NO-синтази і флавінаденіндинуклеотиду, що містить вітаміни групи В. Низький рівень вітамінів сприяє гіпергомоцистеїнемії, порушенню згортання крові, яке залежить від функціонального стану інгібітора активатора тканинного плазміногену 1-го типу.

3. Профілактика та лікування гестаційних ускладнень спадкової схильності повинна включати призначення L-аргініну (Тивортин), гепатопротекторів (есенціале, хофітол та ін.), антиоксидантів, дезагрегантів, вітамінів групи В, комплексу мікроелементів (Fe, Ca, Zn); при високому ризику тромбоутворення — антикоагулянтів, білкововмісної дієти (крім випадків з гіпергомоцистеїнемією).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Влияние гипергомоцистеинемии на репродуктивные потери и ее коррекция во время беременности* / А. А. Левина, С. А. Васильев, Н. М. Полозков [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2009. – № 6. – С. 34–37.

2. *Вплив мутації інгібітора активатора плазміногену I типу та мутації фібриногену В на виношування вагітності* / К. В. Воронин, Т. О. Лоскутова, Н. В. Кравченко [та ін.] // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2011. – С. 113–116.

3. *Жабченко И. А.* Роль донаторов оксида азота в комплексе лечебных мероприятий при преэклампсии / И. А. Жабченко, А. Г. Цыпкун, А. М. Жицкий // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 1 (58). – С. 126–132.

4. *Запорожан В. М.* Сучасні погляди на діагностику гестаційних ускладнень / В. М. Запорожан, В. П. Міщенко, І. В. Руденко // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2011. – С. 369–372.

5. *Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности. Генетическая карта репродуктивного здоровья: метод. рекомендации* / сост. : В. С. Баранов, Т. Э. Иващенко, А. С. Глозов [и др.] ; под ред. В. С. Баранова и Э. К. Филамазяна. – СПб. : ООО «Изд-во Н-Л», 2009. – 68 с. : ил. – (Серия Ex libris «Журнал акушерства и женских болезней»).

6. *Павлова Т. В.* Анализ полиморфизма гена эндотелиальной (eNOS) NO-синтазы при развитии гестоза у первородящих женщин / Т. В. Павлова // Материалы международной научно-практической конференции. Казань, 17–18 мая 2010 г. – Казань, 2010. – С. 246–251.

7. Chatterjee A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation / A. Chatterjee, J. D. Catravas // *Vascul. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 49 (4/6). – P. 134–140.
8. *Effect of prolonged oral supplementation with L-arginine in blood pressure and nitric oxide synthesis in preeclampsia* / K. Rytlewski, R. Olszanecki, R. Korbut [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 35 (1). – P. 32–37.
9. *Goodman C. S. Which thrombophilic gene mutations are risk factors for recurrent pregnancy loss?* / C. S. Goodman, C. B. Coulam, R. S. Jeyendran // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2006. – Vol. 56, N 4. – P. 230–236.
10. *Zimmern R. L. The clinical use of genetics and molecular biomarkers: a public health perspectives* / R. L. Zimmern // *Europ. J. Human Genetics.* – 2008. – Vol. 16, Suppl. 2. – P. 7.

REFERENCES

1. Levina A.A., Vasilev S.A., Polozkov N.M. et al. Influence of hyperhomocysteinemia on reproductive losses and its correction during pregnancy. *Gematologia i transfusiologia* 2009; 6: 34-37.
2. Voronin K.V., Loskutova T.O., Kravchenko N.V. et al. *Vplyv mutatsii inhibitora aktyvatora plazminogenu I typu ta mutatsii fibrinogenu B na vunosuvannya vagitnosti. Sbirnyc naukovykh prats Asotsiatsii akusherov-ginekologiv Ukrainy* [Influence of mutation of the inhibitor activator of plasminogen — I type and mutation of fibrinogen B on carrying of the pregnancy] Kiev, Intermed, 2011, p. 113-116.
3. Zhabtchenko I.A., Tsyapkun A.G., Zhitsky A.M. Role of aid donors of oxide of nitrogen in a complex of medical actions at preeclampsia. *Tavrisheskiy medico-biologicheskiy vestnik* 2012; 15 (2); p. 1 (58): 126-132.
4. Zaporozhan V.M., Mishchenko V.P., Rudenko I.V. *Suchasni pohlyady na diahnozyku hestatsiynnykh uskladnen'. Sbirnyc naukovykh prats Asotsiatsii akusherov-ginekologiv Ukrainy* [Contemporary look on diagnostic of the gestatitoin complication], Kiev, Intermed, 2011, p. 369-372.
5. Baranov V.S., Ivashchenko T.E., Glotov A.S. et al.; V. S. Baranov and E. K. Falamazyan (eds.) [Definition of hereditary predisposition to some frequent diseases at pregnancy. A genetical card of reproductive health: methodical recommendations]. SPb. : “Publishing house N-L”, OOO, 2009. 68 p. : illustration (Series Ex libris “Journal of obstetrics and female illnesses”).
6. Pavlova T.V. *Analiz polimorfizma gena endotelialnoi (eNOS) NO-cintazy pro razvitii gestoza u pervorodyashchikh zhenshchin. Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Analys of polymorphism of a gene endothelial (eNOS) NO-syntase at development gestosis at firstbirth women]. Materials of Intern. Scient.-Pract. Conference, Kazan, 2010, p. 246-251.
7. Chatterjee A., Catravas J.D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul. Pharmacol* 2005; 49 (4/6): 134-140.
8. Rytlewski K., Olszanecki R., Korbut R. et al. Effect of prolonged oral supplementation with L-arginine in blood pressure and nitric oxide synthesis in preeclampsia. *Eur. J. Clin. Invest* 2009; 35 (1): 32-37.
9. Goodman C.S., Coulam C.B., Jeyendran R.S. Which thrombophilic gene mutations are risk factors for recurrent pregnancy loss? *Am. J. Reprod. Immunol.* 2006; 56 (4): 230-236.
10. Zimmern R.L. The clinical use of genetics and molecular biomarkers: a public health perspectives. *Europ. J. Human Genetics* 2008; 16, Suppl. 2: 7.

Надійшла 13.08.2014

Я. М. Підгірний, О. В. Філик

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ПОРУШЕНЬ У СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ТРОМБОЗІВ ВЕН У ДІТЕЙ ІЗ СЕПСИСОМ

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна*

УДК 616.94+616.94-06]:616.151.5

Я. М. Підгірний, О. В. Філик

ІНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗОВ ВЕН У ДЕТЕЙ С СЕПСИСОМ

Введение. Частота возникновения тромбоза у детей составляет от 0,07 до 0,14 случаев на 10 000 детей и 5,3 случая на 10 000 госпитализированных детей. Причиной меньшей распространенности тромбоза у детей по сравнению со взрослыми являются такие факторы: низкая концентрация прокоагулянтных белков, повышенное количество α 2-макроглобулина и хорошие антитромботические свойства эндотелия.

Целью исследования было изучить динамику изменений системы гемостаза у детей с сепсисом, возможность их коррекции эноксипарином и верифицировать статистически значимые показатели системы гемостаза, влияющие на возникновение тромбоза и их взаимосвязь с цитокинами.

Материалы и методы. Нами обследовано 58 детей, которые были разделены на контрольную группу (38 детей) и исследуемую группу (20 детей). Пациенты исследуемой группы, в отличие от пациентов контрольной группы, получали низкомолекулярный гепарин (эноксапарин) в дозе 0,01 мл/кг два раза в день подкожно.

Для изучения системы гемостаза мы исследовали: протромбиновый индекс, тромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализационное соотношение, уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов, антитромбин III, уровень D-димеров, время XIIa-зависимого фибринолиза, количество тромбоцитов. Уровни TNF- α , IL-6, IL-2 определяли с помощью ИФА. Для построения прогностической модели вероятности развития тромбоза вен мы использовали метод логистической регрессии.

Результаты. У пациентов исследуемой группы достоверно возрастал уровень IL-2 на этапах исследований d5 и d7 по сравнению с контрольной группой пациентов. Установлено, что риск венозного тромбоза у пациентов с сепсисом увеличивается с ростом тромбинового индекса, уровня фибриногена, оценки по шкале P-MODS и со снижением показателей по шкале ISTH.

Выводы. При применении низкомолекулярного гепарина (эноксипарина) у детей с сепсисом и гиперкоагуляцией достоверно возрастает уровень противовоспалительного цитокина IL-2 и уменьшается срок пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии.

Ключевые слова: тромбоз вен, сепсис, логистический регрессионный анализ, гемостазиограмма, дети.

INTENSIVE THERAPY OF DISORDERS IN THE HEMOSTATIC SYSTEM AND PREDICTING THE RISK OF VENOUS THROMBOSIS IN CHILDREN WITH SEPSIS

Background. The incidence of thrombosis in children is generally lower than in adults, ranging from 0.07 to 0.14 cases per 10,000 children and 5.3 cases per 10,000 hospitalized children. The reason for the lower prevalence of thrombosis in children is decreased plasma concentrations of coagulant proteins, increased amounts of α_2 -macroglobulin and an enhanced antithrombotic property of the vascular endothelium.

The aim of the study was to examine the dynamics of changes in the hemostatic system in children with sepsis, the possibility of correcting enoxaparin and verify statistically significant indicators of hemostasis and their correlation with the level of cytokines.

Methods. We examined 58 patients with sepsis aged 6–12 years. Patients were divided into two groups (control group included 38 patients, the experimental group — 20 patients). The patients of experimental group received low-molecular weight heparin (LMWH) (enoxaparin) in a dose of 0.01 ml/kg twice daily subcutaneously.

To investigate the hemostatic profile we determined: prothrombin index, thrombin index, activated partial thromboplastin time, international normalized ratio, soluble fibrin-monomer complexes, antithrombin III, levels of D-dimers, time of XIIa-dependent fibrinolysis, platelet count. The levels of TNF- α , IL-6, IL-2 was determined by ELISA. We used logistic regression analysis to construct a predictive model of the probability of thrombosis of veins.

Results. Patients receiving enoxaparin, demonstrated a significant increase in anti-inflammatory cytokine IL-2 on the stages of the research d5 and d7, compared with a control group of patients. It was established that the risk of venous thrombosis in patients with sepsis increases with increasing of TI, fibrinogen level, estimates for P-MODS, and with a decreasing of the evaluation on ISTH scale.

Conclusions. In applying in children with sepsis and hypercoagulation LMWH (enoxaparin) leads to an increase in the level of IL-2 and a significant reduction of the period of stay in the intensive care unit.

Key words: venous thrombosis, sepsis, logistic regression analysis, hemostasiogram, children.

Тромбоз у дітей — це досить рідкісна гемостазіологічна подія. Частота виникнення тромбозів у дітей загалом є набагато нижчою, ніж у дорослих, і становить від 0,07 до 0,14 випадку на 10 000 дітей та 5,3 випадку на 10 000 госпіталізованих дітей [1]. Понад 80 % випадків тромбозів пов'язані з тяжким преморбідним станом пацієнтів або з тяжким генералізованим системним захворюванням. Найвищою серед популяції дітей є частота виникнення тромбозів у новонароджених — вона становить 23–30 випадків на 10 000 живих новонароджених, що пов'язують із високим рівнем гематокриту та водночас низьким рівнем факторів згортання і їх природних інгібіторів, за винятком лише фактора фон Віллебранда; та у пацієнтів підліткового віку, що пояснюють гормональними змінами, які подібні з вагітністю у підлітків, курінням та ожирінням. Причини нижчої частоти виникнення тромбозів у дітей, порівняно з дорослими пацієнтами, не до кінця вивчені, в основному їх пов'язують із тим, що у дітей інтактний ендотелій, нижчий рівень генерації тромбіну та підвищений рівень α_2 -макрोगлобуліну, що є інгібітором тромбіну, та відсутність вікових модифікуючих факторів виникнення тромбозу у дітей [2]. Активація коа-

гуляції при септицемії відбувається через зовнішній шлях активації тканинного фактора. Активація контактної системи не бере участі у формуванні порушень гемостазу, проте задіюється при розвитку шоку [3].

Геморагічні прояви переважають при швидкому розвитку синдрому, а при більш повільному прогресуванні змін гемостазу провідними є тромботичні прояви. Сьогодні в Україні відсутні дані про частоту розвитку мікротромбоутворення та частоту виникнення тромбозів у дітей із сепсисом, а також щодо способів розв'язання даної клінічної проблеми.

Мета дослідження — вивчити динаміку змін системи гемостазу у дітей із сепсисом, можливість їх корекції еноксипарином і верифікувати статистично значущі показники системи гемостазу, що впливають на виникнення тромбозу, та їх взаємозв'язок із цитокінами.

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 58 дітей від 6 до 12 років, що перебували на лікуванні у ВАІТ ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» у період з 1.10.2012 р. по 1.10.2013 р. з діагнозом сепсис.

Дизайн дослідження: проспективне, відкрите, нерандомізоване. Критерії включення у дослідження: 2 і більше ознаки синдрому загальної відповіді організму на запалення (СЗВЗ), вогнище інфекції, вік від 6 до 12 років. Критерії виключення з дослідження: тромбофілія в анамнезі, гемофілія, вроджені вади серця, постійний прийом антиагрегантів й антикоагулянтів до розвитку сепсису, термінальний стан.

Хворі були розділені на дві групи (група С₁ — контрольна, 38 пацієнтів, група С₂ — основна, 20 пацієнтів), які не відрізнялися між собою за такими показниками, як середній вік, стать, тяжкість стану та рівень поліорганної дисфункції, стан системи гемостазу за шкалою дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові, Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) та за оцінкою International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH, 2001). У 20 пацієнтів основної групи в алгоритм інтенсивної терапії як теоретично обґрунтований підхід до розв'язання проблеми гіперкоагуляції при ДВЗ було включено застосування низькомолекулярного гепарину (НМГ) еноксипарину.

Для дослідження системи гемостазу визначали: протромбіновий індекс (ПТІ), тромбіновий індекс (ТІ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), міжнародне нормалізаційне відношення (МНВ), розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК), антитромбін ІІІ (АТ ІІІ), використовуючи мануальні методики з діагностичними наборами фірми «ТЕХНОЛОГІЯ-СТАНДАРТ» (Росія); для дослідження часу ХІІа-залежного фібринолізу — діагностичний набір фірми «РЕНАМ» (Росія); рівень D-димерів визначали кількісним методом з допомогою діагностичного набору фірми «SIEMENS» на напівавтоматичному коагулометрі «SYSMEX 560». Рівень TNF- α , ІЛ-6, ІЛ-2 визначали з допомогою імуноферментного аналізу наборами реактивів «ВЕКТОР БЕСТ» (Росія). Для визначення ДВЗ нами було використано діагностичний алгоритм згідно з рекомендаціями ISTH [4] та оцінку за шкалою діагностики ДВЗ крові за рекомендаціями JAAM [5].

Динаміку показників гемостазу, рівня цитокінів і стану системи гемостазу за шкалами ДВЗ крові аналізували на першу, третю, п'яту, сьому добу від початку лікування.

Згідно з протоколом дослідження, пацієнти основної групи при гіперкоагуляції отримували НМГ (еноксипарин) підшкірно двічі на добу з розрахунку 0,01 мл/кг маси тіла. Ефективність антикоагулянтної терапії моніторували за рівнем анти-Ха-активності (цільовий інтервал: 0,5–1,0 ОД анти-Ха/мл через 4 год після введення). Пацієнти з гіперкоагуляцією отримували НМГ (еноксипарин) до зниження їх оцінки за алгоритмом ISTH (2001) до 2 балів упродовж трьох діб.

Усі отримані кількісні результати досліджень підлягали статистичній обробці загальноприйнятими методами варіаційної та кореляційної статистики з використанням значень середнього арифметичного (M), середнього квадратичного відхилення (σ), критерію Стюдента (t), рівня значущості (p).

Для опису первинного масиву даних використовували методи описової статистики. За умови нормального розподілу вибірки дані опрацьовували з допомогою параметричних критеріїв (t -критерій Стюдента), при невідповідності вибірки законам нормального розподілу використовували непараметричні методи статистики (критерії Манна — Уїтні і Вілкоксона). Визначення значущості відмінностей між середніми проводили за допомогою порівняння дисперсій ANOVA. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p \leq 0,05$.

Для побудови прогностичної моделі ймовірності розвитку тромбозу вен застосовано метод логістичної регресії. Адекватність та ймовірність опрацьованих математичних моделей проводили за допомогою критерію Вальда та χ^2 -квадрата (шляхом порівняння з табличним значенням для відповідного числа степенів вільності).

Результати дослідження та їх обговорення

При сепсисі характерним є розвиток симптомів ендотеліальної дисфункції та прогресування тромбоцитопенії, що пов'язують з ризиком розвитку тромбозів і ДВЗ-синдрому. В ініціації та продовженні запально-активованої активації коагуляції центральну роль відіграє тканинний фактор. Експресія тканинного фактора *in vivo* більш залежна від рівня ІЛ-6. З-поміж прозапальних цитокінів TNF- α найбільше посилює адгезію циркулюючих гранулоцитів і моноцитів до клітин ендотелію судин і стимулює процеси їх міграції в тканини. Відповідно, гіперцитокінемія не лише активує ендотелій, ініціюючи системну ендотеліальну дисфункцію, але й сприяє розгортанню в сусідніх тканинах запальної реакції з явищами альтерації. Після незначного підвищення активності системи гемостазу, починаючи зі стадії гіперкоагуляції при ДВЗ-синдромі також неухильно прогресує зниження рівня основних антикоагулянтів.

Ми вивчали динаміку рівнів прозапальних і протизапальних цитокінів (табл. 1). На першому етапі дослідження у пацієнтів обох груп відмічалися високі рівні TNF- α та ІЛ-6. Достовірних відмінностей між величинами активності прозапальних цитокінів у пацієнтів обох груп не виявлено ($p > 0,05$).

В основній групі пацієнтів зниження рівня TNF- α на етапі дослідження d3 становило 72,3 % від вихідних значень, у контрольній групі — 61,9 %. На цьому добу лікування рівень TNF- α у пацієнтів обох груп знижувався порівняно з попереднім етапом дослідження та становив у основній групі ($3,8 \pm 0,4$) пг/мл, у контрольній — ($4,3 \pm 0,6$) пг/мл (див. табл. 1), проте залишався статистично достовірно вищим від норми.

На етапі дослідження d3 рівень ІЛ-6 статистично достовірно знижувався у пацієнтів обох груп. Для пацієнтів основної групи дане зниження становило 71,2 % відносно рівня ІЛ-6 на етапі дослідження d1, у пацієнтів контрольної групи — 64,7 %. У пацієнтів обох груп на етапах дослідження d5 і d7 рівень ІЛ-6 усе ще достовірно перевищував показники норми (див. табл. 1).

Рівень цитокінів у дітей із сепсисом, пг/мл, $M \pm \sigma$

Показник	Група пацієнтів	Етапи дослідження			
		d ₁	d ₃	d ₅	d ₇
TNF- α	C ₁ , n=38	18,1 \pm 1,9*	6,9 \pm 1,2**	4,5 \pm 0,9	4,3 \pm 0,6**
	C ₂ , n=20	18,3 \pm 2,8*	5,1 \pm 1,2**	4,2 \pm 0,7	3,8 \pm 0,4**
IL-6	C ₁ , n=38	120,8 \pm 14,3*	42,6 \pm 2,8**	34,1 \pm 2,5	30,8 \pm 1,8**
	C ₂ , n=20	123,1 \pm 12,8*	35,5 \pm 3,2**	27,4 \pm 0,8	22,1 \pm 1,1**
IL-2	C ₁ , n=38	3,2 \pm 0,1*	3,1 \pm 0,4	3,1 \pm 0,2	2,9 \pm 0,3
	C ₂ , n=20	3,3 \pm 0,4*	3,2 \pm 0,5	4,1 \pm 0,8**	5,8 \pm 0,7**

Примітка. У табл. 1 і 2: * — відмінності від норми при $p < 0,05$; ** — відмінності від даних попереднього етапу дослідження при $p < 0,05$.

Рівень IL-2 у пацієнтів досліджуваної групи на етапі дослідження d₁ становив (3,3 \pm 0,4) пг/мл, у пацієнтів контрольної групи — (3,2 \pm 0,1) пг/мл. Рівень IL-2 статистично достовірно зростав у пацієнтів досліджуваної групи впродовж усього дослідження: на етапі d₅ він становив (4,1 \pm 0,8) пг/мл, на етапі d₇ — (5,8 \pm 0,7) пг/мл, що відповідає зростанню на 75,7 % від вихідних показників. У пацієнтів контрольної групи рівень IL-2 залишався на практично незмінному рівні впродовж усього дослідження (рис. 1).

При аналізі показників системи гемостазу в пацієнтів із сепсисом на етапі дослідження d₁ нами виявлено відхилення від норми показників посткоагуляційної фази гемостазу та в системі природних антикоагулянтів.

В обох групах пацієнтів на всіх етапах дослідження показники АЧТЧ і МНВ статистично достовірно не відрізнялися від показників практично здорових дітей ($p > 0,05$; табл. 2).

Рівень ТІ у пацієнтів обох груп не відрізнявся від показників норми у перший і третій дні лікування ($p > 0,05$), проте знижувався в обох групах на п'яту добу і в основній групі становив (82,7 \pm 10,8) %; у контрольній — (80,1 \pm 15,2) %; повертався до норми на сьомий день у пацієнтів основної групи і становив (88,5 \pm 5,9) % та залишався нижчим за норму у контрольній групі та становив (82,2 \pm 6,1) %. Аналогічною була динаміка змін і рівня загального фібриногену, проте ці зміни перебували в межах нормальних значень для даного показника (див. табл. 2).

У пацієнтів досліджуваної групи відмічалось швидше зниження рівня РФМК порівняно з пацієнтами контрольної групи. На етапі дослідження d₁ рівень РФМК у пацієнтів досліджуваної групи становив (12,9 \pm 3,8) мг% ($p < 0,05$), у пацієнтів контрольної групи — (12,6 \pm 2,9) мг% ($p < 0,05$). На третю добу лікування в досліджуваній групі він знижувався на 27,8 % і становив (10,1 \pm 3,5) мг%

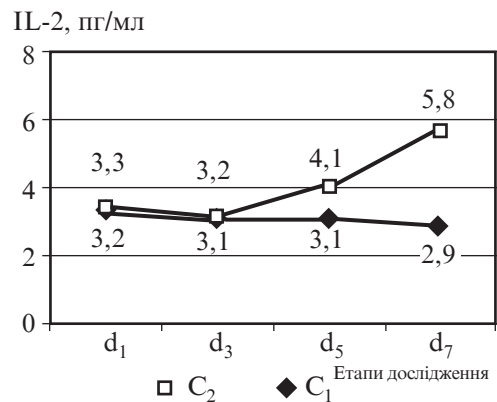


Рис. 1. Динаміка показників IL-2 у пацієнтів із сепсисом

Динаміка показників гемостазиограми у дітей із сепсисом, $M \pm \sigma$

Показник	Група пацієнтів	Етапи дослідження			
		d ₁	d ₃	d ₅	d ₇
ПТІ, %	C ₁ , n=38	81,1±14,5*	85,5±8,6**	86,2±5,2	86,3±6,1
	C ₂ , n=20	80,1±15,3*	84,9±9,5**	85,9±6,1	86,2±5,2
МНВ	C ₁ , n=38	1,34±0,15	1,22±0,15	1,15±1,11	1,08±0,05
	C ₂ , n=20	1,33±0,18	1,38±0,09	1,31±0,12	1,34±0,07
АЧТЧ, с	C ₁ , n=38	43,8±8,3	42,8±4,4	41,7±4,8	38,6±2,5
	C ₂ , n=20	42,5±7,9	41,9±5,2	40,5±4,6	35,1±2,9
ТІ, %	C ₁ , n=38	89,4±14,7	84,2±16,4	80,1±15,2**	82,2±6,1
	C ₂ , n=20	87,8±15,3	85,6±14,1	82,7±10,8**	88,5±5,9
Загальний фібриноген, г/л	C ₁ , n=38	4,0±1,5	4,0±0,6	3,8±0,9	3,3±0,3
	C ₂ , n=20	4,1±1,4	3,9±0,3	3,3±0,8	3,9±0,5
РФМК, мг%	C ₁ , n=38	12,6±2,9*	11,4±2,4	10,8±2,8	6,1±1,2**
	C ₂ , n=20	12,9±3,8*	10,1±3,5**	9,5±2,6	5,2±1,1**
ХІа-залежний фібриноліз, хв	C ₁ , n=38	143,3±10,9*	129,5±19,8**	111,5±11,5**	89,2±13,1**
	C ₂ , n=20	145,4±15,5*	122,1±15,2**	109,6±12,1**	73,1±8,9**
АТ III, %	C ₁ , n=38	75,7±12,5*	77,3±11,8	80,1±8,5	82,5±7,1**
	C ₂ , n=20	76,5±11,8*	83,1±6,5**	88,2±7,9**	95,4±6,3**
D-димери, нг/мл	C ₁ , n=38	3861±401*	2547±253**	2118±168	1503±173**
	C ₂ , n=20	3904±508*	1844±182**	1105±117**	963±156**
Активність анти-Ха, ОД анти-Ха/мл	C ₁ , n=38	0	0	0	0
	C ₂ , n=20	0,58±0,04	0,75±0,12	0,71±0,08	0,65±0,11

($p < 0,05$), у контрольній — на 14 % і становив (11,4±2,4) мг% ($p < 0,05$); на п'яту добу цей рівень становив (9,5±2,6) мг% і (10,8±2,8) мг% відповідно і до сьомої доби знижувався до (5,2±1,1) мг% ($p < 0,05$) у досліджуваній групі, що дорівнювало 45,3 % від рівня на попередньому етапі дослідження, та до рівня (6,1±1,2) мг% ($p < 0,05$) у досліджуваній групі, що становило 43,5 % порівняно з попереднім етапом дослідження (див. табл. 2).

Аналізуючи рівень D-димерів, відмітили, що у пацієнтів досліджуваної групи відбувався швидший регрес даного маркера впродовж лікування порівняно з пацієнтами контрольної групи, що можна пояснити зниженням формування депозитів фібрину при застосуванні НМГ (енноксипарину). У першу добу дослідження рівень D-димерів у досліджуваній групі становив (3904±508) нг/мл ($p < 0,05$), у контрольній — (3861±401) нг/мл ($p < 0,05$), на третю добу в досліджуваній групі знижувався на 52,8 % порівняно з першою добою і становив (1844±182) нг/мл ($p < 0,05$), у контрольній групі відповідно знижувався на 34,1 % і становив (2547±253) нг/мл. На п'я-

ту добу лікування статистично достовірне зниження рівня D-димерів відмічалось тільки у досліджуваній групі, а на сьому добу лікування його рівень у досліджуваній групі становив (963 ± 156) нг/мл, а в контрольній — (1503 ± 173) нг/мл (рис. 2).

При аналізі показників динаміки АТ III виявлено, що його рівень був статистично нижчим від норми у пацієнтів обох груп на початку дослідження, нормалізувався на п'яту добу у пацієнтів досліджуваної групи і становив $(88,2 \pm 7,9)$ %, а у пацієнтів контрольної групи залишався нижчим від норми і на сьому добу лікування дорівнював $(82,5 \pm 7,1)$ % (див. табл. 2).

При аналізі часу ХПа-залежного фібринолізу ми встановили значне подовження даного показника для пацієнтів обох груп і у першу добу лікування: у досліджуваній групі він становив $(145,4 \pm 15,5)$ хв, у контрольній — $(143,3 \pm 10,9)$ хв. На третю добу лікування цей показник знижувався, порівняно з попереднім етапом дослідження, на 10,7 % у контрольній групі та на 19,1 % у досліджуваній групі та становив $(122,1 \pm 15,2)$ і $(129,5 \pm 19,8)$ хв відповідно. На сьому добу час ХПа-залежного фібринолізу для пацієнтів обох груп суттєво перевищував показники практично здорових дітей, проте знижувався, порівняно з попереднім етапом дослідження, на 25 % у контрольній групі та на 50 % у досліджуваній і становив $(89,2 \pm 13,1)$ і $(73,1 \pm 8,9)$ хв відповідно (див. табл. 2).

У пацієнтів досліджуваної групи рівень тяжкості стану на етапах дослідження d3, d5 та d7 був достовірно нижчим, порівняно з показниками в контрольній групі, та становив $(6,5 \pm 0,2)$, $(3,1 \pm 0,3)$ та $(1,9 \pm 0,4)$ бала відповідно, у контрольній групі на відповідних етапах дослідження дорівнював $(8,8 \pm 0,7)$, $(4,2 \pm 0,4)$ та $(3,1 \pm 0,2)$ бала.

Рівень синдрому поліорганної дисфункції у пацієнтів досліджуваної групи на сьому добу лікування був удвічі нижчим, порівняно з рівнем у пацієнтів контрольної групи, і становив $(0,4 \pm 0,2)$ та $(0,8 \pm 0,1)$ бала відповідно ($p < 0,05$).

При аналізі показників системи гемостазу за шкалою ДВЗ JAAM і за оцінкою ISTH (2001) ми встановили, що у пацієнтів досліджуваних груп швидше регресували ознаки ДВЗ за обома шкалами оцінки системи гемостазу. Для пацієнтів обох груп відмічалось статистично достовірне зниження показників порушень у системі гемостазу за оцінкою ISTH (2001) на етапах дослідження d5 та d7, що становило для досліджуваної групи $(1,4 \pm 0,2)$ і $(0,9 \pm 0,1)$ бала відповідно, для пацієнтів контрольної групи — $(2,1 \pm 0,3)$ і $(1,5 \pm 0,2)$ бала відповідно. Проаналізувавши порушення в системі гемостазу за шкалою ДВЗ JAAM, ми виявили, що дані показники були достовірно нижчими у досліджуваній групі, порівняно з контрольною, на етапах дослідження d3, d5 та d7 і становили відповідно: $(0,9 \pm 0,2)$ і $(1,4 \pm 0,4)$ бала на етапі d3; $(0,5 \pm 0,1)$ і $(1,1 \pm 0,3)$ бала на етапі d5; $(0,20 \pm 0,05)$ і $(0,8 \pm 0,1)$ бала на етапі d7.

Нами проаналізовано середній час лікування пацієнтів у відділенні анестезіології й інтенсивної терапії, а також середній термін госпіталізації пацієнтів із сепсисом. Для пацієнтів досліджуваної групи ці показники становили $(3,25 \pm 0,50)$ і

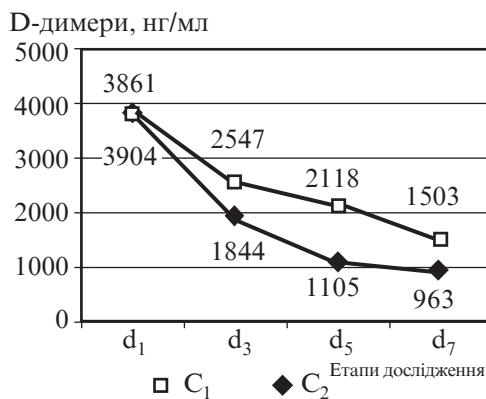


Рис. 2. Динаміка рівня D-димерів у пацієнтів із сепсисом

(6,50±0,25) доби, для пацієнтів контрольної групи — (4,75±0,25) і (10,25±0,75) доби відповідно.

Отже, при включенні в лікування пацієнтів із сепсисом і гіперкоагуляцією НМГ (еноксипарину) достовірно швидше знижуються такі показники посткоагуляційного гемостазу, як РФМК і D-димери, що корелює з аналогічною динамікою зниження рівня ІЛ-6 та TNF-α і зростанням рівня ІЛ-2. Крім того, у пацієнтів досліджуваної групи достовірно зростає рівень АТ III, порівняно з контрольною групою хворих, і виявлено достовірний кореляційний зв'язок між рівнями АТ III та ІЛ-2.

Така динаміка показників системи гемостазу та цитокінів супроводжується зменшенням термінів лікування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії та їх госпіталізації. Це можна пояснити швидшим регресом синдрому загальної відповіді організму на запалення, синдрому поліорганної недостатності та зменшенням тяжкості стану у таких пацієнтів.

При розробці способу прогнозування індивідуального ризику розвитку тромбозу вен у пацієнтів із сепсисом нами було проаналізовано поєднану дію 16 факторів (ПТІ, МНВ, ТІ, АЧТЧ, рівень фібриногену, РФМК, час XIIа-залежного фібринолізу, АТ III, D-димери, тромбоцити, P-MODS, ІЛ-2, ІЛ-6, TNF-α, оцінка за шкалою JAAM, оцінка за шкалою ISTH) за допомогою методу логістичної регресії.

Отримані результати засвідчують, що при поєднаній дії ризик виникнення тромбозу вен у пацієнтів із сепсисом зростає зі збільшенням ТІ, фібриногену, P-MODS, а також зниженням оцінки за шкалою ISTH.

Підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, можна отримати значення R для визначення ймовірності виникнення тромбозу вен:

$$R = -25,002 + 0,242 \cdot (\text{ТІ, \%}) + 1,860 \cdot (\text{фібриноген, г/л}) + 1,711 \cdot (\text{P-MODS, бали}) - 4,340 \cdot (\text{ISTH, бали}).$$

Достовірність обчислених коефіцієнтів перевірено за допомогою методу Вальда та ксі-квадрата, а загалом модель є достовірною ($p < 0,05$) і надає змогу вірно передбачити появу патології у 92,9 % випадків.

У пацієнтів групи C_1 було діагностовано 4 випадки тромбозів вен, у пацієнтів групи C_2 — жодного випадку.

Висновки

1. У дітей із сепсисом виявлено зміни у посткоагуляційній фазі гемостазу та в системі природних антикоагулянтів. Ризик виникнення тромбозу вен у пацієнтів із сепсисом зростає зі збільшенням ТІ, рівня фібриногену, оцінки за P-MODS, а також зі зниженням оцінки за шкалою ISTH.

2. Включення в інтенсивну терапію сепсису еноксипарину приводить до зростання рівня протизапального цитокіну ІЛ-2.

3. При включенні в інтенсивну терапію еноксипарину достовірно швидше знижуються терміни лікування пацієнтів у відділенні анестезіології та термін госпіталізації.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Thrombotic disease in critically ill children* / M. C. McCrory, K. M. Brady, C. Takemoto [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* – 2011. – Vol. 12, N 1. – P. 80–89.
2. *Guzetta N. A. Principles of hemostasis in children: models and maturation* / N. A. Guzetta, B. E. Miller // *Pediatric Anesthesia.* – 2011. – Vol. 21. – P. 3–10.

3. *Sepsis, thrombosis and organ dysfunction* / N. Semeraro, C. T. Ammollo, F. Semeraro [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2012. – Vol. 129, N 3. – P. 290–295.
4. *Diagnosis of overt disseminated intravascular coagulation in a general hospital — meaning of the ISTH score system, fibrin monomers and lipoprotein complex formation* / P. Cauchie, C. Cauchie, K. Z. Boudjeltia [et al.] // *Am J Hematol*. – 2006. – Vol. 81. – P. 414–419.
5. *Баркаган З. С. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома* / З. С. Баркаган, А. П. Момот // *Медицина неотложных состояний*. – 2013. – № 5 (52). – С. 146–152.

REFERENCES

1. McCrory M.C., Brady K.M., Takemoto C. Thrombotic disease in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2011; 12 (1): 80-89.
2. Guzzetta N.A., Miller B.E. Principles of hemostasis in children: models and maturation. *Pediatric Anesthesia* 2011; 21: 3-10.
3. Semeraro N., Ammollo C.T., Semeraro F. et al. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thrombosis Research* 2012; 129 (3): 290-295.
4. Cauchie P., Cauchie C., Boudjeltia K.Z. Diagnosis of overt disseminated intravascular coagulation in a general hospital — meaning of the ISTH score system, fibrin monomers and lipoprotein complex formation. *Am J Hematol*. 2006; 81: 414-419.
5. Barkagan Z.S., Momot A.P. Modern aspects of pathogenesis, diagnosis and therapy of DIC. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy* 2013; 5 (52): 146-152.

Надійшла 19.08.2014

УДК 616.94-036.882.082.001.4

Л. О. Мальцева, М. Ф. Мосенцев, В. М. Лісничка

ДОСВІД РОБОТИ ВІДДІЛЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ХВОРИХ ІЗ ГНІЙНО-СЕПТИЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ КЗ «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ОБЛАСНА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ ІМ. І. І. МЕЧНИКОВА»

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

*КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова»,
Дніпропетровськ, Україна*

УДК 616.94-036.882.082.001.4

Л. А. Мальцева, Н. Ф. Мосенцев, В. Н. Лисничая

ОПЫТ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ КУ «ДНЕПРО- ПЕТРОВСКАЯ ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА ИМ. И. И. МЕЧНИКОВА»

Введение. Число пациентов с сепсисом увеличивается во всем мире на 8,7 % в год, при этом летальность остается в пределах от 20 до 30 % с уменьшением на 0,47 % в год с 2008 по 2013 гг., после того как Surviving Sepsis Campaign Guidelines (SSC Guidelines) был введен в клиническую практику.

Цель данного исследования — определение роли специализированного отделения интенсивной терапии для больных с сепсисом в лечении тяжелого сепсиса и септического шока.

Результаты. Введение рекомендаций согласительной комиссии ACCP/SCCM 1992, международной конференции по определению сепсиса SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS 2003, международного септического форума, SSC Guidelines 2004, 2008, 2012, ESPEN guidelines для энтерального и парентерального питания и других международных рекомендаций ассоциировалось со снижением летальности в отделении интенсивной терапии для больных с сепсисом с 31,7 до 16,9 %.

Заключение. Это исследование подтверждает, что опыт отделения интенсивной терапии для больных с сепсисом может быть использован для формирования руководств, основанных на национальных протоколах по лечению тяжелого сепсиса и септического шока.

Ключевые слова: сепсис, тяжелый сепсис, отделение интенсивной терапии.

UDC 616.94-036.882.082.001.4

L. O. Mal'tseva, M. F. Mosentsev, V. M. Lisnycha

THE EXPERIENCE OF INTENSIVE CARE UNIT FOR SEPTIC PATIENTS IN CE "DNIPROPETROVSK REGIONAL CLINICAL HOSPITAL NAMED AFTER I. I. MECHNYKOV"

Introduction. The incident of septic patients increases worldwide by 8.7% annually, and mortality rate remains from 20 to 30 % with decrease by 0.47% annually from 2008 to 2013 after the Surviving Sepsis Campaign (SSC) Guidelines was introduced in clinical practice.

The purpose of this study was to determine the role of special intensive care unit (ICU) for septic patients in management of severe sepsis and septic shock.

Results. The introduction of ACCP/SCCM consensus conference 1992 recommendation, SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference 2003, international sepsis forum program, SSC guidelines 2004, 2008, 2012, ESPEN guidelines for enteral and parenteral nutrition and other international guidelines was associated with mortality reducing from 31.7 to 16.94% in ICU for septic patients.

Conclusion. This study supports the thesis that the experience of ICU for septic patients may be use for the formation of Guideline-Based National Program for management of severe sepsis and septic shock.

Key words: sepsis, severe sepsis, intensive care unit.

Вступ

Кількість випадків тяжкого сепсису і септичного шоку щороку зростає в усьому світі на 8,7 %, проте летальність залишалася на рівні 20–30 % у розвинутих країнах [1] і лише з 2008 р. упостерігалася щорічна тенденція до зниження на 0,47 %, що асоціюється з широким впровадженням міжнародних рекомендацій з лікування тяжкого сепсису і септичного шоку Surviving Sepsis Campaign Guidelines [2].

Систематизований професійний підхід до розв'язання проблеми сепсису з імплементацією міжнародних рекомендацій SSC Guidelines 2004, 2008, 2012 сприяв зниженню летальності з 33,1 до 24,6 % [2], втім, роль спеціалізованих відділень для лікування септичних хворих залишилася невизначеною, оскільки відділення інтенсивної терапії даного профілю досі є нечисленними не тільки в Україні, а і в інших країнах [3].

Мета дослідження — визначення ролі високоспеціалізованого відділення інтенсивної терапії для хворих із гнійно-септичною патологією та спеціально підготов-

леного медичного персоналу у розв'язанні проблем сепсису як можливого зразка для створення національної програми з лікування хворих на сепсис.

Відділення інтенсивної терапії для хворих з гнійно-септичною патологією (спеціалізоване відділення інтенсивної терапії сепсису) функціонує у структурі КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова» (КЗ «ДОКЛМ») з 01.06.1996 р. Доцільність відкриття відділення інтенсивної терапії сепсису зумовлена наявністю в лікувальному закладі кількох центрів з лікування гнійно-септичних захворювань і ускладнень:

— центр гнійної хірургії (панкреатогенний сепсис, абдомінальний сепсис, кишкові нориці);

— лор-відділення (рино- й отогенний менінгоенцефаліт, абсцес головного мозку, асоційовані з лор-патологією);

— відділення щелепно-лицевої хірургії (одонтогенна флегмона порожнини рота, одонтогенний менінгоенцефаліт і абсцес головного мозку, остеонекроз щелепи);

— відділення пульмонології (тяжка поза- і госпітальна пневмонія);

— відділення нейрохірургії (пост-травматичний і післяопераційний менінгоенцефаліт, абсцес головного мозку, гнійний епідури́т, спондиліт);

— акушерсько-гінекологічні відділення (пельвіоперитоніт, акушерський сепсис).

Загальна летальність при тяжкому сепсисі та септичному шоці за період 1996–2013 рр. подана в табл. 1.

У 1992 р. ACCP/SCCM консенсус ввів поняття SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome — синдром системної запальної відповіді). Згідно із визначенням, пусковими моментами розвитку SIRS були: локальна або генералізована інфекція, травма, опіки, ішемія. Висока летальність у 1996 р. (31,7 %) була зумовлена освоєнням технологій ведення пацієнтів з тяжким сепсисом і септичним шоком. У практичну діяльність почали впроваджуватися рекомендації та терапевтичні стратегії APCP/SCCM консенсусу.

Узгодження понять перебігу сепсису потребувало використання систем оцінки тяжкості стану пацієнтів, що дають можливість об'єктивного визначення систем життєзабезпечення, ефективності проведеної терапії, прогнозування летальності. У клініці було впроваджено

Таблиця 1
Загальна летальність при тяжкому сепсисі та септичному шоці за період 1996 (6 міс.) – 2013 рр.

Рік	Кількість пролікованих хворих	Кількість померлих	Летальність, %
1996 (6 міс.)	82	26	31,7
1997	286	65	22,8
1998	251	62	24,7
1999	313	63	20,3
2000	303	58	19,1
2001	301	49	16,2
2002	349	69	19,8
2003	285	46	16,1
2004	329	67	20,4
2005	328	65	19,8
2006	311	60	19,3
2007	327	76	23,2
2008	354	88	24,8
2009	358	74	20,7
2010	347	81	23,3
2011	338	68	20,1
2012	343	72	20,9
2013	366	62	16,9
Усього	5571	1151	20,6

систему APACHE II (Acute Physiology Age Chronic Health Evolution), що вперше запропонована Knaus W. A. et al. (1981). Для оцінки органної недостатності ми почали використовувати об'єктивну, просту і доступну шкалу SOFA (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment), прийняту Європейським товариством інтенсивної медицини (European Society of Intensive Care Medicine, ESICM) і погоджену з робочою групою ESICM із проблем сепсису.

Період 2001–2004 рр. характеризувався:

1. Впровадженням у практику інтенсивної терапії тяжкого сепсису і септичного шоку ключових рекомендацій Барселонської декларації 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference.

2. Впровадженням нових критеріїв для діагностики SIRS септичного генезу.

3. Впровадженням розроблених і опублікованих у 2001 р. міжнародних рекомендацій International Sepsis Forum, заснованих на принципах доказової медицини.

Після проведеної в Барселоні конференції в жовтні 2002 р. розпочато і розгорнуто міжнародний рух за виживаність при сепсисі (Surviving Sepsis Campaign, SSC) — перша його фаза. У 2003 р. експерти — члени комітету SSC розробили порадник, який включав ключові рекомендації з лікування тяжкого сепсису і септичного шоку. Ці рекомендації були представлені для клінічного використання в 2004 р. і є другою фазою міжнародного руху за виживаність при сепсисі. Протягом 2006 і 2007 рр. після численних зустрічей і обговорень Керуючий комітет руху за виживання при сепсисі представив керівний документ з діагностики та інтенсивної терапії сепсису. Ця третя фаза передбачала впровадження справжніх рекомендацій у клінічну практику, коли результати їх практичного застосування були оцінені, підходи до інтенсивної терапії сепсису на основі моніторингу результатів спільно з практичними лікарями були вдосконалені.

Загальна кількість калорій і пропорції між окремими елементами живлення мають істотне значення при організації нутритивної підтримки і повинні відповідати рекомендаціям Європейської та Американської Асоціацій парентерального й ентерального харчування (ESPEN, ASPEN). У підсумку в 2012 р. були завершені, а у 2013 р. опубліковані нові міжнародні рекомендації з діагностики й інтенсивної терапії тяжкого сепсису та септичного шоку — International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 [4]. Дані рекомендації використовуються в нашому відділенні, починаючи з лютого 2013 р. В умовах спеціалізованого стаціонару відділення інтенсивної терапії для хворих із гнійно-септичним шоком (ВІТ ГСП) діагностичні критерії, алгоритми лікування і підтримувальна терапія при тяжкому сепсисі та септичному шоці постійно розширюються.

У ВІТ ГСП застосовуються протоколи аналгоседації з оцінкою ефективності за шкалами: RASS (Richmond Agitation Sedation Scale, шкала оцінки седації-збудження Richmond); MAAS (Motor Activity Assessment Scale, шкала оцінки рухової активності); Ramsey Scale. Оцінка когнітивних функцій: CAM ICU (Confusion Assessment Method for the ICU, метод оцінки когнітивних порушень у відділеннях інтенсивної терапії); SOMCT (Short Orientation-Memory-Concentration Test, короткий тест на орієнтацію, пам'ять, концентрацію), MMSE (Mini Mental State Examination, міні-оцінка психічного стану). Розширюються діагностичні можливості аксіальної комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної комп'ютерної томографії, спіральної комп'ютерної томографії. Є можливість дослідження церебрального кровообігу. Здійснюється інвазивний моніторинг артеріального тиску, серцевого викиду, системи NIRO, PICCO.

Септична відповідь є комплексом екстремальних розгалужених явищ, що включають запальні та протизапальні процеси, гуморальні й клітинні реакції, порушення мікроциркуляції. Діагностика сепсису й оцінка його тяжкості складається з безлічі змінних, що відображають специфічні ознаки та симптоми сепсису. Біологічні маркери посідають важливе місце у цих процесах, вказуючи на наявність або відсутність сепсису або його тяжкість, можуть диференціювати бактеріальні, вірусні або грибкові інфекції, відрізнити системні прояви сепсису від локальних інфекцій. Інше потенційне використання біологічних маркерів передбачає їх прогностичні можливості, оцінку ефективності антибактеріальної хіміотерапії, оцінку відповіді на комплексне лікування у цілому і результат захворювання, диференціювання грам-позитивних і грамнегативних мікроорганізмів, що викликають сепсис, прогнозування ускладнень сепсису та розвитку органних дисфункцій. Діагноз і прогноз при сепсисі у ВІТ ГСП додатково оцінюється за допомогою біомаркерів: прокальцитоніну (PCT), С-реактивного протеїну.

С-реактивний протеїн указує на наявність персистоючої запальної відповіді та не може бути критерієм для реескалації-деескалації антибактеріальної терапії; PCT підтверджує наявність бактеріальної інфекції, особливо тяжкого сепсису і септичного шоку, свідчить про продовження бактеріального обсіменіння ран. Рівень PCT > 1 нг/мл є сигналом для початку антибактеріальної терапії. Вважаємо, що саме динамічна зміна PCT, а не безпосередня концентрація, є предиктором ефективності антибактеріальної терапії та стаціонарного виживання. Концентрація PCT надзвичайно тісно корелює з оцінкою за SOFA у пацієнтів із септичним шоком.

Участь ВІТ ГСП у науково-практичній роботі:

Панін А. М., дисертаційна робота на тему: «Профілактика вторинних ускладнень у хворих з гнійними менінгоенцефалітами», 2000 р.

Виявлена добра фільтраційна здатність і визначений кліренс TNF- α , IL-1, IL-4 та молочної кислоти при інтермітуючій вено-венозній гемофільтрації, яка проводилась одноразово на висоті реперфузії. У підсумку швидко знижувалась активність цитокінового каскаду, поліпшувалися гемодинамічні та метаболічні показники. На 68,8 % зменшувалася частота розвитку реперфузійних ускладнень, летальність становила 11,76 %.

Мосенцев М. Ф., дисертаційна робота на тему: «Порівняльна оцінка методів інтенсивної терапії гепатоспланхнічної ішемії та її наслідків у хворих з сепсисом і поліорганною недостатністю», 2000 р.

Ентеральне використання перфторану приводить до зниження інтрамукозного ацидозу, достовірного зниження концентрацій прозапальних цитокінів і відновлення їх рівноваги з протизапальним IL-4. Достовірне зниження концентрації IgA вказує на його роль в імунному захисті на рівні слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Запобігання появі шлунково-кишкових кровотеч і візуальні ознаки регресу гострих ерозій та виразок свідчить про прискорення регенерації ентероцитів під впливом перфторану.

Волков О. О., дисертаційна робота на тему: «Оптимізація стратегій інтенсивної терапії хворих з сепсисом на основі клініко-статистичної моделі PIRO», 2007 р.

У дисертації розроблений варіант клініко-статистичної моделі PIRO. Оцінено прогностичну значущість і експертні можливості моделі для виявлення провідної ланки патологічного процесу у конкретного хворого з метою індивідуалізації інте-

нсивної терапії сепсису. Проведено аналіз наявності персистоючої органної дисфункції-недостатності у хворих, які перенесли септичний епізод.

Мосенцев М. М., дисертаційна робота на тему: «Варіанти гемодинамічної підтримки для модуляції метаболічної відповіді у хворих з тяжким сепсисом і септичним шоком», 2008 р.

Автором розроблені діагностичні критерії для виявлення метаболічного стресу і мітохондріальної дисфункції. На основі фармакокінетичного аналізу уточнені механізми дії глікостерилу, сорбілакту, реамберину, визначено оптимальні режими введення кожного з препаратів.

Коломoeць А. В., дисертаційна робота на тему: «Діагностика та лікування печінкової дисфункції у хворих на сепсис», 2009 р.

У дисертації визначені способи діагностики печінкової дисфункції та гострофазової відповіді печінки. Застосування перфторану, реамберину для модуляції мітохондріальної дисфункції у септичних хворих.

Черненко В. Г., дисертаційна робота на тему: «Оптимізація і диференціація стратегії інтенсивної терапії вторинних гнійних менингоенцефалітів», 2012 р.

У дисертації проведено ретроспективний аналіз структури захворювання і рівня летальності залежно від локалізації первинного осередку й алгоритму інтенсивної терапії вторинних гнійних менингоенцефалітів. Здійснено ретроспективний аналіз ймовірності розвитку інфекційних ускладнень при вимірюванні внутрішньочерепного тиску внутрішньошлуночковими датчиками.

На даний час лікарем відділення Лісничою В. М. завершується виконання дисертаційної роботи на тему: «Сепсис-асоційована енцефалопатія: діагностика, інтенсивна терапія».

Висновки

1. Організація та функціонування високоспеціалізованого відділення інтенсивної терапії для хворих з гнійно-септичною патологією як структурного підрозділу багатопрофільного стаціонару III рівня надання медичної допомоги населенню Дніпропетровської області, робота якого чітко детермінована міжнародними рекомендаціями з лікування тяжкого сепсису і септичного шоку, сприяли зниженню летальності у септичних хворих з 31,7 до 16,9 % за період з 1996 р. до 2013 р.

2. Досвід роботи ВІТ ГСП КЗ «ДОКЛМ» може бути використаний для створення національної програми з лікування тяжкого сепсису і септичного шоку в Україні.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ciomartan T.* What is the best fluid for volume resuscitation in critically ill adults with sepsis? The jury is still out, but a verdict is urgently needed / T. Ciomartan // *Crit. Care Med.* – 2014. – N 42. – P. 1722–1723.

2. *Van Zanten A. R. E.* The golden hour of antibiotic administration in severe sepsis: Avoid a false start striving for gold / A. R. E. Van Zanten // *Crit. Care Med.* – 2014. – N 42. – P. 1731–1732.

3. *Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from a guideline-based performance improvement program / R. Ferrer, J. Martin-Loeches, G. Phillips, T. Osborn // Crit. Care Med.* – 2014. – N 42. – P. 1749–1755.

4. *Dellinger R. P.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R. P. Dellinger, M. M. Levy, A. Rhodes // *Crit. Care Med.* – 2013. – N 41 (2). – P. 580–637.

REFERENCES

1. Ciomartan T. What is the best fluid for volume resuscitation in critically ill adults with sepsis? The jury is still out, but a verdict is urgently needed. *Crit. Care Med* 2014; 42: 1722-1723.
2. Van Zanten A.R.E. The golden hour of antibiotic administration in severe sepsis: Avoid a false start striving for gold. *Crit. Care Med* 2014; 42: 1731-1732.
3. Ferrer R., Martin-Loeches J., Phillips G., Osborn T. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from a guideline-based performance improvement program. *Crit. Care Med* 2014; 42: 1749-1755.
4. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med* 2013; 41 (2): 580-637.

Надійшла 3.09.2014

УДК 616-089.8-005.3-08:616.151.5-084:615.273

О. С. Козіна, О. М. Клігуненко

ВПЛИВ ТРОМБОПРОФІЛАКТИКИ ЕНОКСАПАРИНОМ НА МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ

ДУ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»,
Дніпропетровськ, Україна

УДК 616-089.8-005.3-08:616.151.5-084:615.273

О. С. Козина, Е. Н. Клігуненко

ВЛИЯНИЕ ТРОМБОПРОФИЛАКТИКИ ЭНОКСАПАРИНОМ НА МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Цель — изучить влияние различных предоперационных стартов тромбопрофилактики эноксапарином Фленокс на уровни про- и противовоспалительных цитокинов.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 80 пациентов, проспективно распределенных на группы в зависимости от препарата и режима тромбопрофилактики. В 1-й группе (n=30) использовали нефракционированный гепарин (НФГ): 5000 ЕД за 2 ч до операции и по 5000 ЕД 2 раза в сутки в течение 7 дней после вмешательства. Во 2-й группе (n=30) применяли эноксапарин (Фленокс 0,2 мл): 2500 МЕ за 2 ч до операции и по 2500 МЕ 1 раз в сутки в течение 7 дней после вмешательства. В 3-й группе проводилась тромбопрофилактика эноксапарином (Фленокс 0,2 мл): 2500 МЕ за 8 ч до операции и по 2500 МЕ 1 раз в сутки в течение 7 дней после вмешательства. Больные были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, характеру операционного вмешательства. Исследовали уровни IL-1 α , TNF- α , IL-6, IL-10 до операции, на 1-е и 5-е сутки после нее.

Результаты и обсуждение. На фоне тромбопрофилактики НФГ на 5-е сутки после операции активация провоспалительных цитокинов уменьшилась и сопровождалась ингибированием противовоспалительных цитокинов. Введение эноксапарина за 2 ч до операции достоверно не меняло воспалительный ответ на операционную агрессию. Таким образом, активность воспалительного ответа достоверно уменьшается за счет снижения IL-1 α на 80 %, а IL-10 на 23 %.

Выводы. Нефракционированный гепарин имеет непродолжительный и нестабильный противовоспалительный эффект. Эноксапарин Фленокс, который вводили за 2 ч до оперативного вмешательства, обеспечивал нормализацию уровня противовоспалительного IL-10 при значительном росте провоспалительных цитокинов с первых суток после операции, преобладание которых

свидетельствовало о значительном воспалительном процессе. Эноксапарин Фленокс, который вводили за 8 ч до операции, обеспечивал достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов, что при некотором снижении уровня противовоспалительного IL-10 свидетельствовало о мощном противовоспалительном эффекте данного старта тромбопрофилактики.

Ключевые слова: тромбопрофилактика, эноксапарин, плановые абдоминальные хирургические вмешательства, медиаторы воспаления.

UDC 616-089.8-005.3-08:616.151.5-084:615.273

O. S. Kozina, O. M. Kligunenko

EFFECT OF THROMBOPROPHYLAXIS WITH ENOXAPARIN ON INFLAMMATION MARKERS

The object of our study is to study the effect of different pre-surgical start periods of thromboprophylaxis with enoxaparin Flenox on levels of pro- and anti-inflammatory cytokines.

Materials and methods: 80 subjects were prospectively grouped by drug products and thromboprophylaxis regimens. In group 1, UFH (5000 units) was administered 2 hrs before surgery and by 5000 units twice a day for 7 days after surgery. In group 2 (n=30), enoxaparin (Flenox 0.2 mL) 2500 IU was administered 2 hrs before surgery and 2500 IU once a day for 7 days after surgery. In group 3 patients, thromboprophylaxis included administration of enoxaparin (Flenox 0.2 mL) 2500 IU 8 hrs before surgery and 2500 IU once a day for 7 days after surgery. The levels of IL-1 α , TNF- α , IL-6, IL-10 were examined before surgery (stage 1), on the 1st day after surgery (stage 2) and on the 5th day after surgery (stage 3).

Results and discussions. In the course thromboprophylaxis with UFH, activation of pro-inflammatory cytokines reduced and was accompanied by inhibition of anti-inflammatory cytokines on the 5th day after surgery. Administration of enoxaparin 2 hrs before surgery did not significantly change the inflammatory response to surgical aggression. Therefore, activity of inflammatory response is possibly reduced as a result of reduction of IL-1 α by 80 %, and IL-10 — by 23 %.

Conclusions. UFH has a short and unstable anti-inflammatory effect. Enoxaparin Flenox administered 2 hrs before surgery ensured normalization of the level of anti-inflammatory IL-10 and significant increase in pro-inflammatory cytokines from the first day after surgery, the prevalence of which gave evidence of significant inflammatory process. Enoxaparin Flenox administered 8 hrs before surgery ensured significant reduction of the level of pro-inflammatory cytokines, which, despite some reduction of the level of anti-inflammatory IL-10, gave evidence in favour of strong anti-inflammatory effect of such period of start of thromboprophylaxis.

Key words: thromboprophylaxis, enoxaparin, elective abdominal surgery, mediators of inflammation.

Системне запалення відіграє ключову роль у розвитку запальних тромбозів, септичних ускладнень, антифосфоліпідного синдрому, атеросклерозу. Дисбаланс гомеостатичних механізмів у результаті генералізованого запалення призводить до дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та виникнення тромбів у мікросудинах, що є причиною органної дисфункції, поліорганної недостатності та загибелі пацієнтів [1]. Активатори запалення здатні призводити до прямого ушкодження ендотелію судин і виділення з ендотеліальних клітин тканинного фактора, який запускає коагуляційний каскад та посилює продукцію тромбіну, що перетворює розчинний фібриноген у фібрин. Фібрин, з'єднуючись з агрегатами тромбоцитів, утворює внутрішньосудинні тромби [3]. Ці процеси неминуче супроводжуються виділенням медіаторів запалення, які порушують відносну автономність місцевих осередків запалення, різко розширюють типи та кількість активованих клітин, втягують у запальну реакцію ендотелій судин, що зумовлює перехід місцевого запалення у його генералізовану форму — синдром системної запальної відповіді

(ССЗВ) [4; 5]. Таким чином, ключова роль у патогенезі ССЗВ відводиться цитокинам. Вони є низькомолекулярними глікопротеїнами, які характеризуються широким спектром біологічних ефектів, включаючи регуляцію запального та імунного гомеостазу, властивості судинної стінки, процеси репарації. Цитокини продукуються практично усіма ядровмісними клітинами організму. Основними джерелами їх є макрофаги, моноцити, Т-хелпери, нейтрофіли, фібробласти, тучні клітини. Нині нараховується приблизно 100 протеїнів із цитокиновою активністю [2]. Більшість цитокинів поза запальної реакції та імунної відповіді не синтезуються клітинами.

Експресія генів цитокинів починається у відповідь на проникнення в організм патогенів, антигенне подразнення або пошкодження тканин (рис. 1).

Цитокини можуть діяти на клітини різними шляхами: автокринно — на клітину, що синтезує і секретує даний цитокін; паракринно — на клітини, що розташовані поблизу клітини-продуцента, наприклад, в осередку запалення або у лімфоїдному органі; ендокринно дистантно — на клітини будь-яких органів і тканин після потраплення в циркуляцію. У цьому разі дія цитокинів нагадує дію гормонів. Прозапальні цитокини (TNF- α , IL-1 α) активують тканинний фактор і запускають процес коагуляції. При сепсисі цей феномен підтверджується високим рівнем комплексів тромбін-антитромбін і D-димерів у плазмі.

Важливо відзначити, що захисна роль прозапальних цитокинів проявляється тоді, коли ці медіатори працюють локально в осередку запалення. Навпаки, надлишкова та генералізована продукція прозапальних цитокинів служить причиною розвитку ушкодження органів і тканин. Під дією прозапальних цитокинів відбувається системна активація процесів коагуляції. У результаті оголення прокоагулянтної поверхні субендотеліального матриксу збільшується експресія тканинного фактора. Надлишкова продукція тромбіну, PAF, клітинних молекул адгезії сприяє залученню в патологічний процес тромбоцитарної ланки гемостазу.

Як основна причина післяопераційних ускладнень розглядається хірургічна агресія — комплекс змін нейроендокринного, метаболічного і запального характеру, що розвиваються в результаті хірургічної травми (Desborough J. P., 2000). Операційна травма запускає запально-прокоагулянтний каскад, медіаторами якого саме є такі прозапальні цитокини, як TNF- α , IL-1 α , IL-6, що посилюють активацію лей-

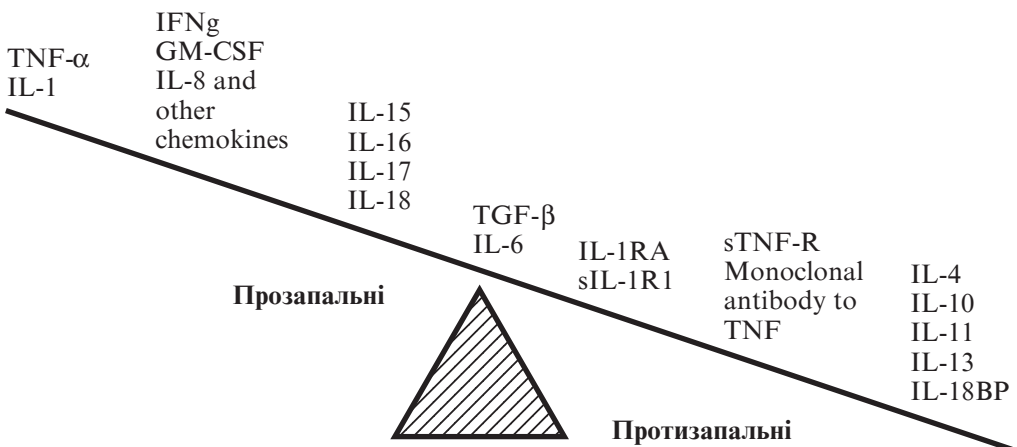


Рис. 1. Дисбаланс між внутрішніми механізмами і системами, або неконтрольоване продукування цитокинів, що може призвести до запальних захворювань [7]

коцитів, стимулюють вивільнення хемотаксичних факторів, підвищення експресії. Доведено, що дія тканинного фактора, який виділяється при будь-якому ушкодженні тканин, регулюється за участі прозапальних цитокінів TNF- α і IL-1 α , а рівень IL-6 відображає активність запального каскаду [8].

При вивченні впливу цитокінів на систему згортання крові встановлено, що TNF- α відіграє ключову роль у регуляції фібринолізу, проте не є провідним фактором, що активує процеси коагуляції. Він може служити маркером тяжкості ССЗВ і прогностично несприятливою ознакою результату патологічного процесу (Pinsky M. R. et al., 1993) [9; 10]. IL-1 синтезується переважно моноцитами та макрофагами під дією прозапальних стимулів, залучений в активацію як системи згортання крові, так і фібринолітичної системи. IL-6 є медіатором коагуляційного каскаду і не впливає на систему фібринолізу.

Проведені недавно дослідження (Ershler W. B., Sun W. H., Binkley N., 1993) показали, що рівень IL-6 у крові з віком підвищується (це, ймовірно, пов'язано з гіперсекрецією катехоламінів і гіпосекрецією стероїдних статевих гормонів) та корелює з погіршенням функціонального статусу (Cohen H. J., 1997). Активність IL-6 може сприяти підвищенню захворюваності та смертності при хронічному стресі або старінні. Секреція IL-6 стимулюється TNF- α та IL-1.

Найважливішим протизапальним цитокіном є IL-10, який пригнічує синтез цитокінів TNF- α , IL-1 β , IL-8. Введення IL-10 щуром перед застосуванням ендотоксину запобігає продукції TNF- α і дозволяє збільшити життєздатність (Gerard G. et al., 1993).

Таким чином, система гемостазу і запальні реакції мають спільне походження та пов'язані через спільні шляхи активації системи коагуляції. Запальні механізми посилюють прокоагулянтні чинники, пригнічуючи природну антикоагулянтну фібринолітичну активність.

Тривалий час до стандартів тромбoproфілактики вносяться зміни. З урахуванням впровадження та вивчення сучасних антикоагулянтів дослідники намагаються знайти «золотий стандарт» профілактики тромбоемболічних ускладнень. При цьому, незважаючи на вжиті заходи тромбoproфілактики, ризик персистуючої тромбоемболії та тромбозу глибоких вен залишається високим ще кілька тижнів після виписування зі стаціонару, а тромбoproфілактика в стаціонарі триває протягом тижнів. Згідно з останніми рекомендаціями (Ройтман Е. В., 2012), сучасна тромбoproфілактика будується на основі поєднання клінічної, економічної доцільності використання сучасних засобів і технологій. Сьогодні при тромбoproфілактиці не втратили своєї актуальності як нефракціонові гепарини (НФГ), так і низькомолекулярні геперини (НМГ), кожному з яких надаються переваги в окремо взятому клінічному випадку. Низькомолекулярні гепарини включають препарати двох поколінь, оскільки час передопераційного старту еноксапарину змінювався з роками (Chest, 2008) з 10–12 до 2 год до операції, а протизапальна відповідь не вивчалася.

Мера нашого дослідження — вивчити вплив різних доопераційних стартів тромбoproфілактики еноксапарином на рівні про- и протизапальних цитокінів.

Матеріали та методи дослідження

Для реалізації мети було досліджено 80 пацієнтів, які перенесли абдомінальні оперативні втручання в об'єзі лапароскопічної холецистектомії та герніопластики під тотальною внутрішньовенною анестезією з міорелаксацією і штучною венти-

ляцією легенів. Індукцію у наркоз проводили тіопенталом натрію дозою 4–5 мг/кг маси тіла, підтримувальну анестезію — шляхом постійної інфузії пропофолу дозою 4–5 мг/(кг·год). Аналгезію забезпечували введенням фентанілу дозою 5 мкг/кг у першу годину і 3 мкг/(кг·год) у подальшому. Для міорелаксації використовували атракурію бесилат дозою 200 мкг/(кг·год).

Критерії включення: вік від 40 до 65 років, індекс маси тіла від 20 до 35, відсутність супровідних захворювань або супровідні захворювання у стадії стійкої компенсації, помірний тромбоемболічний ризик за Капріні, інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: вік до 40 та більш 65 років, ІМТ до 20 та більше 35, пацієнти із супровідними захворюваннями у стадії декомпенсації, високий тромбоемболічний ризик за Капріні, відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Залежно від старту тромбопрофілактики пацієнти були розподілені на 3 групи:

— 1-ша група (n=30) контрольна — пацієнти, у яких профілактику тромбоемболічних ускладнень проводили НФГ 5000 МО за 2 год до операції і по 5000 МО двічі на добу протягом 7 днів після операції;

— 2-га група (n=30) — пацієнти у яких профілактику тромбоемболічних ускладнень виконували еноксипарином (Фленокс 0,2 мл), препарат вводили за 2 год до операції та по 0,2 мл 1 раз на добу протягом 7 днів після операції;

— 3-тя група (n=20) — пацієнти, яким для профілактики тромбоемболічних ускладнень використовували еноксапарин (Фленокс 0,2 мл), що вводили за 8 год до операції та 1 раз на добу протягом 7 днів після операції (табл. 1).

У всіх пацієнтів, крім стандартної коагулограми, визначали вміст прозапальних (IL-1 α , TNF- α , IL-6) і протизапальних цитокінів (IL-10) методом імуоферментного аналізу (ELISA) на імуоферментному аналізаторі Humareader (HUMAN, Німеччина), використовуючи набори “Human IL-1 α ELISA”, “TNF- α ELISA test kit” і “Human IL-10 ELISA” (Diacclone, Франція), відповідно.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного пакета MS Excel. Для всіх параметрів обчислювали середнє значення і довірчі інтерва-

Таблиця 1

Характеристика груп досліджуваних хворих

Показник	Група		
	1-ша	2-га	3-тя
Кількість пацієнтів	30	30	20
Вік, років	56 \pm 3	55 \pm 4	50 \pm 7
ІМТ	28 \pm 2	28 \pm 4	27 \pm 6
Клас за ASA	Клас I — 70 % (n=21) Клас II — 30 % (n=9)	Клас I — 47 % (n=14) Клас II — 53 % (n=16)	Клас I — 56 % (n=11) Клас II — 44 % (n=9)
Вид оперативного втручання	Лапароскопічна холецистектомія* — 60 % (n=18) Алопластика гриж — 40 % (n=12)	Лапароскопічна холецистектомія* — 52 % (n=16) Алопластика гриж — 48 % (n=14)	Лапароскопічна холецистектомія* — 50 % (n=10) Алопластика гриж — 50 % (n=10)

Примітка. Точки контролю: до операції, на 1-шу та 5-ту добу після операції.

ли ($p < 0,05$). Статистичний аналіз проводили, використовуючи гетеростатистичний критерій Стьюдента (при $p < 0,05$ він знаходився в межах достовірності).

Результати та їх обговорення

Рівень ІЛ-6 початково перевищував норму на 79 %, що було зумовлено стресом перед оперативним втручанням, віком пацієнтів, наявністю хронічного стресу і захворювань серцево-судинної та дихальної систем, а також підвищеною масою тіла [8].

При тромбопрофілактиці НФГ виявлено значне коливання рівня TNF- α . Так, у 1-шу добу післяопераційного періоду (табл. 2) рівень його достовірно знижувався на 21,4 % від вихідного, а на 5-ту добу спостереження перевищував норму на 50 %. Рівень прозапальних цитокінів ІЛ-1 α (див. табл. 2) залишався в межах норми увесь термін спостереження при недостовірній тенденції до підвищення до 5-ї доби післяопераційного періоду. У 1-шу добу після операції рівень ІЛ-6 (див. табл. 2) перевищував вихідні значення на 13,92 %, але вже до 5-ї доби спостерігалася тенденція до нормалізації показника. При цьому рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 на 1-шу добу після операції підвищувався на 20 % понад норму при нормалізації його на 5-ту добу. Отже, на тлі тромбопрофілактики НФГ до 5-ї доби післяопераційного періоду наявна активація прозапальних цитокінів зменшувалася і супроводжувалася інгібуванням протизапальних цитокінів.

У групі хворих, які отримували тромбопрофілактику еноксапарином за 2 год до операції, рівень прозапального цитокіну TNF- α був підвищеним протягом усього терміну спостереження, перевищуючи норму на 53 % до 5-ї доби після операції. Рівень прозапальних цитокінів ІЛ-1 α достовірно перевищував норму на 19 % у 1-шу добу, на 23 % — на 5-ту добу після операції. При цьому вміст ІЛ-6 у 1-шу добу після операції на 24,5 % перевищував зростання його при тромбопрофілактиці НФГ і на 8 % — на 5-ту добу після операції. Рівень протизапального ІЛ-10 (див. табл. 2) залишався в межах норми протягом усього терміну спостереження. Таким чином, введення еноксапарину за 2 год до операції достовірно не змінювало запальну відповідь на операційну агресію.

Таблиця 2

Динаміка прозапальних і протизапальних цитокінів при різних предопераційних стартах, пкг/мл, $M \pm m$

Показник	Норма	Група								
		1-ша			2-га			3-тя		
		1-й етап	2-й етап	3-й етап	1-й етап	2-й етап	3-й етап	1-й етап	2-й етап	3-й етап
TNF- α	7,48 \pm 1,80	7,21 \pm 0,93	5,67 \pm 0,88	11,24 \pm 0,97	7,21 \pm 0,92	8,99 \pm 0,74	11,44 \pm 0,57	7,21 \pm 0,93	8,42 \pm 0,68	8,91 \pm 0,53
ІЛ-1 α	17,34 \pm 1,33	17,29 \pm 2,30	17,49 \pm 2,04	17,66 \pm 1,52	17,29 \pm 2,30	20,56 \pm 0,70	21,27 \pm 0,71	17,29 \pm 2,30	3,43 \pm 0,21	2,96 \pm 0,19
ІЛ-6	1,40 \pm 0,15	2,51 \pm 0,29	37,45 \pm 5,22	3,88 \pm 0,53	2,51 \pm 0,29	46,64 \pm 5,01	4,21 \pm 0,68	2,51 \pm 0,29	50,41 \pm 2,89	8,18 \pm 2,00
ІЛ-10	5,30 \pm 0,18	5,10 \pm 0,57	6,37 \pm 0,69	4,45 \pm 0,76	5,10 \pm 0,57	4,94 \pm 0,27	4,83 \pm 0,31	5,10 \pm 0,70	4,13 \pm 0,28	3,92 \pm 0,32

Примітка. 1-ша група — НФГ; 2-га група — Фленокс за 2 год; 3-тя група — Фленокс за 8 год; 1-й етап — до операції; 2-й етап — 1-ша доба після операції; 3-й етап — 5-та доба після операції.

Аналіз рівня прозапальних і протизапальних цитокінів при введенні еноксапарину за 8 год до оперативного втручання виявив достовірне підвищення рівня TNF- α (на 19 % понад норму) на 5-ту добу спостереження, що було на 22 % нижче, ніж рівень TNF- α при введенні еноксапарину за 2 год до операції. Спостерігалось достовірно різке зниження IL-1 α (на 80 % від норми) у 1-шу добу після операції, яке утримувалося до 5-ї доби. При цьому рівень IL-6 у 1-шу добу після операції перевищував рівень його при старті тромбопрофілактики за 2 год до операції і на 34 % — при тромбопрофілактиці НФГ при зниженні на 83,7 % на 5-ту добу щодо 1-ї доби після операції, що на 94 % вище, ніж при введенні еноксапарину за 2 год до операції, і на 110 % — при тромбопрофілактиці НФГ. Рівень протизапального цитокіну IL-10 був нижчим від норми на 19 % у 1-шу добу, на 23 % — на 5-ту добу спостереження. На тлі різкого зниження прозапальних цитокінів IL-1 α це свідчить про протизапальні ефекти (див. табл. 2). Отже, активність запальної відповіді достовірно зменшувалася за рахунок зниження IL-1 α на 80 %, а IL-10 — на 23 %.

Висновки

1. Низькофракціонований гепарин має нетривалий і нестабільний протизапальний ефект.
2. Еноксапарин (Фленокс 0,2 мл), який вводили за 2 год до операції, забезпечував нормалізацію рівня протизапального IL-10 при значному підвищенні прозапальних цитокінів з 1-ї доби після операції, переважання яких свідчило про значний запальний процес.
3. Еноксапарин (Фленокс 0,2 мл), який вводили за 8 год до операції забезпечував достовірне зниження рівня прозапальних цитокінів, що, незважаючи на деяке зменшення рівня протизапального IL-10, свідчило про потужний протизапальний ефект даного старту тромбопрофілактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Симбирцев А. С. Роль цитокинов в регуляції фізіологічних функцій імунної системи / А. С. Симбирцев // Физиология и патология иммунной системы. – 2004. – № 10. – С. 3–9.
2. Белобородов В. Б. Иммунопатология тяжелого сепсиса и возможности ее коррекции / В. Б. Белобородов // Вестник интенсивной терапии. – 2010. – № 4. – С. 3–8
3. Макацария А. Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике : рук. для врачей / А. Д. Макацария. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 1056 с.
4. Гайтон А. К. Медицинская физиология / А. К. Гайтон, Дж. Э. Холл : пер. с англ. ; под ред. В. И. Кобрин. – М. : Логосфера, 2008. – С. 509–521.
5. Wiley-Blackwell, Inc. Used with permission from Arend WP, Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis, J. Arthritis Care and Research, Blackwell Publishing Ltd. 2007.
6. Verhamme P. Hemostasis and inflammation: two of a kind? / P. Verhamme, M. F. Hoylaerts // J. Thromb. – 2009. – Vol. 7. – P. 15.
7. The association of plasma IL-6 levels with functional disability in community-dwelling elderly / H. J. Cohen, C. F. Pieper, T. Harris [et al.] // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 1997. – Vol. 52. – P. 201–208.
8. Van der Poll T. Tissue factor as an initiator of coagulation and inflammation in the lung / T. Van der Poll // Critical Care. – 2008. – Vol. 12 (Suppl 6). – P. S3.

9. *Economic evaluation of enoxaparin as post discharge prophylaxis for deep vein thrombosis in elective hip surgery / L. M. Davies [et al.] // Value Health. – 2001. – Vol. 3, N 6. – P. 397–406.*

10. *Hirsh J. The Sixth (2000) ACCP Guidelines for Antithrombotic Therapy for Prevention and Treatment of Thrombosis / J. Hirsh, J. E. Dalen, G. Guyatt // CHEST. – 2001. – Vol. 119. – P. 1–2.*

REFERENCES

1. Simbirtsev A. S. The role of cytokines in the regulation of physiological functions of the immune system. *Physiology and pathology of the immune system*. 2004; 10: 3-9.

2. Beloborodov V.B. Immunopathology of severe sepsis and its correction. *Vestnik intensivnoi terapii* 2010; 4: 3-8.

3. Makatsaria A.D. *Trombogemorragicheskie oslozhnenia v akushersko-ginekologicheskoi praktike : rukovodstvo dlya vrachev* [Thrombohemorrhagic complications in obstetric practice. doctor's manual] Moscow. Ltd. "Medical News Agency"; 2011: 1056.

4. Guyton A.K., Holl Dz. E. *Meditinskaya Fisiologia* [Medical Physiology] transl. from Engl., ed by V. I. Kobrin. Moscow. Logosphere 2008; 1296: 509-521.

5. Wiley-Blackwell, Inc. Used with permission from Arend WP, Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis, *J. Arthritis Care and Research*, Blackwell Publishing Ltd. 2007.

6. Verhamme P., Hoylaerts M.F. Hemostasis and inflammation: two of a kind? *J. Thromb* 2009; 7: 15.

7. Cohen H.J., Pieper C.F., Harris T., Rao K.M., Currie M.S. The association of plasma IL-6 levels with functional disability in community-dwelling elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997; 52: 201-208.

8. Van der Poll T. Tissue factor as an initiator of coagulation and inflammation in the lung. *Critical Care* 2008, 12 (Suppl. 6): S3.

9. Davies L.M. et al. Economic evaluation of enoxaparin as post discharge prophylaxis for deep vein thrombosis in elective hip surgery. *Value Health* 2001; 3 (6): 397-406.

10. Hirsh J., Dalen J.E. , Guyatt G. The Sixth (2000) ACCP Guidelines for Antithrombotic Therapy for Prevention and Treatment of Thrombosis. *CHEST* 2001; 119: 1-2.

Надійшла 15.08.2014

УДК 615.47:616-072.7+616-036.882-08

В. Ф. Клименкова¹, М. А. Соловьев², В. А. Иванова³

ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА КРИТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА

¹ ОГАУЗ «Областной перинатальный центр», Одесса, Украина,

² ФГБУ «НИИ фармакологии», Томск, Российская Федерация,

³ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 615.47:616-072.7+616-036.882-08

В. Ф. Клименкова, М. А. Соловьев, В. А. Иванова

ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА КРИТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА

Актуальность. Острая массивная кровопотеря наряду с травматическим шоком являются не только ведущими причинами смерти, но и формирования

синдрома полиорганной недостаточности — закономерного исхода перенесенных критических состояний.

Цель. Демонстрация практического использования «глобального» лабораторного теста — низкочастотной пьезотромбоэластографии в оценке и мониторинге гемостатических нарушений при критических состояниях (геморрагический шок, посттравматические тромбогеморрагические осложнения).

Материалы и методы. Исследовали 120 условно здоровых добровольцев и 12 больных с массивной кровопотерей в объеме от 1000 до 4000 мл.

Результаты. Определены статистически значимые различия оцениваемых параметров системы РАСК у больных с массивной кровопотерей от таковых здоровых лиц во всех звеньях, отражающих процесс свертывания цельной крови и процесс фибриногенеза (инициация, амплификация, пролонгация, латеральная сборка и образование поперечно сшитого фибрина): сосудисто-тромбоцитарном, коагуляционном и фибринолитическом.

Выводы. Показано, что анализ гемостатического потенциала цельной крови методом низкочастотной пьезотромбоэластографии в оперативном режиме позволяет выявить критические нарушения гемостаза и сформировать адекватную тактику их коррекции.

Ключевые слова: гемостаз, тромбогеморрагические нарушения, низкочастотная пьезотромбоэластография, гемостатический потенциал, персонификация терапии.

UDC 615.47:616-072.7+616-036.882-08

V. F. Klimenkova, M. A. Solovyov, V. A. Ivanova

EXPERIENCE IN THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF CRITICAL HEMOSTATIC DISORDERS

Background. Acute massive blood loss, along with traumatic shock are not only the leading cause of death, but also the formation of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) — the logical outcome of the past critical states.

Aim. To demonstrate the practical use of “global” laboratory test — the low-frequency piezothromboelastography in assessing and monitoring hemostatic disorders in critical conditions (hemorrhagic shock, posttraumatic thrombohemorrhagic complications).

Materials and methods. There were examined 120 conditionally healthy volunteers and 12 patients with massive blood loss in the volume from 1000 to 4000 ml.

Results. There were identified statistically significant differences in the estimated parameters of the RASK system in patients with massive blood loss from those of healthy individuals in all links, reflecting the process of whole blood clotting and genesis of fibrin (initiation, amplification, extension, lateral assembly and the formation of cross-linked fibrin) vascular-platelet, coagulation and fibrinolytic.

Conclusions. It is shown that the analysis of the hemostatic potential of whole blood by low-frequency piezothromboelastography in real time mode allows you to identify critical hemostatic disorders and to establish an adequate management of their correction.

Key words: hemostasis, thrombo-hemorrhagic disorders, low-frequency piezothromboelastography, hemostatic potential, the personification of therapy

Острая массивная кровопотеря наряду с травматическим шоком являются не только ведущими причинами смерти, но и формирования синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) — закономерного исхода перенесенных критических состояний [1; 2]. Летальность у больных, перенесших критическое состояние, осложнившееся СПОН, остается очень высокой и колеблется, по данным разных авторов, от 35 до 75 %, не имея тенденции к уменьшению [Лейдерман И. Н., 1999; Гельфанд Б. Р., Зильбер А. П., 2000].

Независимо от причин (синдром длительного раздавливания, геморрагический синдром, токсико-инфекционный шок, эклампсия, отравления и т. д.), в основе патогенеза СПОН лежит дисбаланс между доставкой и потреблением кислорода при развитии синдрома системного воспалительного ответа, сопровождающегося выбросом огромного количества медиаторов, что неизбежно сказывается на функции системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК), нарушения которой зачастую выступают основой патогенеза фатальных осложнений [Зильбер А. Н., Руднов В. А., 2005].

Исходя из этого постулата, своевременная, основанная на объективных данных, коррекция гемостазиологических нарушений может не только предупредить прямые (тромботические, геморрагические) осложнения, но и обеспечить ненаступление СПОН [3–5]. Вместе с тем, существующие методы оценки гемостаза в цитратной крови (клоттинговые, амидолитические, иммуноферментные) не только запаздывают по времени в силу технологии реализации, но и фрагментарны по своей сути, а существующие «глобальные» тесты исключают получение информации по I, II и даже III фазе свертывания крови. Получается, что основными методами коррекции перечисленных критических состояний остается либо восполнение возникшего дефицита объема циркулирующей крови (ОЦК), либо медикаментозное его приведение в соответствие с объемом циркуляторного русла без оперативного учета гемостазиологических нарушений [6].

Внедрение в клиническую практику «глобального» теста оценки системы РАСК — низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) цельной крови позволяет осуществлять оценку гемостатического потенциала (ГП) — *«интегративной составляющей полного цикла гемокоагуляции, обеспечивающей необходимую текучесть крови и восстановление целостности сосудистой стенки при ее повреждении»* [Тютрин И. И., Удут В. В., Шписман М. Н., 2013].

Целью настоящей работы явилась демонстрация возможности оценки функционального состояния системы РАСК в цельной крови методом низкочастотной НПТЭГ, в режиме “point-of-care test” при массивной кровопотере.

Материалы и методы исследования

Исследовали 120 условно здоровых добровольцев и 12 больных с массивной кровопотерей в объеме от 1000 до 4000 мл. Коррекция дефицита ОЦК осуществлялась: кристаллоидами, препаратами желатина (3 % гелаплазма), аутоэритроцитами, свежзамороженной плазмой, эритроцитарной массой, тромбоконцентратом.

Стандартизацию этапа пробоподготовки соблюдали забором 1 мл крови из кубитальной вены без наложения жгута в трехкомпонентный силиконированный шприц (V=2,5 мл) и немедленным (10–12 с) началом исследования.

Функциональное состояние системы гемостаза оценивали методом НПТЭГ на аппаратно-программном комплексе АРП-01М «Меднорд» (Российская Федерация, регистрационное свидетельство ФРС № 2010/09767).

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

- начального этапа коагуляции (ИКК — интенсивность контактной коагуляции, о. е.);
- тромбиновой активности (КТА — константа тромбиновой активности, о. е., ИКД — индекс коагуляционного драйва, о. е.);

- интенсивности полимеризации сгустка (ИПС, о. е.);
- времени образования поперечно сшитого фибрина (t_5 , мин);
- максимальной плотности сгустка (МА, о. е.);
- коэффициента суммарной противосвертывающей активности (КСПА, о. е.);
- интенсивности ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС, %);
- определение «точки желирования» (время свертывания крови — t_3 , мин).

Определение и расчет анализируемых показателей представлены на рис. 1:

$$\begin{aligned} \text{ИКК} &= (A_1 - A_0)/t_1; \\ \text{КТА} &= 100/t_2; \\ \text{ИКД} &= (A_3 - A_0)/t_3; \\ \text{ИПС} &= (A_4 - A_3)/t_4(\text{const}); \\ \text{КСПА} &= \text{ИКД}/\text{ИПС}; \\ \text{ИТС} &= \text{МА}/t_6; \\ \text{ИРЛС} &= [(A_5 - A_6) \cdot 100]/A_5. \end{aligned}$$

Полученные данные обработаны в среде Microsoft Excel и SPSS 13.0. Проверили нормальность распределения количественных показателей с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Провели статистическое описание групп, включенных в исследование, с использованием непараметрических методов. Оценивали 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 при $p < 0,05$.

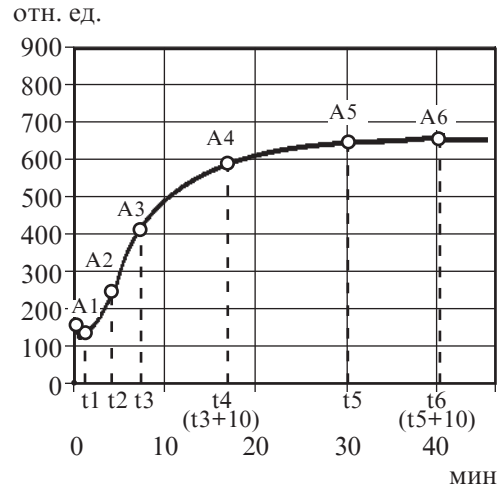


Рис. 1. Алгоритм определения и расчета анализируемых показателей низкочастотной пьезотромбоэластографии

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно результатам, представленным в табл. 1, статистически значимые различия оцениваемых параметров системы РАСК у больных с массивной кровопотерей от таковых у здоровых лиц определяются во всех звеньях, отражающих фазность свертывания цельной крови и процесс фибриногенеза (инициация, амплификация, пролонгация, латеральная сборка и образование поперечно сшитого фибрина): сосудисто-тромбоцитарном, коагуляционном и фибринолитическом. В алгоритме оценки ГП общий тренд НПТЭГ может быть охарактеризован как «сдвиг влево и вверх» при регистрируемой структурной и хронометрической гиперкоагуляции.

На рис. 2 представлена характерная НПТЭГ, регистрируемая при массивной кровопотере. Ее сравнительный анализ с НПТЭГ здорового добровольца демонстрирует, что ГП при массивной кровопотере характеризуется структурной ($МА = 591$ о. е.) и хронометрической ($t_5 = 24$ мин) гиперкоагуляцией при сдвиге НПТЭГ «влево и вверх» — точка желирования ($t_3 = 3,5$ мин). Суспензионная стабильность крови при кровопотере снижена за счет внутрисосудистой агрегации форменных

Таблица 1

**Референтные значения
анализируемых параметров
низкочастотной
пьезотромбоэластографии**

Показатель	Группа Me [LQ; UQ]	
	1-я, n=78	2-я, n=12
A ₀	187 [146; 212,5]	156 [130; 194]
A ₁	148 [109; 177]	—
t ₁	0,9 [0,6; 1,3]	—
ИКК	-27,25 [36; 16,15]	—
КТА	29,4 [25; 38]	75,5 [54,5; 84,5]
t ₃	7,6 [5,9; 9,2]	4,9 [4; 5,9]
ИКД	37,6 [32,5; 43,5]	86,6 [73,2; 95,5]
ПС	16,75 [13,65; 19,65]	20,75 [19,45; 24,25]
t ₅	34 [27; 38]	22,15 [20,1; 25,32]
МА	502,5 [466,5; 560,5]	635 [587; 767,5]
КСПА	2,35 [1,9; 2,8]	4,58 [3,39; 5,85]
ИРЛС	0,9 [0,1; 2,5]	4,1 [2,45; 8,5]

Примечание. 1-я группа — нормокоагуляционный тип; 2-я группа — массивная кровопотеря.

вития или купирования тромбгеморрагических осложнений, возможность определения которой в режиме “point-of-care” до настоящего времени отсутствовала. В режиме реального времени НПТЭГ позволяет оценивать состояние агрегационной активности форменных элементов крови и ее суспензионную стабильность — ключевые составляющие начального этапа коагуляции — показатели $\Delta A_0 - A_1$; t₁ и ИКК.

На рис. 3 представлены характерные НПТЭГ и их масштабированные участки, регистрируемые при усиленной агрегационной активности форменных элементов крови и при ее внутрисосудистой активации в сравнении с НПТЭГ здорового добровольца.

отн. ед.

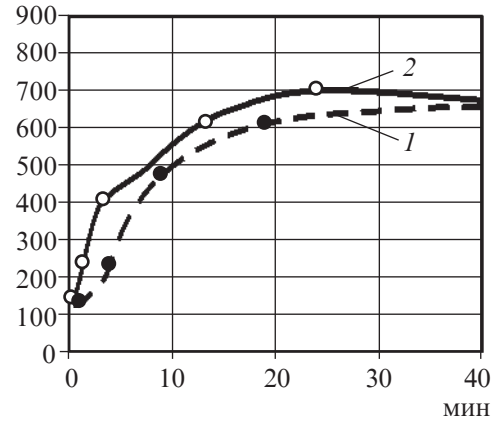


Рис. 2. Низкочастотная пьезотромбоэластография здорового добровольца (1) и больного (2) с массивной кровопотерей (около 2000 мл). A₀ – A₃ — агрегатное состояние на этапе фибриногенеза

элементов крови (ИКК не определяется). Тромбиновая активность резко усилена как на этапе амплификации (КТА = = 100 о. е.), так и пропагации (ИКД = = 82 о. е.) фибриногенеза. Суммарная противосвертывающая активность усилена адекватно регистрируемой тромбинемией (КСПА = 3,98 о. е.). Полимеризационный и стабилизационный этапы фибриногенеза усилены (ИПС = 21 о. е.; t₅ = 24 мин). Суммарная литическая активность крови — в диапазоне референтных величин здоровых лиц.

Следует обратить внимание на то, что важнейшим звеном в изучении системы РАСК является оценка фазы «инициации» фибриногенеза — триггера раз-

Как видно из приведенных данных графика 1, повышенная агрегационная активность форменных элементов крови (ИКК = 95 о. е.) регистрируется при значительном снижении амплитуды НПТЭГ в точке достижения t_1 ($\Delta A = 195$ о. е.). При внутрисосудистой активации свертывания крови (график 2) и, в частности, на начальной стадии тромбгеморрагического синдрома, ΔA и ИКК *ex vivo* не определяется в силу присутствующего *in vivo* фибриногена на стадиях инициации и, возможно, амплификации.

Таким образом, судя по полученным методом НПТЭГ результатам, показатели $\Delta A_0 - A_1$; t_1 и ИКК в алгоритме оценки гемостатического потенциала позволяют не только контролировать агрегационную активность форменных элементов крови и ее суспензионную стабильность, но и оценивать эффективность дезагрегантной терапии [Тютрин И. И., Удуг В. В., Шписман М. Н., 2013].

На рис. 4 представлены данные НПТЭГ, регистрируемые у больной N на фоне развития и коррекции тромбгеморрагического синдрома при массивной кровопотере (около 4000 мл). Как видно из динамики приведенных НПТЭГ, оцениваемый гемостатический потенциал в ходе проводимой терапии претерпевает существенные изменения: от структурной и хронометрической гиперкоагуляции со сдвигом «влево и вверх» с внутрисосудистой активацией фибриногена (см. рис. 4, графики 1, 2) до структурной гипокоагуляции и хронометрической гиперкоагуляции с резко усиленной литической активностью крови (см. рис. 4, график 3) и без таковой (см. рис. 4, график 4). На этих этапах мониторинга ИРЛС составила 8,6 и 7,4 % соответственно.

Указанные изменения регистрируются на фоне колебаний суммарной противосвертывающей активности крови от референтных величин здоровых лиц (см. рис. 4, график 1; КСПА = 1,9 о. е.) до статистически значимого ее повышения (см. рис. 4, графики 2, 4, КСПА = 5 о. е. и КСПА = 4 о. е. соответственно).

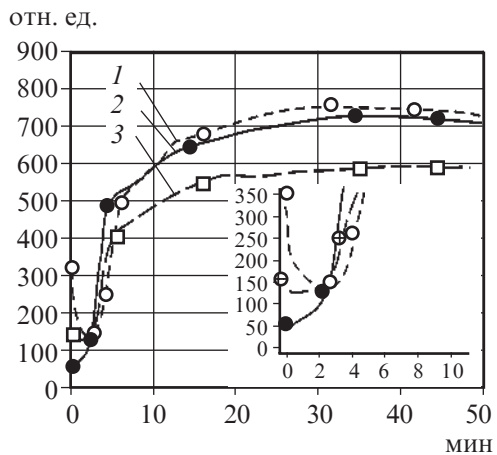


Рис. 3. Низкочастотная пьезотромбоэластография и ее масштабированный участок на этапе инициации фибриногена при усиленной агрегационной активности форменных элементов крови (1) и ее внутрисосудистой активации (2) и низкочастотная пьезотромбоэластография здорового добровольца (3)

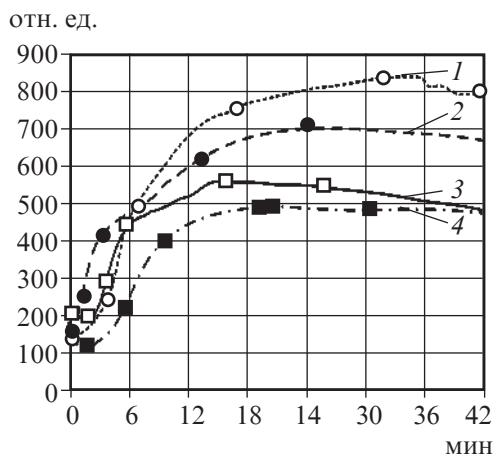


Рис. 4. Динамика низкочастотной пьезотромбоэластографии, регистрируемая при массивной кровопотере в процессе развития и коррекции тромбгеморрагического синдрома

Приведенный конкретный пример изменения гемостатического потенциала на этапах трансфузионной коррекции массивной кровопотери не столько демонстрирует эффективность эмпирически подобранной схемы лечения (базирующейся лишь на восполнении объема экстрavasата с учетом обеспечения должного гематокрита), сколько свидетельствует в пользу возможности и необходимости (при получении оперативных и своевременных данных) применения таргетных, в отношении нарушенных агрегационных и коагуляционных функций эндотелиально-внутрисосудистого континуума, лекарственных средств из арсенала антиагрегантов, антикоагулянтов и фибринолитиков.

Заключение

Таким образом, глобальный метод оценки функционального состояния системы РАСК — низкочастотной пьезотромбоэластографии позволяет в режиме реального времени (“point-of-care test”) осуществить динамический контроль процесса гемокоагуляции на всех этапах фибриногенеза (инициации, амплификации, пропагации, латеральной сборки), а также ретракции и лизиса поперечно сшитого фибрина, открывая информацию о присутствующих нарушениях гемостатического потенциала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокарев И. Н. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике / И. Н. Бокарев, Л. В. Попова, Т. В. Козлова. – М. : Мед. информ. агентство, 2009. – 416 с.
2. Воробьев В. Б. Анализ состояния гемостаза с использованием новых возможностей дифференцированной электрокоагулографии / В. Б. Воробьев, Н. А. Бехтерева, Т. В. Ускова // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 5. – С. 19–21.
3. Долгов В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свиринов. – М. : Триада, 2005. – 227 с.
4. Venous Thromboembolism, Trombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / S. M. Bates, I. Greer, I. Pabinder [et al.] // Chest. – 2008. – Vol. 133. – P. 844–886.
5. Thromboelastography. Present and future perspectives in clinical practice / P. Di Benedetto, M. Baciarello, L. Cabetti [et al.] // Minerva Anestesiologica. – 2003. – Vol. 69. – P. 501–515.
6. Thromboelastography / H. Reikvam, E. Steien, B. Hauge [et al.] // Transfusion and Apheresis Science. – 2009. – Vol. 40 (2). – P. 119–123.

REFERENCES

1. Bokarev I.N. Trombosis i protivotromboticheskaya terapiya v klinicheskoy praktike [Thrombosis and antithrombotic therapy in clinical practice]. Moscow, *Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo*, 2009. 416 p.
2. Vorobyov V.B., Bekhtereva N.A., Uskova T.V. Analysis of hemostasis using new differentiated opportunities electrocoagulography. *Fundamentalnye issledovaniya*, 2004; 5: 19-21.
3. Dolgov V.V., Svirin P.V. *Laboratornaya diagnostika sistemy gemostasa [Laboratory diagnosis of hemostatic disorders]*. Moscow, Triada, 2005. 227 p.
4. Bates S.M., Greer I., Pabinder I. et al. Venous Thromboembolism, Trombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 844-886.
5. Benedetto P.Di, Baciarello M., Cabetti L. et al. Thromboelastography. Present and future perspectives in clinical practice. *Minerva Anestesiologica*. 2003; 69: 501-515.
6. Reikvam H., Steien E., Hauge B. et al. Thromboelastography. *Transfusion and Apheresis Science* 2009; 40 (2): 119-123.

Поступила 15.08.2014

М. Ю. Голубенко, В. М. Мазур, І. А. Льошенко

АНТИФІБРИНОЛІТИЧНА ТЕРАПІЯ АКУШЕРСЬКИХ КРОВОТЕЧ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ПЕРЕДЧАСНИМ ВІДШАРУВАННЯМ ПЛАЦЕНТИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616-005.1:616-006.6

М. Ю. Голубенко, В. Н. Мазур, І. А. Лешенко

АНТИФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ, СВЯЗАННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКОЙ ПЛАЦЕНТЫ

Цель. Сравнительная оценка эффективности препаратов аprotинина и транексамовой кислоты по влиянию на систему гемостаза, фибринолиз, степень кровопотери. Выбор методов диагностики, профилактики и комплексной коррекции нарушений в системе гемостаза у женщин с преждевременной отслойкой плаценты в периоперационном периоде.

Материалы и методы. Исследованы результаты терапии ингибиторами фибринолиза у женщин, перенесших операцию кесарева сечения по поводу преждевременной отслойки плаценты. Пациентки были разделены на три группы: в 1-й группе больным не вводились антифибринолитические препараты, во 2-й группе женщинам проводилась инфузия аprotинина в дозе 300 000 ЕИК, в 3-й группе пациентки получали транексамовую кислоту в дозе 15 мг/кг. Оценка степени кровопотери проводилась в конце первых послеоперационных суток и учитывала до-, интра- и послеоперационную кровопотерю. Состояние гемостаза контролировалось методом низкочастотной пьезоэлектрической вибрационной гемовискозиметрии.

Результаты. В результате исследований получены данные о более выраженном антифибринолитическом и кровесберегающем эффекте транексамовой кислоты, что выражалось в снижении периоперационной кровопотери в группах с аprotинином и транексамовой кислотой на 21,6 и 34,2 % соответственно. При использовании аprotинина отмечено повышение коагуляционного потенциала плазмы.

Выводы. Раннее применение ингибиторов фибринолиза при преждевременной отслойке плаценты является патогенетически оправданным и необходимым, позволяет снизить периоперационную кровопотерю. Использование метода низкочастотной вибрационной пьезоэлектрической гемовискозиметрии при акушерских кровотечениях дает возможность оперативно и достоверно выявлять нарушения в разных звеньях системы гемостаза, что позволяет своевременно и полноценно проводить их коррекцию.

Ключевые слова: преждевременная отслойка плаценты, гемостаз, фибринолиз, аprotинин, транексамовая кислота.

UDC 616-005.1:616-006.6

M. Yu. Golubenko, V. M. Mazur, I. A. Lyoshenko

ANTIFIBRINOLYTIC THERAPY IN BLEEDINGS ASSOCIATED WITH PLACENTAL ABRUPTION

Background. Comparative evaluation of efficacy of aprotinin and tranexamic acid on the effect of hemostasis, fibrinolysis, the degree of blood loss. The choice of methods of diagnosis, prevention and correction of complex disorders of hemostasis in women with placental abruption in the perioperative period.

Materials and methods. There studied the results of fibrinolysis inhibitor therapy in women after cesarean section with placental abruption. Patients were divided

into 3 groups: the first group of patients were not received antifibrinolytic drugs, the second group of patients were infused aprotinin 300,000 KIU, the third group of patients were received tranexamic acid 15 mg/kg during the operation. Assessment of the degree of blood loss was conducted at the end of the first postoperative day, and accounted the pre-, intra- and postoperative blood loss. Status hemostasis controlled by the low-frequency piezoelectric vibrating hemoviscosimetry.

Results. The study data were obtained about more pronounced antifibrinolytic and blood preserving effect of the tranexamic acid, which was reflected in the reduction of perioperative blood loss in the group with aprotinin and tranexamic acid to 21.6 and 34.2 % respectively. When using aprotinin there was the increase of the plasma coagulation potential.

Conclusions. Early application of fibrinolysis inhibitors in placental abruption is pathogenetically justified and necessary, helping to reduce perioperative blood loss. The use of the method of low-frequency vibrating piezoelectric hemoviscosimetry in obstetric bleedings enables to reveal disturbances in different parts of the hemostasis system intraoperatively and reliably that allows to make their correction timely and fully.

Key words: placental abruption, hemostasis, fibrinolysis, aprotinin, tranexamic acid.

Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНПП) є небезпечним ускладненням вагітності, що виникає при несвоєчасному відокремленні плаценти, розташованої поза нижнім сегментом матки, під час вагітності або у I–II періодах пологів. Частота даної патології становить, за даними різних авторів, 0,5–1,8 % від загальної кількості пологів, спостерігається в 5,9 випадку на 1000 одноплідних вагітностей, у 5,1 % є причиною передчасних пологів [1; 2].

Причинами передчасного відшарування плаценти, що сприяють розвитку даного ускладнення, є: тяжкі гестози, захворювання нирок, щитоподібної залози, крові, цукровий діабет, ізоімунний конфлікт матері і плода, антифосфоліпідний синдром, системні захворювання сполучної тканини, запальні захворювання матки та її перерозтягнення при багатоводді, багатоплідній вагітності та великому плоді. При цьому провідна роль у патогенезі гестозів сьогодні відводиться змінам судин, що є наслідком пізніх гестозів, гіпертонічної хвороби та ін. До безпосередніх причин, що провокують виникнення відшарування плаценти на фоні існуючої патології, належать: травма, раптове зменшення об'єму навколоплідних вод, патологія скоротливої діяльності матки, абсолютно чи відносно коротка пуповина, неправильне застосування утеротоніків під час пологів [2; 3].

Тяжкість клінічних проявів ПВНПП залежить від особливостей основного захворювання, яке зумовило її виникнення, і ступеня крововтрати. Патологія ПВНПП є частою причиною масивних акушерських кровотеч, посідаючи друге місце в їх структурі, і часто призводить до розвитку геморагічного шоку і дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові з високою летальністю, дистресу плода та його антенатальної загибелі. Порушення в системі гемостазу є невід'ємною ланкою патофізіологічних змін даної патології та спостерігаються вже при незначній площі відшарування плаценти. Це пов'язано з викидом з тканин плацентарного ложа під час її відшарування великої кількості тканинного тромбoplastину та запуском синдрому ДВЗ із ранньою патологічною активацією фібринолізу. Репаративний фібриноліз при цьому розчиняє згустки фібрину не тільки в капілярах внутрішніх органів, але і в ділянці ретроплацентарної та ранової поверхонь, що зумовлює універсальну профузну кровотечу. Утворені підвищені концентрації продуктів деградації фібрину-фібриногену самі мають антикоагулянтні властивості,

підсилюючи порушення гемостазу, призводять до блокування скоротливої здатності матки. При значному відшаруванні плаценти, масивній кровотечі та ретроплацентарній гематомі, коли зовнішня кровотеча може бути відсутня, кров, що вилілася, може просочувати стінку матки, призводячи до порушення її скоротливої здатності з формуванням так званої матки Кувелера. За даними деяких авторів, матка Кувелера є кінцевою стадією синдрому «шокової матки», що розвивається в результаті її тривалої ішемії, зумовленої крововтратою та геморагічним шоком [3].

Збільшення інтервалу часу від початку відшарування плаценти до розродження призводить до наростання симптомів коагулопатії споживання. Стадія гіперкоагуляції при ПВНРП короткочасна і часто її важко зафіксувати за результатами дослідження гемостазу. При цьому раннє приєднання патологічної активації фібринолізу зумовлює необхідність своєчасного призначення антифібринолітичних препаратів поряд з іншими компонентами терапії гострої крововтрати. Нині існує кілька представників цієї групи препаратів, основними з яких є аprotинін і транексамова кислота. Аprotинін — препарат із природної сировини, являє собою полівалентний інгібітор протеаз калікреїну, трипсину, хімотрипсину, плазміну. В акушерській практиці сьогодні препарат використовується під час розвиненої кровотечі, що супроводжується гіпокоагуляцією з активацією фібринолізу. Відсутні дані в доступній літературі про профілактичне використання аprotиніну в акушерстві та гінекології [4]. Транексамова кислота — синтетичний препарат, конкурентний інгібітор плазміногену, блокує лізин-зв'язувальні сайти не тільки в плазміногені, але і в плазміні, перешкоджаючи його впливу на фібрин. В акушерстві може використовуватися з метою зниження крововтрати під час операції кесаревого розтину, при вагінальному розродженні. Майже не вивченим залишається використання транексамової кислоти для лікування патологічного фібринолізу при ДВС-синдромі [4; 7].

Мета нашого дослідження — порівняльна оцінка ефективності використання препаратів аprotинін і транексамова кислота при кровотечах, пов'язаних із ПВНРП; вивчення впливу цих двох препаратів на систему гемостазу, фібриноліз, об'єм інтра- та післяопераційної крововтрати, що дозволяють оцінити ефективність антифібринолітичної терапії; вдосконалення методів діагностики порушень у системі гемостазу під час акушерських кровотеч.

Матеріали та методи дослідження

Досліджено результати хірургічного лікування жінок у пологовому будинку № 2 та Одеському обласному перинатальному центрі у 51 пацієнтки, що перенесли операцію кесаревого розтину з приводу ПВНРП із терміном гестації 28–40 тиж. за 2011–2013 рр. в умовах тотальної внутрішньовенної анестезії (ТВА) зі штучною вентиляцією легенів (ШВЛ). Досліджувані були рандомізовані за віком, основним захворюванням, тяжкістю стану, супровідною патологією. Критеріями включення пацієнток у дослідження були: наявність патології передчасного відшарування плаценти і показань до операції кесаревого розтину. Критеріями виключення були: прийом хворими лікарських препаратів, застосування яких могло б спотворити гемокоагуляційні тести, наявність важкого алкоголізму, наркоманії в анамнезі, тяжкої екстрагенітальної патології в стадії декомпенсації.

Для порівняльної оцінки показників гемовіскозиграми у жінок з ПВНРП із показниками під час фізіологічної вагітності проводили дослідження гемостазу у 17 жінок із фізіологічним перебігом вагітності з терміном гестації 28–40 тиж.

Виконано проспективне рандомізоване дослідження у 51 пацієнтки з патологією передчасного відшарування плаценти, що були розподілені на три групи: 1-шу групу становили 17 жінок, яким не проводили специфічну терапію антифібринолітиками, 2-гу групу — 17 жінок, які отримували інфузію апротиніну дозою 300 000 одиниць, що інактивують калікреїн (ОІК), до 3-ї групи увійшли 17 пацієнток, які отримували транексамову кислоту дозою 15 мг/кг внутрішньовенно під час оперативного втручання. Усім жінкам проводили інфузійну терапію збалансованими кристалоїдними розчинами 10–15 мл/кг (стерофундин) і розчинами ГЕК 10 мл/кг (тетраспан) залежно від об'єму крововтрати. Оцінку ступеня крововтрати проводили до, після операції та наприкінці першої доби післяопераційного періоду, враховували до-, інтра- та післяопераційну крововтрату. Ступінь крововтрати визначали за допомогою кількісних (візуальна оцінка крововтрати, збирання крові в посудину з подальшим вимірюванням об'єму, гравіметричний метод) і клінічних (шоковий індекс Альговера — Буррі) методів визначення. Оцінку ступеня крововтрати й інфузійну терапію здійснювали згідно з наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. Також оцінювали динаміку лабораторних показників (еритроцити, гемоглобін, гематокрит, тромбоцити) і необхідність у трансфузії препаратів крові (еритроцитарна маса, свіжозаморожена плазма). Стан гемостазу до, після операції та через 24 год контролювали методом низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії (НВПГ) з використанням апаратного комплексу АРП-01М «Меднорд».

Портативний аналізатор реологічних властивостей крові АРП-01М «Меднорд» дозволяє здійснювати контроль навіть незначних змін агрегатного стану крові в процесі її згортання, обчислювати амплітудні та хронометричні константи, що характеризують основні етапи гемокоагуляції й фібринолізу, виявляти патологічні зміни цих характеристик з метою ранньої діагностики різних порушень. Принцип дії приладу полягає в реєстрації в'язкісних характеристик крові або плазми в процесі її згортання шляхом вимірювання енергії згасання коливань механічного резонансного елемента, що знаходиться в досліджуваній пробі, вміщеній у кювету з термостатом. Збудливий п'єзоелектричний перетворювач приводить до коливань зонда із заданою амплітудою. Механічна енергія згасання коливань зонда, що залежить від характеристик досліджуваного середовища, яке змінюється, перетворюється п'єзоелектричним перетворювачем в електричний потенціал і реєструється потенціометром. При цьому вимірювання досліджуваних характеристик проби відбувається безперервно. Прилад забезпечує виведення на персональний комп'ютер графіка зміни опору досліджуваного середовища коливанням зонда, закріпленого на віброелектричному датчику, а програмне забезпечення (ІКС ГЕМО-3) — розрахунок відповідних амплітудних і хронометричних параметрів.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження гемостазу у жінок із фізіологічним перебігом вагітності наводяться в табл. 1.

При дослідженні гемостазу у жінок з ПВНРП отримано дані, які подані у табл. 2.

До операції у всіх жінок із ПВНРП, за даними гемовіскозиметрії, відзначалися: гіперагрегація тромбоцитів, гіперкоагуляція у плазмовій ланці гемостазу, про що свідчили статистично значущі ($p < 0,05$) відхилення параметрів гемовіскозиграми від показників при фізіологічному перебігу вагітності: зменшення Т1 на 31 %, збільшення ІКК на 60 %, КТА на 23 %, зменшення ІТЗ на 16 %, збільшення ІКД на 45 %,

Значення основних показників при фізіологічному перебігу вагітності, $M \pm m$

Показник	Значення
Початковий показник агрегатного стану крові (А0), відн. од.	138,6±14,9
Час контактної фази коагуляції (Т1), хв	1,90±0,06
Інтенсивність контактної фази коагуляції (ІКК), відн. од.	14,6±1,7
Константа тромбінової активності (КТА), відн. од.	45,3±6,8
Час згортання крові (ЧЗК (Т3)), хв	7,4±1,6
Інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД), відн. од.	43,7±7,1
Інтенсивність полімеризації згустка (ІПЗ), відн. од.	16,1±2,7
Максимальна щільність згустка (МА), відн. од.	546,0±34,9
Інтенсивність тотального згортання крові (ІТЗ), відн. од.	17,2±2,4
Інтенсивність ретракції та лізису згустка (ІРЛЗ), %	0,87±0,06

Примітка. У табл. 1, 2: $p < 0,05$ — достовірні відмінності середніх за критерієм Стьюдента.

Дані гемовіскозиграми у жінок з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти на етапах дослідження

Показник	До операції	Відразу після операції			Через 24 год після операції		
		1-ша група	2-га група	3-тя група	1-ша група	2-га група	3-тя група
А0, відн. од.	148,4±14,5	164,6±13,4	157,6±14,3	162,9±12,8	146,5±17,6	153,6±15,4	155,8±16,1
Т1, хв	1,31±0,03	1,12±0,04	1,18±0,03	1,10±0,03	1,82±0,06	1,81±0,05	1,83±0,04
ІКК, відн. од.	23,4±1,6	31,9±1,8	33,6±1,5	32,3±1,7	20,8±1,8	22,7±1,5	21,4±1,6
КТА, відн. од.	55,8±8,7	60,3±8,2	69,4±7,4	61,5±8,1	34,5±6,3	36,9±5,6	34,8±6,7
ЧЗК, хв	6,2±0,9	6,3±1,0	5,80±0,95	6,4±1,1	6,9±0,9	6,10±0,75	7,1±0,8
ІКД, відн. од.	63,4±7,2	65,8±6,5	70,4±6,5	65,2±7,6	34,4±6,7	38,2±7,1	33,8±6,9
ІПЗ, відн. од.	23,6±1,9	24,3±2,3	28,1±2,5	25,1±2,0	18,7±1,8	20,1±1,9	17,9±2,0
МА, відн. од.	754,2± ±31,9	778,9± ±28,9	771,6± ±34,4	802,6± ±35,9	569,4± ±37,8	587,8± ±32,3	576,5± ±28,7
ІТЗ, відн. од.	22,6±3,5	27,4±3,9	31,5±3,1	28,8±2,8	26,4±2,3	28,1±2,5	27,2±2,8
ІРЛЗ, %	11,3±2,6	16,8±2,8	7,4±2,1	2,6±1,7	8,9±1,8	3,2±1,3	1,1±0,2

підвищення щільності згустка (збільшення МА) на 38 % і виражена активація фібринолізу, що проявилось збільшенням показника ІРЛЗ у 13 разів. Таким чином, при патології відшарування плаценти відзначається гіперкоагуляція у тромбоцитарній і плазмовій ланках гемостазу з найбільш вираженими змінами у фібринолітичній ланці.

Відразу після операції зберігалися гіперкоагуляційні зміни в усіх групах, найбільш виражені в групі з аprotиніном, що проявлялося підвищенням КТА й ІКД на 24 і 3 % відповідно, зменшенням ІТЗ на 6,5 %. Така помірна гіперкоагуляційна дія аprotиніну на плазмовий гемостаз, мабуть, пов'язана з його гальмівним впливом на кініногенез, набагато більш вираженим, ніж у транексамової кислоти. Максимальне збільшення щільності кров'яного згустка було відзначено в групі з транексамовою кислотою, що дозволяє говорити про більш стабілізуючий вплив транексамової кислоти на його структуру порівняно з аprotиніном. Цей ефект препарату пов'язаний з посиленням синтезу колагену, завдяки чому збільшується еластичність фібринового згустка. Найбільш виражених змін гемовіскозиграми зазнав показник ІРЛЗ: при цьому у групі без антифібринолітиків він збільшився ще на 49 %, в групі з аprotиніном відбулося його зменшення на 34,5 %, а в групі з транексамом на 77 %. Таким чином, під дією транексамової кислоти спостерігається інгібіція фібринолітичної активності крові, у 2,2 рази більш виражена, ніж у аprotиніну.

Наприкінці першої доби післяопераційного періоду відзначається поступове повернення гемовіскозиграми до нормокоагуляції зі збереженням значних відмінностей у фібринолітичній активності. Так, показник ІРЛЗ у групі з аprotиніном становив 36 % від ІРЛЗ у групі без антифібринолітиків, а в групі з транексамовою кислотою — 12,4 % від ІРЛЗ 1-ї групи. Таким чином, транексамова кислота спричиняє найбільш виражений інгібуючий вплив на фібриноліз.

Відповідно до змін у системі згортання крові відзначалося зниження крововтрати у групах з антифібринолітиками: у групі з аprotиніном і транексамовою кислотою зареєстровано зниження загальної крововтрати на 21,6 і 34,2 % відповідно порівняно з 1-ю групою, причому здебільшого у післяопераційному періоді. Так, об'єм інтраопераційної крововтрати скоротився на 8,5 та 13,9 % у групі з аprotиніном і транексамовою кислотою відповідно, післяопераційної — на 13,1 і 20,3 %, про що також свідчили і зміни лабораторних показників крові (гемоглобін, гематокрит, еритроцити, тромбоцити). Відповідно до об'єму крововтрати, різною була і потреба у трансфузії препаратів крові: так, у 1-й групі переливання еритроцитарної маси (при зниженні Нв нижче 70 г/л) знадобилося 2 хворим, свіжозамороженої плазми (СЗП) з гемостатичною метою — 2 жінкам; у групі з аprotиніном СЗП — 1 хворій, а в групі з транексамовою кислотою не було потреби у переливанні препаратів крові.

Висновки

1. Акушерські кровотечі при передчасному відшаруванні плаценти завжди супроводжуються вираженою патологічною активацією фібринолітичної активності крові, тому раннє використання антифібринолітиків тут патогенетично доцільне та необхідне.

2. Порівняльний аналіз ефективності аprotиніну та транексамової кислоти показав більший кровозберігальний ефект у транексамової кислоти, що пов'язано з його більш вираженою антиплазміною активністю. Однак при застосуванні аprotиніну відзначено, за даними гемовіскозиграми, посилення коагуляційного потенціалу плазми, що, можливо, пов'язано з його більш вираженою антикініною дією.

3. При застосуванні зазначених препаратів не було відмічено алергічних реакцій, тромботичних ускладнень, що підтверджує дані про їх безпеку.

4. Застосування методу низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії допомагає своєчасно і достовірно діагностувати порушення у тромбо-

цитарній, плазмовій та фібринолітичній ланках системи гемостазу, що дозволяє повноцінно і адекватно проводити інтенсивну терапію, спрямовану на корекцію гемостатичних порушень та відновлення крововтрати.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шифман Е. М. Инфузионно-трансфузионная терапия в акушерстве / Е. М. Шифман, А. Д. Тиканадзе, В. Я. Вартанов. – Петрозаводск : ИнтелТек, 2004. – 304 с.
2. *Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги.* Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004. – К., 2005. – 183 с.
3. Сидорова И. С. Кровотечения во время беременности и в родах / И. С. Сидорова, И. О. Макаров. – М. : МИА, 2006. – 121 с.
4. *Масивні акушерські кровотечі* / В. В. Камінський, О. В. Голяновський, Р. О. Ткаченко, А. В. Чернов. – К. : Тріумф, 2010. – 232 с.
5. *Reduced blood loss during Ceaserean section under the action of tranexamic acid* / Tarabrin O., Galich S., Tkachenko R. [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. 2012. – Vol. 29. – P. 97.
6. *Макацария А. Д. Тромбозы и тромбоемболии в акушерской и гинекологической практике* / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина. – М. : МИА, 2007. – 1064 с.
7. *Зильбер А. П. Акушерство глазами анестезиолога* / А. П. Зильбер, Е. М. Шифман. – Петрозаводск, 1997. – 397 с.
8. *Анестезия и реанимация в акушерстве и гинекологии* / В. И. Кулаков, В. Н. Серов, А. М. Абакирова [и др.] – М. : Триада-Х, 2000. – 384 с.

REFERENCES

1. Shifman E.M., Tikinadze A.D., Vartanov V.Ya. *Infuzionno-transfuzionnaya terapiya v akushersive* [Infusion-transfusion therapy in Obstetrics] Petrozavodsk, IntelTeck, 2004. 304p.
2. The order of Ministry of Health Ukraine N 676, from 31.12.2004. Kyiv, 2005. 183 p.
3. Sidorova I.S., Makarov I.O. *Krovotecheniya vo vremya beremennosti i v rodah* [Blood loss during pregnancy and birth]. Moskow, MIA., 2006. 121p.
4. Kaminskii V.V., Golyanovskiy O.V., Tkachenko R.O., TchernovA.V. *Masivni akushersky krovotechi* [Massive obstetric blood loss]. Kiev, Triumph, 2010. 232p.
5. Tarabrin O., Galich S., Tkachenko R., Gulyaev A., Shcherbakov S., Gavrichenko D. Reduced blood loss during Ceaserean section under the action of tranexamic acid. *European Journal of Anaesthesiology* 2012; 29: 97.
6. Makatzariya A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. *Trombozi i tromboembolii v akusherskoi ginekologicheskoi praktike* [Thrombosis and thromboembolism in obstetric and gynecological practice]. Moskow, MIA, 2007. 1064 p.
7. Zilber A.P., Shifman E.M. *Akusherstvo glazami anesteziologa* [Obstetrics eyes of the anesthesiologist]. Petrozavodsk, PUP, 1997. 397 p.
8. Kulakov V.I., Serov V.N., Abakirova A.M. et al. *Anestesiya i reanimatsiya v akusherstve i ginekologii* [Anesthesia and intensive care in obstetrics and gynecology]. Moskow, Triada-X, 2000. 384 p.

Надійшла 13.08.2014

Г. І. Мазуренко, Ю. А. Мандрик, С. І. Бойчук, К. С. Кушнір
**ВИХІДНИЙ СТАН
ТА РЕЗЕРВНІ МОЖЛИВОСТІ СИСТЕМИ
ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА МІОМУ МАТКИ**

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.14-006.36-005.6-07-089-084

Г. И. Мазуренко, Ю. А. Мандрик, С. И. Бойчук, К. С. Кушнир

ИСХОДНОЕ СОСТОЯНИЕ И РЕЗЕРВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ

Актуальность. Нарушения в системе гемостаза обнаружены многими исследователями у больных миомой матки, что нередко является причиной тромбобеморрагических осложнений на периоперационном этапе лечения.

Цель. Провести анализ современного состояния проблемы гемостаза у пациенток, больных миомой матки, на основе обзора существующих адаптационных механизмов.

Материалы и методы. Было осуществлено комплексное динамическое исследование состояния системы гемостаза при хирургическом лечении 92 гинекологических больных (исследуемая группа) и 30 женщин, проходивших профилактический осмотр (контрольная группа). Систему свертывания крови исследовали с помощью инструментального диагностического метода — низкочастотной пьезоэлектрической тромбоэластографии.

Результаты. При изучении состояния системы гемостаза у больных миомой матки до начала лечения установлены определенные различия по сравнению с показателями группы контроля, а именно: гиперагрегация в виде роста интенсивности контактной фазы коагуляции на 76 % ($p < 0,05$), гиперкоагуляция в виде роста интенсивности коагуляционного драйва на 71 % ($p < 0,05$) и активация фибринолиза — рост индекса ретракции и лизиса сгустка на 65 % ($p < 0,05$).

Выводы. Нарушения в системе гемостаза у больных миомой матки нередко приводят к тромбобеморрагическим осложнениям на периоперационном этапе лечения, что обуславливает необходимость рационального выбора анестезиологического обеспечения, профилактики и интенсивной терапии нарушений системы гемостаза на периоперационном этапе лечения.

Ключевые слова: миома матки, нарушения системы гемостаза, периоперационный период.

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

G. I. Mazurenko, Yu. A. Mandrik, S. I. Boichuk, K. S. Kushnir

THE INITIAL STATE AND RESERVE CAPABILITIES OF THE SYSTEM OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH UTERINE MYOMA

Background. Hemostatic disorders have been found by many researchers in patients with uterine myoma because, which is often the cause of thrombohemorrhagic complications in the perioperative stage of treatment.

Aim. To analyze the current state of the problem of hemostasis in patients with uterine myoma patients based on a review of existing adaptation mechanisms.

Materials and methods. There was carried out a complex dynamic investigation of the hemostatic system during the surgical treatment of 92 gynecological patients — a study group and 30 women who had routine inspection — the control group. Blood clotting system was investigated by instrumental diagnostic method — low-frequency piezoelectric thromboelastography.

Results. Hemostatic system in patients with uterine myoma before treatment has certain differences compared with the control group: hyperaggregation as increasing intensity of the contact phase of coagulation at 76 % ($p < 0.05$), hypercoagulation in the form of increased intensity of coagulation drive at 71 % ($p < 0.05$) and the activation of fibrinolysis — the growth of the index of retraction and clot lysis by 65 % ($p < 0.05$).

Conclusions. Hemostatic disorders in patients with uterine fibroids often lead to complications in the perioperative thrombohemorrhagic stage of treatment, hence the need for a rational choice of anesthetic management, prevention and intensive therapy of hemostatic disorders in the perioperative stage of treatment.

Key words: uterine cancer, disorders of hemostasis, the perioperative period.

Порушення в системі гемостазу, виявлені багатьма дослідниками у хворих на міому матки, нерідко є причиною тромбогеморагічних ускладнень на періопераційному етапі лікування (Н. И. Тихомирова, 2006; Е. Н. Клигуненко, 2008). Міома має здатність до малігнізації та призводить до анемії або тромбозів (А. П. Мельников, В. А. Петрухин, 2008). Порушення менструального циклу відбувається на тлі гормонального дисбалансу, що, у свою чергу, змінює фібринолітичну активність, призводить до анемізації хворих [1]. У цих випадках неминуха клінічна реалізація у вигляді кровотеч, які мають, безумовно, коагулопатичний характер і потребують відповідної специфічної інтенсивної терапії [2]. Активація фібринолізу може мати як системний, так і місцевий характер. Підвищена крововтрата у хворих з міомою матки, яка набуває характеру хронічної, досить швидко призводить до порушень у системі гемостазу (J. Zhao, X. J. Tan, 2009).

Необхідно зазначити, що переважна кількість досліджень спрямована на вивчення та корекцію гіперагрегаційного та гіперкоагуляційного станів у хворих на міому матки на періопераційному етапі лікування, що здійснюється шляхом використання антикоагулянтної терапії [3]. Застосування таких заходів призводить до виникнення іншої клінічної проблеми — поступового збільшення частоти геморагічних ускладнень у цих пацієток (Т. Н. Brummer, J. Jalkanen, 2011). Використання односпрямованого підходу не є достатнім внаслідок одночасної активації системи фібринолізу [4].

У результаті виникає дисбаланс одночасної активації двох протилежно спрямованих систем гемостазу, що потребує пошуку комплексної схеми корекції гемостазу та фібринолізу у пацієток з міомою матки (А. В. Чупрова, 2008). Імовірним поясненням відсутності однозначного клінічного підходу до профілактики та лікування гемокоагуляційних порушень є недосконалість клініко-лабораторної оцінки резервних можливостей системи гемостазу у пацієток ще на етапі передопераційного обстеження [5].

Проблемі визначення активності коагуляційної ланки гемостазу в передопераційному періоді присвячено багато наукових досліджень [6]. Натомість інформаційному значенню передопераційного дослідження системи фібринолізу приділено недостатньо уваги [7].

У роботі проведено аналіз сучасного стану проблеми гемостазу у пацієток, хворих на міому матки, на основі огляду існуючих адаптаційних механізмів. Проведено детальну оцінку всіх механізмів адаптації, пов'язаних із впливом міоми матки на судинно-тромбоцитарну, коагуляційну та фібринолітичну ланки гемостазу. Зроблено висновки про відсутність даних щодо дослідження компенсаторних можливостей системи гемостазу перед операцією.

Матеріали і методи дослідження

Для розв'язання поставлених завдань було здійснено комплексне динамічне дослідження стану системи гемостазу при хірургічному лікуванні 92 гінекологічних хворих (досліджувана група) та 30 жінок, які проходили профілактичний огляд (контрольна група). Усі дослідження проводили на базі КУ «Одеська обласна клінічна лікарня» протягом 2012–2014 рр.

Систему згортання крові вивчали за допомогою інструментального діагностичного методу — низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ).

Дослідження проводили до операції, щоб оцінити вихідний стан системи гемостазу, після проведення проби з двократною локальною гіпоксією верхньої кінцівки, щоб оцінити резервні можливості системи гемостазу у цих хворих.

Дослідження відповідає законодавству України з питань медичної етики, його проведення схвалено на засіданні Комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 25 Б від 21.09.2012 р.).

Середній вік пацієнток досліджуваної групи становив $(48,31 \pm 5,65)$ року. У групі контролю — $(47,42 \pm 8,56)$ року.

Екстрагенітальна патологія у пацієнток досліджуваної групи різноманітна. Переважала серцево-судинна патологія, серед якої визначалася, насамперед, гіпертонічна хвороба — 53 (57,61 %) жінки, ішемічна хвороба серця — 41 (44,56 %) жінка та серцева недостатність — 28 (30,43 %) жінок. Значно рідше діагностували гастрит — 5 (5,43 %) хворих, жовчнокам'яну хворобу — 3 (3,26 %) жінки, хронічний бронхіт — 3 (3,26 %) жінки, хронічний панкреатит — 2 (2,17 %) жінки, виразкову хворобу — 1 (1,08 %) жінка. Також були пацієнтки з ожирінням — 3 (3,26 %) жінки, цукровим діабетом — 6 (6,52 %) жінок.

При вивченні вихідного агрегатного стану крові у хворих на міому матки виявлені зміни гемостатичних показників, що вірогідно відрізнялися від параметрів у групі контролю (табл. 1). Особливої уваги заслуговує факт зміни активності тромбоцитів: латентний період, що характеризує чутливість тромбоцитів до агрегуючого агента, статистично вірогідно укорочений порівняно з групою контролю.

Таблиця 1

Стан системи гемостазу у хворих на міому матки до операції, $M \pm m$

Показник	Група контролю, n=30	Досліджувана група, n=92
A0, відн. од.	$222,25 \pm 15,33$	$310,11 \pm 13,12^*$
R (t1), хв	$2,36 \pm 0,34$	$1,09 \pm 0,30^*$
ІКК, відн. од.	$84,30 \pm 10,91$	$149,72 \pm 9,86^*$
КТА, відн. од.	$15,22 \pm 3,46$	$28,56 \pm 3,40^*$
ЧЗК (t3), хв	$8,42 \pm 1,68$	$4,15 \pm 1,01^*$
ІКД, відн. од.	$21,15 \pm 3,70$	$36,45 \pm 3,26^*$
ІПЗ, відн. од.	$14,45 \pm 1,40$	$27,25 \pm 1,29^*$
МА, відн. од.	$525,45 \pm 70,50$	$756,91 \pm 56,49^*$
T, хв	$48,50 \pm 4,25$	$24,25 \pm 3,90^*$
ІРЛЗ, %	$16,45 \pm 1,40$	$26,84 \pm 2,14^*$

Примітка. Розбіжності вірогідні порівняно з групою контролю. У табл. 1–3: * — $p < 0,05$.

Крім того, збільшення показників ступеня початкового агрегатного стану крові в момент часу t_0 (A0) на 39,98 %, інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) на 76,48 % і швидкості агрегації порівняно з показниками у групі контролю (відповідно $(1,35 \pm 0,15)$ і $(1,9 \pm 0,2)$ відн. од. екст. хв; $p < 0,05$), а також зменшення часу контактної фази коагуляції R (t1) на 55,52 % свідчили про активацію тромбоцитарного компонента гемостазу.

Поряд із посиленням агрегаційної активності тромбоцитів у хворих на міому матки спостерігалась активація прокоагулянтної ланки гемостазу. Графічно ці зміни показників гемостазу у хворих на міому матки представлено на рис. 1.

За даними НПТЕГ (табл. 2) виявлено статистично вірогідне ($p < 0,05$) відхилення від норми показників A0, R (t1) та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, зареєстровано амплітуду показника ІКК ($149,72 \pm 9,86$) відн. од. у досліджуваній групі, порівняно з групою контролю ($84,30 \pm 10,91$) відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час t_0 (A0) — ($310,11 \pm 13,12$) відн. од., порівняно з групою контролю ($222,25 \pm 15,33$) відн. од., час контактної фази коагуляції R (t1), що становив ($1,09 \pm 0,30$) хв, порівняно з групою контролю ($2,36 \pm 0,34$) хв, — все це вказує на вірогідне посилення спонтанної агрегації тромбоцитів. Також відзначене збільшення амплітудних й укорочення часових констант гемокоагуляції. При порівнянні результатів з групою контролю отримані такі дані: посилення показника константи тромбінової активності (КТА) на 85,28 %, зменшення

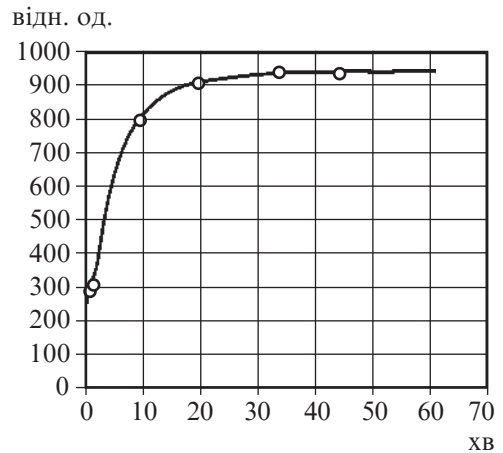


Рис. 1. Інтегральна гемовіскозиграма у хворих на міому матки за 24 год до оперативного втручання

Таблиця 2

Результати низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії при проведенні шемічної проби у групі контролю, $M \pm m$

Показник	До проби	Після проби	
		Компенсований тип	Субкомпенсований тип
A0 відн. од.	222,25±15,33	298,02±17,97*	211,13±17,53*
T1, хв	2,36±0,14	2,21±0,17	3,12±0,18*
ІКК, відн. од.	84,30±1,01	87,11±1,04*	79,33±1,07*
КА, відн. од.	15,22±0,32	16,57±0,34*	14,23±0,33*
T3, хв	8,42±0,18	8,18±0,19	8,62±0,21*
ІКД, відн. од.	21,15±0,60	22,95±0,47*	20,23±0,50*
ІПЗ, відн. од.	14,45±0,42	15,35±0,51	13,64±0,43*
МА, відн. од.	525,45±30,50	606,12±31,62*	492,24±30,64*
ІРЛЗ, %	16,45±0,40	17,68±0,45*	18,22±0,42*

часу згортання крові (ЧЗК (t3)) на 48,93 %, прискорення інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД) на 71,22 %, збільшення максимальної щільності згустка (МА) на 43,35 %.

Про наявність гіперкоагуляції свідчить характер гемовіскозиграми за рахунок підвищення активності як судинно-тромбоцитарної, так і прокоагулянтної ланок гемостазу, а також відхилення від норми показника, що характеризує фібринолітичну активність, — інтенсивність ретракції та лізису згустка (ІРЛЗ); відбувалося його збільшення на 65,53 % щодо показника групи контролю.

Із отриманих даних зрозуміло, що у хворих на міому матки на тлі активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу відзначається невиразна структурна (збільшення амплітуди показника МА НПТЕГ) і хронометрична (скорочення ІКК, ІКД, КТА, R(t1) та ЧЗК НПТЕГ) гіперкоагуляція з підвищеною генерацією тромбіну (збільшення показника тромбінової активності А0, ІКК НПТЕГ) й активацією фібринолітичної активності крові (ІРЛЗ). Результати досліджень представляють групу хворих на міому матки як модель, при якій наявні виражені розлади агрегатного стану крові, де гіперкоагуляція домінує над антикоагулянтним потенціалом. Навіть при нормальному функціонуванні протизгортальної системи, неадекватно посилена активація однієї або обох ланок згортання здатна призвести до генералізованого тромбоутворення. Таким чином, необхідно враховувати гіперкоагуляцію на тлі активації фібринолізу у даного контингенту хворих і розцінювати активацію агрегації тромбоцитів як додатковий фактор, який бере участь у забезпеченні механізмів гіперкоагуляції.

Для оцінки резервних можливостей системи гемостазу використовували пробу з двократною гіпоксією верхньої кінцівки. Метою проведення «ішемічної» проби є оцінка реакції системи гемостазу на короткотривале створення у певній ділянці судинного русла Вірховської тріади тромбоутворення.

Основним ферментом системи гемостазу, що визначає спрямованість змін гемостатичного потенціалу, є тромбін і, відповідно, реакція антикоагулянтної та фібринолітичної систем на динаміку його інтенсивності. За таких умов вважали, що повторна гіпоксія призведе до значних змін тромбоцитарно-судинного та коагуляційного компонентів гемостазу, а часовий інтервал буде достатнім для «увімкнення» неферментативного компонента фібринолізу. Крім того, досить тривалий вплив продуктів коагуляції на хеморецептори судинного русла повинен викликати більш виражену реакцію антикоагулянтної ланки гемостазу.

У відповідь на вплив тест-подразника реакція агрегаційної активності тромбоцитів характеризується статистично вірогідним збільшенням часу початку агрегації, зниженням агрегаційної активності тромбоцитів на 2-й і 10-й хвилині агрегації, зниженням максимальної амплітуди агрегатограми, посиленням процесу дезагрегації тромбоцитарних агрегатів (див. табл. 2).

Даний тип реакції спостерігали у групі контролю після 5-хвилинної локальної гіпоксії верхньої кінцівки. Подібна реакція агрегаційної активності тромбоцитів у відповідь на вплив локальної гіпоксії свідчить про посилення простагліциногенеруючої активності судинного ендотелію. Не виключено, що на агрегаційну активність тромбоцитів впливають продукти коагуляції та фібринолізу, які з'являються у кровотоку після проведення дворазової локальної гіпоксії.

При проведенні «ішемічної» проби у групі контролю виявлено два типи реакції системи гемостазу: 1-й тип — субкомпенсований, що супроводжується збільшенням КТА; 2-й тип — компенсований, що супроводжується зменшенням КТА.

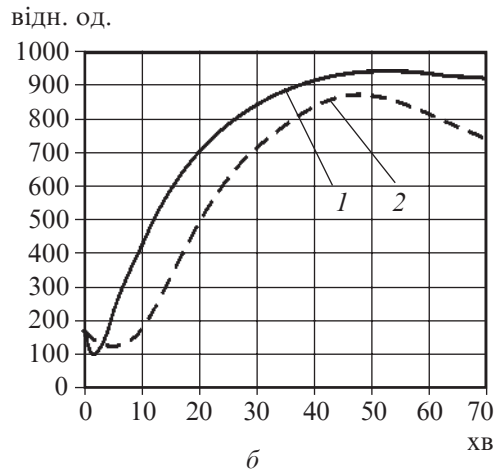
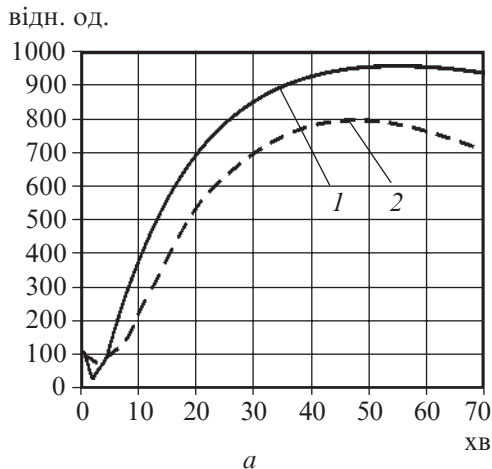


Рис. 2. Субкомпенсований (а) та компенсований (б) тип реакції системи гемостазу: 1 — НПТЕГ у групі контролю до проведення «ішемічної» проби; 2 — НПТЕГ у групі контролю після проведення «ішемічної» проби

У табл. 2 подано показники НПТЕГ, зареєстровані до і після проведення «ішемічної» проби у групі контролю з компенсованим (n1=14) і субкомпенсованим (n2=16) типом реакції системи гемостазу.

На рис. 2 зображено характерні НПТЕГ у обстежуваних з субкомпенсованим (а) і компенсованим (б) типами реакції системи гемостазу.

Згідно з отриманими результатами (див. табл. 2), застосування «ішемічної» проби істотно змінює інформативність методу ($p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$), що, найголовніше, дозволяє оцінити реакцію антикоагулянтної системи на моделювання претромбозу. Крім того, динаміка показників часу формування фібрин-тромбоцитарної структури згустка Т1 та ІКК допомагає оцінювати сумарну тромбогенну активність судинної стінки, що відіграє ключову роль під час вибору дезагрегантів.

На підставі цих даних можемо зробити висновок, що комплексна оцінка показників показує, що реакція прокоагуляційної ланки гемостазу в обстежуваній групі у відповідь на вплив тест-подразника функціональної проби характеризувалася зрушенням гемокоагуляційного потенціалу в бік гіпокоагуляції. Остання зумовлюється зниженням функціональної активності I фази згортання крові на тлі посилення тромбінової активності (табл. 3).

На рис. 3 представлені НПТЕГ, зареєстровані у хворій з міомою матки, до і після проведення ішемічної проби (декомпенсований тип реакції).

Таким чином, аналіз стану системи гемостазу у хворих на міому матки характеризувався як декомпенсований, а саме досить вираженими змінами гемокоагуляційного потенціалу в бік гіперкоагуляції у всіх його складових компонентах:

а) тромбогенність судинної стінки підтримувалася на мінімальному рівні, про що свідчила відсутність реакції на «ішемічну» пробу показників t1, ІКК при початково високих фонових показниках;

б) початково високий рівень коагуляційної ланки (<T2, >КТА, >ІКД) за відсутності статистично значущих змін у відповідь на пробу — свідчення тривалості процесів — помірної гіперкоагуляції та компенсаторного напруження — антикоагулянтної активності. Підтвердженням цьому слугувала структурна гіперкоагуляція в

Показники низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії до та після «ішемічної» проби у 92 хворих на міому матки, $M \pm m$

Показник	Стан системи гемостазу	
	до проведення проби	після проведення проби
A0, відн. од.	445,14±25,44	667,25±26,17*
T1, хв	2,11±0,26	1,97±0,23*
ІКК, відн. од.	150,15±2,32	207,57±2,47*
КТА, відн. од.	37,19±0,55	43,21±0,49*
T3, хв	4,38±0,39	3,16±0,27*
ІКД, відн. од.	45,42±1,10	67,98±0,96*
ІПЗ, відн. од.	27,25±0,65	32,39±0,57*
МА, відн. од.	841,41±56,87	927,39±48,71*
ІРЛЗ, %	17,98±0,64	22,67±0,64*

відн. од.

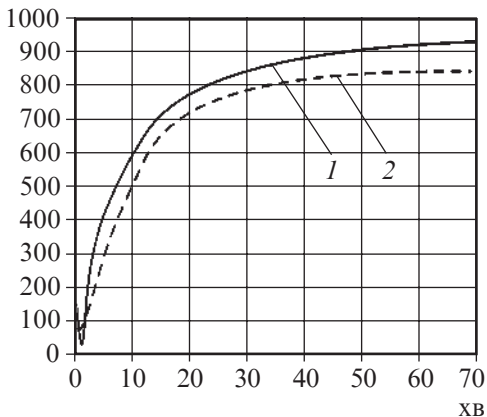


Рис. 3. Низькочастотна п'єзоелестограма у хворої з міомою матки до (1) і після (2) проведення «ішемічної» проби (декомпенсований тип реакції)

початковому стані (>ІПЗ) та її різке посилення ($p < 0,01$) після «ішемічної» проби, МА фонове ($p < 0,05$) зі значним збільшенням ($p < 0,01$) після «ішемічної» проби;

в) зазначені зміни відбувалися на тлі посилення ІПЗ і ІРЛЗ ($p < 0,01$).

Таким чином, резюмуючи вищесказане, визначили алгоритм аналізу гемокоагуляційного потенціалу до і після проведення «ішемічної» проби:

1. Оцінка агрегаційної активності крові (A1; t1; ІКК).

2. Оцінка коагуляційної ланки й антикоагулянтної активності (t2; КТА; T3; ІКД; ІПЗ; МА).

3. Оцінка ретрактивних та літичних властивостей крові (ІРЛЗ).

Висновки

1. Порушення в системі гемостазу у хворих на міому матки нерідко призводить до тромбоеморагічних ускладнень на періопераційному етапі лікування, тому визначення стану системи гемостазу у хворих на міому матки є актуальною проблемою та потребує ретельного вивчення, що зумовлює необхідність раціонального вибору анестезіологічного забезпечення, профілактики та інтенсивної терапії порушень системи гемостазу на періопераційному етапі лікування.

2. При вивченні стану системи гемостазу у хворих на міому матки до початку лікування встановлено певні відмінності порівняно з показниками групи контролю, а саме: гіперагрегація у вигляді зростання інтенсивності контактної фази коагуляції на 76 % ($p < 0,05$), гіперкоагуляція у вигляді зростання інтенсивності коагуляцій-

ного драйву на 71 % ($p < 0,05$) й активація фібринолізу, зростання інтенсивності ре-тракції та лізису згустка на 65 % ($p < 0,05$).

3. Застосування проби з двократною локальною гіпоксією верхньої кінцівки дозволяє оцінити резервні можливості системи гемостазу із визначенням компенсованого та субкомпенсованого типів реакцій у групі контролю та декомпенсованого типу реакції у групах порівняння до оперативного втручання, що свідчило про зниження резервних можливостей системи гемостазу у цих хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Тарабрин О. А. Нарушения системы гемостаза у онкологических больных / О. А. Тарабрин, А. И. Мазуренко // *Достижения биологии та медицины*. – 2012. – № 1. – С. 23–29.
2. *Диагностика, профилактика и комплексная коррекция фибринолитического компонента системы гемостаза у больных с миомой матки* / О. А. Тарабрин, С. Р. Галич, Д. Г. Гавриченко [и др.] // *Медицина неотложных состояний*. – 2012. – № 7/8 (46/47). – С. 63–66.
3. Савицкий Г. А. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии / Г. А. Савицкий, А. Г. Савицкий, СПб. – 2000.
4. Brosens I. Uterine leiomyomata pathogenesis and management / I. Brosens. – London ; N. Y. : Taylor and Francis, 2006. – 326 p.
5. Bueno S. R. Atlas of haemostasis / S. R. Bueno. – 2007. – Vol. II. – P. 126.
6. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women / A. Zimmermann, D. Bernuit, C. Gerlinger [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2012. – N. 12 (6). – P. 45–48.
7. Simmonds R. E. Regulation of coagulation / R. E. Simmonds, D. A. Lane ; ed. by J. Loscalzo, A. L. Schafer // *Journal Thrombosis and Hemorrhage* ; 2nd ed. – Baltimore : Williams and Wilkins, 1998. – P. 46.

REFERENCES

1. Tarabrin O.A., Mazurenko A.I. Hemostasis disorders in patients with cancer. *Dosyagnennyya biologii ta medicine* 2012; 1: 23–29.
2. Tarabrin O.A., Galich S.R., Gavrichenko D.G., Mazurenko A.I., Kirpichnikova E.P., Salekh E.N., Lyoshenko I.A. Diagnosis, prevention and correction of complex component of the fibrinolytic system of hemostasis in patients with uterine myoma. *Meditsina неотложных состояний* 2012; 7-8: 63-66.
3. Savitskiy G.A., Savitskiy A.G. *Mioma матки: problemy patogeneza i patogeneticheskoi terapii* [Uterine fibroids: problems of pathogenesis and pathogenetic therapy]. St Petersburg, 2000. 223 p.
4. Brosens I. Uterine leiomyomata pathogenesis and management. Taylor and Francis, London, N. Y. 2006. 326 p.
5. Bueno S.R. *Atlas of haemostasis* 2007; II. 126 p.
6. Zimmermann A., Bernuit D., Gerlinger C. et al. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Women's Health* 2012; 12 (6): 45-48.
7. Simmonds R.E., Lane D.A., Loscalzo J., Schafer A.L. (eds.) Regulation of coagulation. *Journal Thrombosis and Hemorrhage*. 2nd ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1998, p. 46.

Надійшла 13.08.2014

К. П. Кірпічнікова, О. М. Салех, Д. В. Давидович

МІСЦЕ СПІНАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ У КОМПЛЕКСІ ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТОК З ТЯЖКОЮ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.3-06:616.151.5-084

Е. П. Кирпичникова, Е. Н. Салех, Д. В. Давидович

МЕСТО СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ В КОМПЛЕКСЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОК С ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Цель. Повышение эффективности лечения тромботических осложнений у беременных и рожениц с тяжелой преэклампсией.

Материалы и методы. Исследование проведено у 59 пациенток с тяжелой преэклампсией в сроке гестации 28–36 нед. Все беременные были родоразрешены оперативным путем (2-я категория ургентности) под спинальной анестезией 0,5 % раствором бупивакаина (омникаина) в дозировке от 12 до 15 мг после предварительной инфузионной нагрузки 400–800 мл кристаллоидов. В послеоперационном периоде профилактика тромбоэмболических осложнений проводилась бемипарином через 12 ч после окончания операции в дозировке 2500 МЕ 1 раз в сутки.

Систему гемостаза исследовали методом низкочастотной вибрационной пьезоэлектрической гемовискозиметрии до и во время кесарева сечения.

Результаты. В результате проведенного исследования системы гемостаза у пациенток с тяжелой преэклампсией методом низкочастотной вибрационной пьезоэлектрической гемовискозиметрии была определена активация всех звеньев свертывания крови.

В ходе проведения кесаревого сечения под спинальной анестезией выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение интенсивности сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Об этом свидетельствует снижение показателя интенсивности контактной фазы коагуляции и удлинение интервала контактной фазы коагуляции. При анализе полученных показателей, характеризующих коагуляционную (вторую) фазу гемостаза, отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение их значений: интенсивность контактной фазы коагуляции снизилась на 19 %, константа тромбиновой активности — на 20 %, интенсивность коагуляционного драйва — на 25 %.

Выявлено снижение значений показателей плотности и скорости образования фибринового сгустка. Данные изменения происходят в результате симпатического блока: снижения агрегации тромбоцитов, улучшения микроциркуляции, замедления скорости протромбино- и тромбинообразования.

Выводы. На фоне симпатического блока происходит статистически значимое снижение показателей гемовискозиметрии, характеризующих сосудисто-тромбоцитарную и коагуляционную составляющие звеньев гемостаза.

Ключевые слова: беременность, гемостаз, преэклампсия, спинальная анестезия.

UDC 618.3-06:616.151.5-084

K. P. Kirpichnikova, O. M. Salekh, D. V. Davydovych

PLACE OF SPINAL ANESTHESIA IN A COMPLEX OF PREVENTIVE MEASURES FOR THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH SEVERE PREECLAMPSIA

Background. Improving the efficiency of treatment of thrombotic complications in pregnant women and mothers with severe preeclampsia.

Methods. The study was conducted in 59 patients with severe preeclampsia at gestational age 28–36 weeks at the Odessa Regional Perinatal Center. All pregnant women had operative delivery (urgency category 2) under spinal anesthesia 0.5 % solution of bupivacaine (omnicaine) at a dosage of 12 to 15 mg after previous infusion load 400–800 ml of crystalloids. Postoperative prevention with bemparin was carried out in 12 hrs after the operation at a dosage of 2500 IU 1 time per day. Hemostatic system was investigated by low-frequency vibration of piezoelectric hemoviscosimetry before and during cesarean section.

Results. During spinal anesthesia it is statistically significant ($p < 0.05$) decreased the intensity of vascular-platelet hemostasis level in all study groups. These are the decrease in the intensity of the contact phase of coagulation (ICC) and the extension of the contact phase of coagulation interval (T1).

In the analysis of the indicators characterizing coagulation (second) phase of hemostasis observed statistically significant ($p < 0.05$) decrease their values: ICC reduced by 19 %, CTA — by 20 %, ICD — by 25 %.

Density and the rate of fibrin clot parameters characterizing MA, IPC, ITC. The maximum amplitude (MA) represents the density of the formed clot. Against the background of sympathetic block was a statistically significant reduction ($p < 0.05$) MA indicator by 20 %. However, the slowdown in fibrine formation block explains a significant decrease in IPC ($p < 0.05$).

The intensity of the total coagulation (ITC) describes the density of platelet-fibrin clot structure, integrative interaction of all components involved in the formation of a clot. Statistically significant reduction ITC ($p < 0.05$) during spinal anesthesia due to several changes that occur as a result of sympathetic block: reducing platelet aggregation, improve microcirculation, slowing the speed prothrombin and thrombosis formation.

Conclusions. Amid sympathetic block is a statistically significant decline in hemoviscosimetry characterizing vascular-platelet hemostasis and coagulation level.

Key words: pregnancy, hemostasis, preeclampsia, spinal anesthesia.

За даними МОЗ України, пreeклampсія у 2012 та 2013 рр. посідала 5-те місце у структурі материнської смертності й становила у 2012 р. — 3,1 %, а в 2013 р. — 8,6 %. Одним із провокуючих факторів розвитку пreeклampсії є екстрагенітальна патологія [5]. Це сприяє розширенню показань до оперативного розродження, яке підвищує ризик тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) у 10–15 разів. Висока частота розвитку ТЕУ під час вагітності (у 5 разів частіше порівняно з невагітними) та у післяпологовому періоді роблять проблему профілактики ТЕУ у вагітних із пreeклampсією актуальною й соціально вагомою [1]. У генезі тромбоутворення усі ланки гемостазу: судинна стінка, клітини крові, фактори згортання — відіграють однакові за важливістю ролі. Тому вивчення їх у комплексі дає повну картину порушення. Перелік робіт, присвячених дослідженню коагулологічних властивостей крові, дуже широкий. Результати проведених досліджень свідчать про великий прогрес у цій галузі [1; 7].

Слід зазначити, що гемостаз при фізіологічній вагітності зі збільшенням терміну гестації змінюється у бік зростання потенціалу згортання крові [5]. При розвит-

ку прееклампсії зміни в системі гемостазу набувають патологічних рис, унаслідок чого частота порушень процесу згортання крові перевищує 83 %.

Розродження вагітних із прееклампсією можливе через природні пологові шляхи і шляхом операції кесаревого розтину залежно від ситуації, яка склалася (готовність пологових шляхів, загальний стан жінки, стан плода) [3; 4]. У більшості випадків виникає необхідність провести розродження, не чекаючи зрілості пологових шляхів, на тлі нестабільної гемодинаміки. Оперативне втручання підвищує ризик розвитку ТЕУ, при ксаревому розтині він утричі вищий, ніж після вагінальних пологів. Екстрений кесарів розтин збільшує ризик розвитку ТЕУ у 2–5 разів порівняно з плановим (О. М. Клігуненко, 2010). Ситуація ускладнюється вже наявним станом гіперкоагуляції, тому вибір оптимального методу знеболювання є досить актуальним. При виборі анестезіологічної допомоги у вагітних з прееклампсією необхідно враховувати, що загальна анестезія та її компоненти несприятливо впливають на систему гемостазу, причому на згортання крові діють не стільки властивості анестетика, скільки ступінь призначення або порушення симпатико-адреналової активності, тому що катехоламіни підсилюють тромбоутворення. Є. К. Ніколаєв і співавт. (1995) визначили за допомогою електрокоагулографії, що судинні ефекти спінальної анестезії, пов'язані з симпатичною блокадою, покращують реологію і капілярний кровотік, тим самим уповільнюючи протромбіназо- та тромбоутворення. Однак у літературі не трапляються дані щодо результатів гемовіскозиметрії на тлі симпатичного блоку, який виникає під час проведення спинальної анестезії у вагітних з прееклампсією [1].

Мета дослідження — підвищення ефективності лікування тромботичних ускладнень у вагітних і породілей з тяжкою прееклампсією.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено у 59 пацієток із тяжкою прееклампсією в терміні гестації 28–36 тиж. на базі Одеського обласного перинатального центру.

Критерії включення вагітних до дослідження:

1. Вагітні з прееклампсією тяжкого ступеня.
2. Відсутність алергічних реакцій в анамнезі.
3. Згода жінки на участь у дослідженні.
4. Відсутність спадкових або набутих порушень згортання крові.

Лікування прееклампсії проводили згідно з наказом МОЗ України № 676 від 31 грудня 2004 р.

Усі вагітні були розроджені оперативним шляхом (2-га категорія ургентності) під спінальною анестезією 0,5 % розчином бупівакаїну (омнікаїну) в дозуванні від 12 до 15 мг після попереднього інфузійного навантаження 400–800 мл кристалодів. У післяопераційному періоді профілактику ТЕУ проводили беміпарином через 12 год після закінчення операції в дозуванні 2500 МО 1 раз на добу.

Усі пацієнтки були обстежені лабораторно: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (рівень аланін- і аспартаттрансферази, білірубіну, глюкози й білка у плазмі), коагулограма (протромбіновий індекс, час рекальцифікації, фібриноген, активований частковий тромбoplastиновий час). Здійснювали запис електрокардіограми, ультразвукову діагностику.

Систему гемостазу досліджували методом низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії (НВПГ) перед операцією та під час кесаревого розтину.

Кількісні ознаки представлені значенням середнього арифметичного (М) та стандартної похибки середнього (m). Відмінності вважали статистично значущими за табличною величиною показника Стьюдента (t) і $p < 0,05$.

Аналіз отриманих результатів та їх обговорення

У табл. 1 представлені показники, отримані за допомогою методу НВПГ перед оперативним втручанням та після настання симпатичного блоку у вагітних із тяжкою преєклампсією.

З отриманих результатів (див. табл. 1) видно, що під час спінальної анестезії статистично значуще ($p < 0,05$) знижувалась інтенсивність судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу у всіх досліджуваних групах. Про це свідчать зменшення показника ІКК і подовження Т1.

При аналізі отриманих показників, що характеризують коагуляційну (другу) фазу гемостазу, відзначено статистично значуще ($p < 0,05$) зниження їх значень: ІКК зменшився на 19 %, КТА — на 20 %, ІКД — на 25 %.

Щільність і швидкість утворення фібринового згустка характеризують показники МА, ІПЗ, ІТЗ. Максимальна амплітуда відображає щільність утвореного згустка. На тлі симпатичного блоку відбувалося статистично значуще зменшення ($p < 0,05$) показника МА на 20 %. Водночас уповільнення фібриноутворення при симпатичному блоці пояснює значне зниження показника ІПЗ ($p < 0,05$).

Інтенсивність тотального згортання крові характеризує щільність фібрин-тромбоцитарної структури згустка, інтегративну взаємодію всіх компонентів, що

Таблиця 1

Показники гемовіскозиметрії у вагітних із тяжкою преєклампсією на тлі симпатичного блоку, $M \pm m$, $n=59$

Показник	Умови проведення дослідження	
	Початковий стан	Симпатичний блок
Початковий показник (A0), відн. од.	166,0±5,8	232,0±16,9*
Амплітуда початкової фази коагуляції (A1), відн. од.	171,0±6,2	201,0±17,2*
Час контактної фази коагуляції (Т1), хв	1,00±0,01	1,20±0,05*
Інтенсивність контактної фази коагуляції (ІКК), відн. од.	-36,8±1,8	-30,0±1,6*
Константа тромбінової активності (КТА), відн. од.	80,0±2,7	64,4±2,5*
Час згортання крові (Т3), хв	6,90±0,04	8,2±0,1*
Інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД), відн. од.	66,6±1,8	49,8±2,8*
Амплітуда полімеризації згустка (A4), відн. од.	724,0±2,6	727,0±26,6**
Час полімеризації згустка (Т4), хв	16,9±0,3	18,1±0,7**
Інтенсивність полімеризації згустка (ІПЗ), відн. од.	18,3±0,2	6,2±0,1*
Час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустка (Т5), хв	31,80±0,08	27,6±2,4**
Максимальна щільність згустка (МА), відн. од.	669,0±3,4	554±11*
Інтенсивність тотального згортання крові (ІТЗ), відн. од.	28,1±0,82	24,1±0,8*
Інтенсивність рефракції та лізису згустка (ІРЛЗ), %	4,90±0,02	7,80±0,02*

Примітка. * — $p < 0,05$; ** — $p > 0,05$.

відн. од.

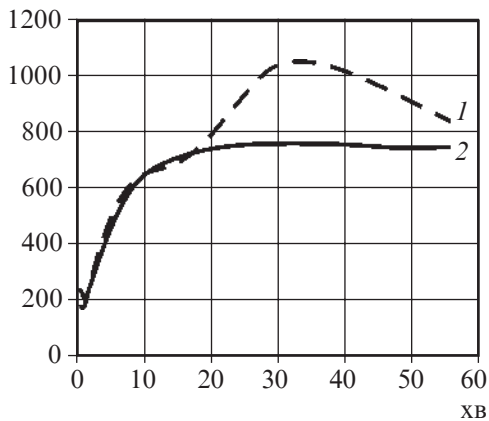


Рис. 1. Графіки гемовіскозиграфії перед операцією (1) та на тлі симпатичного блоку (2)

спостерігаються мононуклеарні інфільтрати [9], що підтверджує наявність запальної реакції [2; 8; 10]. Центральними елементами запалення є моноцити, які в активному стані секретують прозапальні медіатори: інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлини [6]. Крім того, моноцити крові та тканинні макрофаги є джерелом речовин, що безпосередньо впливають на коагуляційний потенціал крові, зокрема, адгезивних речовин: фібронектину, тромбомодуліну, протеогліканів, а також активатора плазміногену та інших біологічно активних речовин. Місцеві анестетики блокують вивільнення лейкотрієнів шляхом інгібування перекисного окиснення ліпідів, зокрема лейкотрієну В₄, що утворюється в поліморфноядерних нейтрофілах і моноцитах та є потужним стимулятором їх активності. До того ж, місцеві анестетики в малих плазмових концентраціях проявляють системну протизапальну дію, гальмують надлишкову активацію поліморфноядерних гранулоцитів та їх адгезію до ендотеліальних клітин, пригнічують вивільнення гістаміну.

Операційний стрес викликає викид катехоламінів, у результаті чого відбувається порушення мікроциркуляції. Судинні ефекти спінальної анестезії, пов'язані з симпатичною блокадою, покращують реологію та капілярний кровообіг, у тому числі плацентарного кола.

Статистично значуще ($p < 0,05$) підвищення показника ІРЛЗ свідчить про активацію фібринолізу, яку викликають місцеві анестетики, що потрапили у кровотік, а також медикаментозна симпатектомія.

У результаті дослідження системи гемостазу у породілей з тяжкою прееклампсією на тлі симпатичного блоку за допомогою методу НВПГ зроблено висновок про антикоагуляційну властивість спінальної анестезії. Зниження показників Т1 та ІКК свідчить про антиагрегаційну дію місцевих анестетиків. Зменшення значень КТА, ІКД, ІПЗ, ІТЗ є результатом антикоагуляційного ефекту симпатичного блоку шляхом поліпшення мікроциркуляції, обмеження стрес-індукованої гіперкоагуляції. Високі значення показника ІРЛЗ є ознакою активованого фібринолізу. Все вищеперераховане дає підставу стверджувати, що спінальна анестезія є оптимальним видом знеболювання у вагітних із тяжкою прееклампсією, яке запобігає розвитку тромбоемболічних ускладнень.

беруть участь в його утворенні. Статистично значуще зниження ІТЗ ($p < 0,05$) при проведенні спінальної анестезії пояснюється низкою змін, які відбуваються у результаті симпатичного блоку: зниження агрегації тромбоцитів, поліпшення мікроциркуляції, уповільнення швидкості протромбіно- та тромбоутворення.

Внаслідок регіонарної анестезії збільшується кровообіг у нижніх кінцівках — найбільш небезпечній ділянці з точки зору тромбоутворення. Іншими словами ліквідується одна зі складових тріади Вірхова — стаз.

На рис. 1 представлені графіки гемовіскозиграфії перед операцією та на тлі симпатичного блоку.

При прееклампсії у тканині плаценти

Висновки

1. У вагітних із тяжкою преєклампсією за допомогою методу низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії виявлено активацію процесу в усіх ланках згортання крові.
2. На тлі симпатичного блоку відбувається статистично значуще зниження показників гемовіскозиметрії, які характеризують судинно-тромбоцитарну та коагуляційну ланки гемостазу.
3. Симпатичний блок призводить до активації фібринолізу, що проявилось у підвищенні показника інтенсивності рефракції та лізису згустка.
4. Метод низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії є високо інформативним, тому що дає змогу вивчати стан кожної ланки гемостазу окремо та в їх функціональній взаємодії у реальному часі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Киселева Н. И. Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования / Н. И. Киселева, С. Н. Занько, А. П. Солодков // 3-я междунар. науч.-практ. конф. Витебск, 18–20 мая 2004 г. : труды. – Витебск, 2004. – С. 197–200.
2. Кудряшова А. В. Дозовая зависимость регуляции этапов апоптоза периферических лимфоцитов трансформирующим фактором роста-бета 2 при физиологической беременности и гестозе / А. В. Кудряшова, И. А. Панова, Л. Ю. Мальгина // 4-й съезд акушеров-гинекологов России. Москва, 30 сент. – 2 окт. 2008 г. : материалы. – М., 2008. – С. 135–136.
3. Макаров О. В. Клинические аспекты преэклампсии / О. В. Макаров, Е. В. Волкова, Л. С. Джохадзе // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 4. – С. 29–35.
4. Макаров О. В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. Клинические аспекты / О. В. Макаров, О. Н. Ткачева, Е. В. Волкова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 138 с.
5. Мельников А. П. Рациональная антикоагулянтная терапия при беременности / А. П. Мельников, В. А. Петрухин, И. А. Половинкина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 1. – С. 23–28.
6. Сухих Г. Т. Преэклампсия / Г. Т. Сухих, Л. Е. Мурашко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 576 с.
7. Яцук А. Г. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии / А. Г. Яцук, А. Г. Масленников, И. Р. Тимершина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 4. – С. 17–19.
8. Cytokine production by monocytes, NK cells, and lymphocytes is different in preeclamptic patients as compared with normal pregnant women / van A. L. Nieuwenhoven, H. Moes, M. J. Hieneman [et al.] // Hypertens pregnancy. – 2008. – Vol. 27, N 3. – P. 207–224.
9. Gomez-Lopez N. Invasion of leukocytes into the fetal-maternal interface during pregnancy / N. Gomez-Lopez, L. Guilbert, D. M. Olson // Journal of leukocyte biology. – 2010. – Vol. 88, N 4. – P. 625–633.
10. Lymphocyte subsets and preeclampsia / L. M. Balderas Pena, Vizcaino C. V. Mogana, S. Hernander Higareda [et al.] // Ginecologia y Obstetricia de Mexico. – 2008. – Vol. 76, N 6. – P. 327–335.

REFERENCES

1. Kiseleva N.I., Zanko S.N., Solodkov A.P. *Disfunktsia endotelia: eksperimentalnye i klinicheskie issledovaniya. 3-ya mezdunar. nauchn.-prakt. konferentsia*. Trudy [Endothelial dysfunction: Experimental and Clinical Studies III International Scientific and Practical Conference], 18–20 May, 2004, Vitebsk: the works. Vitebsk, 2004, p. 197-200.
2. Kudryashova A.V., Panova I.A., Malgina L.Yu. Dose dependence of the regulation stages of apoptosis of peripheral lymphocytes transforming growth factor-beta 2 in physiological pregnancy and preeclampsia IV Congress of Obstetricians-Gynecologists Russia, 30 September. Oct 2. 2008, Moscow: Materials. Moscow, 2008, p. 135-136.

3. Makarov O.V., Volkova E.V., Dzhokhadze L.S. Clinical aspects of preeclampsia. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2011; 4: 29-35.
4. Makarov O.V., Tkachev O.N., Volkova E.V. Preeclampsia and chronic hypertension: clinical aspects. Moscow, GEOAR-Media, 2010. 138 p.
5. Melnikov A.P., Petruhin V.A., Polovinkina I.A. Rational anticoagulant therapy during pregnancy. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2010; 10 (1): 23-28.
6. Suhii G.T., Murashko L.E. Preeclampsia. Moscow. GEOTAR Media 2010. 576 p.
7. Yashchuk A.G., Maslennikov A.G., Timerschina I.R. Condition of vascular-platelet hemostasis during pregnancy: normal and pathological features. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2010; 4: 17-19.
8. Nieuwenhoven van A.L., Moes H., Hieneman M.J. et al. Cytokine production by monocytes, NK cells, and lymphocytes is different in preeclamptic patients as compared with normal pregnant women. *Hypertens pregnancy* 2008; 27 (3): 207-224.
9. Gomez-Lopez N., Guilbert L., Olson D.M. Invasion of leukocytes into the fetal-maternal interface during pregnancy. *Journal of leukocyte biology* 2010; 88 (4): 625-633.
10. Balderas Pena L.M., Mogana Vizcaino C.V., Hernander Higareda S. et al. Lymphocyte subsets and preeclampsia. *Ginecologia y Obstetricia de Mexico* 2008; 76 (6): 327-335.

Надійшла 13.08.2014

УДК 615.816:616.38-089

Г. І. Постернак, О. М. Павлова

ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА НЕІНВАЗИВНА ВЕНТИЛЯЦІЯ ЛЕГЕНЬ В АБДОМІНАЛЬНІЙ ХІРУРГІЇ

ДЗ «Луганський державний медичний університет», Луганськ, Україна

УДК 615.816:616.38-089

Г. И. Постернак, О. Н. Павлова

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ НЕИНВАЗИВНАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Течение послеоперационного периода в абдоминальной хирургии может осложняться развитием послеоперационных легочных осложнений (ПЛУ). Технические особенности оперативного вмешательства, общая анестезия с искусственной вентиляцией легких, послеоперационная боль и вызванная этими факторами послеоперационная диафрагмальная дисфункция в комплексе с такими индивидуальными особенностями пациента, как ожирение, хронические заболевания легких, преклонный возраст, способствуют развитию ПЛУ.

В статье представлен обзор литературы, посвященной вопросам использования послеоперационной неинвазивной вентиляции легких в абдоминальной хирургии. Освещены основные физиологические эффекты и методики проведения неинвазивной вентиляции легких. Проанализированы результаты рандомизированных контролируемых исследований по эффективности послеоперационной неинвазивной вентиляции легких в профилактике и лечении послеоперационной гипоксемии, послеоперационных дыхательных осложнений.

Ключевые слова: послеоперационные дыхательные осложнения, неинвазивная вентиляция легких, абдоминальная хирургия.

UDC 615.816:616.38-089

G. I. Posternak, O. M. Pavlova

POSTOPERATIVE NON-INVASIVE VENTILATION IN ABDOMINAL SURGERY

Postoperative period in abdominal surgery may be complicated by the development of postoperative pulmonary complications. Technical features of surgery, general anesthesia with mechanical ventilation, postoperative pain caused by these factors and postoperative diaphragmatic dysfunction, in conjunction with the individual patient, as obesity, chronic lung disease, advanced age contribute to the development of postoperative pulmonary complications.

The article presents an overview of the literature on the use of postoperative noninvasive ventilation in abdominal surgery. There are highlighted the major phys-

iological effects and techniques of non-invasive ventilation. The results of randomized controlled trials of postoperative noninvasive ventilation in the prevention and treatment of postoperative hypoxemia, postoperative respiratory complications.

Clinical postoperative noninvasive ventilation improves gas exchange, normalizes lung volume, reduces the reintubation frequency, duration of stay in the ICU, mortality and the number of infectious pulmonary complications (pneumonia).

Key words: postoperative pulmonary complications, non-invasive ventilation, abdominal surgery.

Перебіг післяопераційного періоду в абдомінальній хірургії може ускладнюватися розвитком післяопераційних легеневих ускладнень (ПЛУ). Технічні особливості оперативного втручання, загальна анестезія зі штучною вентиляцією легень (ШВЛ), післяопераційний біль і викликана цими факторами післяопераційна діафрагмальна дисфункція в комплексі з такими індивідуальними особливостями пацієнта, як ожиріння, хронічні захворювання легень, похилий вік, сприяють розвитку ПЛУ [3–5].

У післяопераційному періоді відбуваються специфічні патофізіологічні зміни в системі дихання, які здобули назву післяопераційного рестриктивного синдрому (ПРС) [4; 15]. Цей синдром супроводжується редукцією легеневих об'ємів за рестриктивним напрямком: зниженням дихального об'єму, життєвої ємності легень, функціональної залишкової ємності (ФЗЄ). Так, у перші 10–16 год після абдомінальних оперативних втручань ФЗЄ знижується на 30–40 % від доопераційних значень і нормалізується тільки до 7–10-го дня [4].

Післяопераційний рестриктивний синдром сприяє утворенню легеневих ателектазів, які у післяопераційному періоді вражають відділи легень, розташовані поряд з діафрагмою. Вони можуть займати близько 10 % легеневої тканини та залишатися протягом 2 діб післяопераційного періоду [11; 13; 20; 22]. Легеневі ателектази сприяють розвитку післяопераційної гіпоксемії (ПГ), післяопераційної дихальної недостатності (ПДН), нозокоміальної пневмонії. Доведено, що частота легеневих ателектазів корелює з частотою епізодів ПГ [13]. У 20 % пацієнтів після травматичних абдомінальних оперативних втручань при їх переведенні до відділення інтенсивної терапії спостерігались епізоди ПГ [4]. Крім цього, вважається, що ателектази стають морфологічним субстратом інфекційних ПЛУ (нозокоміальна пневмонія). Летальність при нозокоміальній пневмонії сягає 30–46 % [6]. Не викликає сумніву той факт, що респіраторні ускладнення підвищують термін госпіталізації до відділень інтенсивної терапії, госпітальну летальність. Виходячи з вищенаведеного, своєчасна корекція та профілактика розладів функції зовнішнього дихання та легеневого газообміну в ранньому післяопераційному періоді важливі, особливо у хворих з високим ризиком розвитку ПЛУ.

Різноманітні методики запропоновано для профілактики та лікування ПЛУ: респіраторна фізіотерапія, стимульована спірометрія, неінвазивна вентиляція легень (НІВЛ), пролонгована післяопераційна епідуральна аналгезія. Усі вони мають свої переваги та недоліки. Так, у дослідженні С. Jaug et al. (2000) післяопераційна епідуральна аналгезія зменшувала післяопераційну діафрагмальну дисфункцію, але не впливала на частоту ПЛУ [6]. Усі вищенаведені методики слід застосовувати в комплексі та дотримуватися індивідуального підходу. Сьогодні одним із перспективних і маловивчених напрямів у лікуванні та профілактиці післяопераційних легеневих ускладнень є НІВЛ [7; 8].

Мета статті — на підставі літературних даних визначити основні фізіологічні ефекти та методики проведення НІВЛ, проаналізувати ефективність цього методу в профілактиці та лікуванні ПЛЮ в абдомінальній хірургії.

Фізіологічні ефекти НІВЛ

Метод НІВЛ є різновидом респіраторної підтримки без створення штучних ендотрахеальних дихальних шляхів [6]. Він добре зарекомендував себе при лікуванні пацієнтів з гострою дихальною недостатністю [1; 2; 5]. Лікувально-профілактичні можливості раннього застосування НІВЛ у післяопераційному періоді ще тільки вивчаються.

Неінвазивна вентиляція легень з позитивним тиском у дихальних шляхах ефективно усуває післяопераційну альвеолярну гіповентиляцію, розвантажує дихальні м'язи, знижуючи енергетичну вартість дихання (ефекти підтримки вдиху тиском) та підвищує ФЗЄ легень, протидіє колапсу термінальних дихальних шляхів й альвеол (дія позитивного тиску на видиху) [6]. Звичайно при НІВЛ використовують режими респіраторної підтримки, керовані за тиском, — самостійне дихання з постійним позитивним тиском у дихальних шляхах (CPAP), самостійне дихання з підтримкою вдиха тиском (PSV, BiPAP) та дворівневі режими (BiPAP, Bi-Level тощо). У лікувально-профілактичній післяопераційній НІВЛ найбільш розповсюджені CPAP та PSV.

За рахунок постійної дії позитивного тиску в дихальних шляхах CPAP протидіє передчасному експіраторному колапсу термінальних дихальних шляхів й альвеол, підтримує ФЗЄ легень на фізіологічному рівні, усуває та запобігає утворенню легеневих ателектазів. За рахунок редукції легеневих ателектазів CPAP покращує співвідношення альвеолярна вентиляція/перфузія (V_A/Q), знижує внутрішньолегеве шунтування крові. Хоча CPAP не забезпечує об'ємної вентиляції, проте покращує оксигенацію. Відмічається, крім покращання стану системи дихання, поліпшення гемодинамічних показників — зниження постнавантаження лівого шлуночка, підвищення серцевого викиду [6].

Наступний крок у респіраторній підтримці після CPAP — PSV, загальний принцип якого вперше описаний Tyler і Grape (1962) [21]. Режим PSV підтримує кожний спонтанний вдих пацієнта встановленим рівнем тиску підтримки (Рвд), а видих відбувається до рівня позитивного тиску наприкінці видиху (РЕЕР), Рвд забезпечує додаткову альвеолярну вентиляцію, зменшує енергетичну вартість дихання. Ефекти РЕЕР відповідають дії CPAP на систему дихання; РЕЕР підвищує ФЗЄ легень, запобігає утворення ателектазів, покращує V_A/Q , що сприяє поліпшенню показників оксигенації [6].

Методики післяопераційної НІВЛ

Проводять НІВЛ за допомогою звичайного респіратора чи пристроїв для CPAP, використовуючи спеціальну маску, яку фіксують на обличчі за допомогою фіксуючих ремінців. Залежно від клінічної ситуації, можливе застосування лицьової чи носової маски. Остання більш комфортна для пацієнта, зазвичай при профілактичній післяопераційній НІВЛ застосовується саме цей тип маски. Для проведення НІВЛ можна використовувати режими вентиляції, керовані як за об'ємом, так і за тиском. Втім, НІВЛ, керована за об'ємом, застосовується все рідше, бо вона не в змозі компенсувати втрати дихальної суміші. Як правило, НІВЛ проводять із режимами респіраторної підтримки, керованими за тиском, як найбільш здатними компенсувати втрати дихальної суміші [9; 10].

Критерії початку НІВЛ остаточно не визначені. Так, у багатьох дослідженнях щодо профілактичного застосування НІВЛ у післяопераційному періоді критерієм початку НІВЛ був лише час після екстубації трахеї (30–60 хв), незважаючи на наявність ПГ [17; 18; 23; 25]. І навпаки, у дослідженні V. Squadrone et al. (2005) критерієм початку профілактичної НІВЛ був індекс оксигенації ≤ 300 через годину після екстубації трахеї. При лікувальній післяопераційній НІВЛ розвиток ПДН — головний критерій ініціації НІВЛ.

Важливими умовами початку та проведення післяопераційної НІВЛ є готовність пацієнта до співпраці, збережені захисні рефлекси з верхніх дихальних шляхів, стабільність гемодинаміки, добра переносимість процедури та позитивна клінічна відповідь на НІВЛ, у тому числі нормалізація газообміну та стану функції зовнішнього дихання. Особливо уважними слід бути при проведенні лікувальної НІВЛ, щоб не прогаяти моменту та показань до інтенсивної терапії та ШВЛ. Успіх післяопераційної НІВЛ, особливо якщо вона проводиться з лікувальною метою, залежить від відсутності специфічних хірургічних ускладнень (абдомінальний сепсис та ін.) і регресу патологічного процесу. Можна вважати, що НІВЛ дає час організму адаптуватися до післяопераційних патофізіологічних змін у системі дихання з найменшими наслідками.

Сьогодні існує два напрями застосування післяопераційної НІВЛ — профілактичний та лікувальний. Профілактична НІВЛ призначається хворим із високим ризиком ПЛУ, не чекаючи на розвиток проявів ПДН. З метою профілактики, як правило, застосовують спонтанне дихання в режимі СРАР, який проводять сеансами із заздалегідь встановленим рівнем тиску [4; 5]. Рівень тиску й алгоритм проведення СРАР підбирають індивідуально. Лікувальна НІВЛ призначається пацієнтам із вже розвинутою ПДН. Для лікувальної НІВЛ зазвичай використовують режими СРАР, PSV. Вибір режиму НІВЛ повинен завжди відповідати ступеню дихальних порушень. Нижче наведено протокол проведення лікувальної НІВЛ [14]. Цей протокол було застосовано у дослідженні S. Jaber et al. (2005) у пацієнтів із ПДН після абдомінальних хірургічних втручань. Неінвазивну вентиляцію легень у режимі PSV проводили сеансами по 30–40 хв з 2–4-годинними інтервалами залежно від динаміки ознак ПДН.

1. Налагодити моніторинг, роз'яснити пацієнту суть процедури.
2. Головний кінець ліжка підняти на 30°.
3. Обрати інтерфейс (тип маски).
4. Встановити початкові параметри PSV. Чутливість інспіраторного тригера (-1...-2 л/хв або -1...-2 см вод. ст., уникаючи автотригування. Чутливість експіраторного тригера — 40–60 % від пікового потоку. Початковий рівень тиску підтримки 3–5 см вод. ст. понад встановленого рівня РЕЕР. Початковий рівень РЕЕР — 3–5 см вод. ст., FiO_2 — 50–60 %.
5. Після стислого пояснення надіти маску, не натягуючи сильно фіксуючі ремінці, та запропонувати дихати через маску, не підключаючи респіратор.
6. З'єднати респіратор з маскою та почати НІВЛ.
7. Дати пацієнту час звикнути до процедури. Остаточно відрегулювати ремінці, щоб уникнути відтоку повітря.
8. Поступово підбирати параметри PSV (зазвичай Рвд — 10–15 см вод. ст., РЕЕР — 4–8 см вод. ст.); Рвд має забезпечувати дихальний об'єм видиху (V_t) — 8–10 мл/кг.

Налаштовані параметри респіратор повинні забезпечити нормальний патерн дихання, дихальний комфорт, добру синхронізацію з респіратором.

9. Корекція FiO_2 до досягнення $SpO_2 \geq 92-95\%$.

Дослідження ефективності післяопераційної НІВЛ в абдомінальній хірургії

Нами було проаналізовано основні дослідження з профілактичного та лікувального застосування НІВЛ в абдомінальній хірургії.

Профілактична НІВЛ. У дослідженнях, присвячених порівнянню стимульованої спірометрії, вправ з глибоким диханням і періодичного профілактичного СРАР, який починався одразу після екстубації трахеї, у групі профілактичного СРАР відмічали значно вищий рівень артеріальної оксигенації [23], швидке відновлення легеневих об'ємів [18; 23; 25] і більш низький рівень утворення ателектазів [25]. Проведення СРАР протягом 3 год одразу після оперативного втручання [17] і протягом 12 год сеансами одразу після екстубації трахеї [26] покращувало артеріальну оксигенацію, але не скорочувало кількість реінтубацій трахеї, легеневих ускладнень, летальності та терміну перебування у відділенні інтенсивної терапії порівняно зі звичайною тактикою.

М. С. Stock et al. (1985) показали, що застосування СРАР у пацієнтів після планової відкритої холецистектомії значно знижує кількість ателектазів порівняно зі стимульованою спірометрією [25]. За даними D. Kindgen-Milles et al. (2005), у групі пацієнтів, які отримували профілактичний назальний СРАР, відмічено кращі показники оксигенації та коротший час госпіталізації, зниження кількості легеневих ускладнень. Застосовувався рівень СРАР 10 см вод. ст. протягом 12–24 год при торакоабдомінальних оперативних втручаннях. Було рекомендовано назальний СРАР як стандартну процедуру профілактики легеневих ускладнень і розладів оксигенації [16]. У великому мультицентровому проспективному рандомізованому дослідженні V. Squadrone et al. (2005) порівнювали вплив СРАР та стандартної оксигенотерапії на частоту реінтубацій трахеї, інфекційних легеневих ускладнень, терміни перебування у відділенні інтенсивної терапії у пацієнтів після абдомінальних хірургічних втручань [19]. Якщо через годину після екстубації трахеї індекс оксигенації становив ≤ 300 , пацієнт залучався у дослідження та отримував стандартну оксигенотерапію чи СРАР із тиском 7,5 см вод. ст. протягом 6 год. У дослідженні взяли участь 209 пацієнтів. У групі СРАР реінтубація трахеї та ШВЛ знадобились 1 пацієнту та 10 пацієнтам з групи стандартної оксигенотерапії. Причинами реінтубації трахеї та початку ШВЛ були тяжка ПГ та гемодинамічна нестабільність. Також у групі СРАР була нижчою частота госпітальної інфекції (пневмонії) та терміни перебування у відділенні інтенсивної терапії [24].

У рандомізованому контрольованому дослідженні M. Zoremba et al. (2011) було доведено, що раннє призначення PSV в абдомінальній хірургії одного дня покращує стан газообміну, функцію зовнішнього дихання [27].

Дослідження J. Joris et al. (1997) щодо ефективності профілактичного ViPAP у хворих на морбідне ожиріння після гастропластики також довело ефективність післяопераційної НІВЛ. Отримані результати свідчили про зниження ПРС, FVC і FVE1 збільшувалися на 50 % в групі ViPAP. Покращання легеневих об'ємів зберігалось після припинення НІВЛ та корелювало з поліпшенням стану оксигенації за даними пульсоксиметрії [15].

НВЛ у лікуванні ПДН. D. Kindgen-Milles et al. (2000) у неконтрольованому проспективному дослідженні показали, що СРАР швидко покращував оксигенацію та дозволив уникнути інтенсивної терапії у 18 із 20 хворих після абдомінальних хірургічних втручань [17]. S. Jaber et al. (2005) повідомили про оптимістичні результати застосування НВЛ у першу добу післяопераційного періоду у 72 пацієнтів із ПДН в абдомінальній хірургії. Застосовували режим PSV по 35–40 хв із 2–4-годинними перервами залежно від клінічного стану хворого. Підбирали Pvd до отримання Vt 8–10 мл/кг, РЕЕР 4–8 см вод. ст., FiO₂ найменша, щоб отримати SpO₂ ≥ 92 %. У 67 % пацієнтів НВЛ за вищенаведеною схемою дозволила уникнути реінтубації трахеї. Це дослідження також продемонструвало добру переносимість та безпечність НВЛ [14]. Результати, отримані в дослідженні S. Jaber et al., були підтверджені F. Wallet et al. (2009) у пацієнтів з ПДН в абдомінальній хірургії. У 48 (58 %) пацієнтів НВЛ дозволила уникнути реінтубації трахеї [26]. У дослідженні P. Michelet et al. (2009), присвяченому вивченню ефективності НВЛ у пацієнтів після езофагектомії торакоабдомінальним доступом, було відмічено зниження частоти випадків реінтубації трахеї, розвитку гострого респіраторного дихального синдрому, неспроможності анастомозу та меншу летальність, а також скорочення термінів госпіталізації до відділення інтенсивної терапії [21].

Висновки

1. У пацієнтів із високим ризиком ПЛУ після абдомінальних хірургічних втручань доцільним є раннє застосування профілактичної НВЛ, але критерії початку профілактичної НВЛ остаточно не визначені. Головний критерій початку лікувальної НВЛ — ознаки ПДН.

2. Профілактична НВЛ у ранньому післяопераційному періоді після абдомінальних оперативних втручань покращує оксигенацію, функцію зовнішнього дихання, знижує ателектазування. Вплив профілактичної НВЛ на частоту реінтубацій трахеї, легеневих ускладнень і летальність остаточно не визначено, але більшість проведених досліджень вказують на їх скорочення.

3. Лікувальна післяопераційна НВЛ покращує газообмін, нормалізує легеневі об'єми, скорочує частоту реінтубацій трахеї, термін перебування у відділенні інтенсивної терапії, летальність і кількість інфекційних легеневих ускладнень (пневмонія).

ЛІТЕРАТУРА

1. Глумчер Ф. С. Респіраторна підтримка у хворих на вірусну пневмонію з тяжкою дихальною недостатністю / Ф. С. Глумчер // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2010. – № 2 (д). – С. 49–50.

2. Сем'янків А. М. Сучасні погляди на використання неінвазивної вентиляції легень у лікуванні хворих з гострою дихальною недостатністю / А. М. Сем'янків, Ф. С. Глумчер, С. О. Дубров // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2011. – № 2 (п). – С. 160–162.

3. Баялиева А. Ж. Неинвазивная вентиляция легких в профилактике и лечении послеоперационных респираторных нарушений / А. Ж. Баялиева // Общая реаниматология. – 2010. – № 2. – С. 75–80.

4. Вартанова И. В. Применение неинвазивной вентиляции легких у больных с высоким послеоперационным риском развития кардиопульмональных осложнений : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.20 «Анестезиология и интенсивная терапия» / И. В. Вартанова. – СПб., 2007. – 26 с.

5. Канафин Г. М. Неинвазивная вентиляция легких в интенсивной терапии острой дыхательной недостаточности у больных после хирургического лечения больших и гигантских

- вентральных грыж : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.20 «Анестезиология и интенсивная терапия» / Г. М. Канафин. – М., 2009. – 19 с.
6. Кулен П. Новые методы вспомогательной вентиляции легких / П. Кулен, Й. Гуттманн, Р. Россент ; пер. с нем. О. Г. Столярова. – М. : ОАО Издательство «Медицина», 2004. – 160 с.
 7. *Postoperative spontaneous breathing with CPAP to normalize late postoperative oxygenation* / C. Anderes, U. Anderes, D. Gasser [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1979. – Vol. 5. – P. 15–21.
 8. *Prophylactic nasal continuous positive airway pressure after major vascular surgery: results of a prospective randomized trial* / H. Bohner, D. Kindgen-Milles, A. Grust [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* – 2002. – Vol. 387. – P. 21–26.
 9. *Carlsson C. Can postoperative continuous positive airway pressure (CPAP) prevent pulmonary complications after abdominal surgery?* / C. Carlsson, B. Sonden, U. Thylen // *Intensive Care Med.* – 1981. – Vol. 7. – P. 225–229.
 10. *Noninvasive positive-pressure ventilation with different interfaces in patients with respiratory failure after abdominal surgery: a matched-control study* / G. Conti, F. Cavaliere, R. Costa [et al.] // *Respir Care.* – 2007. – Vol. 52. – P. 1463–1471.
 11. *Morbid obesity and postoperative pulmonary atelectasis: an underestimated problem* / A. Eichenberger, S. Proietti, S. Wicky [et al.] // *Anesth Analg.* – 2002. – Vol. 95. – P. 1788–1792.
 12. *Ferreira G. Acute respiratory failure after abdominal surgery* / G. Ferreira, V. Squadrone, V. Ranieri // *Yearbook of intensive care and emergency medicine.* – 2005. – Vol. 1. – P. 10–11.
 13. *Hedenstierna G. Mechanisms of atelectasis in the perioperative period* / G. Hedenstierna, L. Edmark // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* – 2010. – Vol. 24. – P. 157–169.
 14. *Outcomes of patients with acute respiratory failure after abdominal surgery treated with noninvasive positive-pressure ventilation* / S. Jaber, J. Delay, M. Sebbane [et al.] // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 88–95.
 15. *Effect of bi-level positive airway pressure (BiPAP) on the postoperative pulmonary restrictive syndrome in obese patients undergoing gastroplasty* / J. Joris, T. Sottiaux, J. Chiche [et al.] // *Chest.* – 1997. – Vol. 111. – P. 665–700.
 16. *Nasal-continuous positive airway pressure reduces pulmonary morbidity and length of hospital stay following thoracoabdominal aortic surgery* / D. Kindgen-Milles, E. Muller, R. Buhl [et al.] // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 821–828.
 17. *Kindgen-Milles D. Nasal continuous positive airway pressure: A method to avoid endotracheal reintubation in postoperative high-risk patients with severe nonhypercapnic oxygenation failure* / D. Kindgen-Milles, R. Buhl, A. Gabriel // *Chest.* – 2000. – Vol. 117. – P. 1106–1111.
 18. *Lindner K. H. Continuous positive airway pressure effect on functional residual capacity, vital capacity and its subdivisions* / K. H. Lindner, P. Lotz, F. W. Ahnefeld // *Chest.* – 1987. – Vol. 92. – P. 66–70.
 19. *Assessment of Dependent Lung Densities in Man During General-Anesthesia* / H. Lundquist, G. Hedenstierna, A. Strandberg [et al.] // *Acta Radiol.* – 1995. – Vol. 36. – P. 626–632.
 20. *Magnusson L. New concepts of atelectasis during general anaesthesia* / L. Magnusson, D. Spahn // *Br J Anaesth.* – 2003. – Vol. 91. – P. 61–72.
 21. *Noninvasive ventilation for treatment of postoperative respiratory failure after oesophagectomy* / P. Michelet, X. B. D'Journo, F. Seinaye [et al.] // *Br J Surg.* – 2009. – Vol. 96. – P. 54–60.
 22. *Prevention of atelectasis in morbidly obese patients during general anesthesia and paralysis: a computerized tomography study* / H. Reinius, L. Jonsson, S. Gustafsson [et al.] // *Anesthesiology.* – 2009. – Vol. 111. – P. 979–987.
 23. *Effects of periodic positive airway pressure by mask on postoperative pulmonary function* / S. E. Ricksten, A. Bengtsson, C. Soderberg [et al.] // *Chest.* – 1986. – Vol. 89. – P. 774–781.
 24. *Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial* / V. Squadrone, M. Cocha, E. Cerutti [et al.] // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293. – P. 589–595.
 25. *Prevention of postoperative pulmonary complications with CPAP, incentive spirometry, and conservative therapy* / M. C. Stock, J. B. Downs, P. K. Gauer [et al.] // *Chest.* – 1985. – Vol. 87. – P. 151–157.

26. *Factors associated with noninvasive ventilation failure in postoperative acute respiratory insufficiency: An observational study* / F. Wallet, M. Scoeffler, M. Reynaud [et al.] // *Eur J Anaesthesiol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 49–54.

27. *Short term non-invasive ventilation post-surgery improves arterial blood-gases in obese subjects compared to supplemental oxygen delivery — a randomized controlled trial* / M. Zoremba, G. Kalmus, D. Begemann [et al.] // *BMC Anesthesiology.* – 2011. – P. 11–16.

REFERENCES

1. Glumcher F.S. Respiratory support in patients with viral pneumonia with severe respiratory failure. *Bil', zneboluvannya ta intensivna terapiya* 2010; 2(D): 49-50.

2. Semyankiv A.M., Glumcher F.S., Dubrov S.O. Current views on the use of noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure. *Bil', zneboluvannya ta intensivna terapiya* 2011; 2(P): 160-162.

3. Bayalieva A. J. Non-invasive ventilation in the prevention and treatment of postoperative respiratory disorders. *Obshaya reanimatologiya* 2010; 2: 75-80.

4. Vartanova I. V. *Primineniye neinvazivnoi ventilyatsii legkih y bolnih s visokim posleoperatsionnim riskom razvitiya kardiopulmonal'nih oslojneniy* [The use of non-invasive ventilation in patients with a high risk of postoperative cardiopulmonary complications]. St. Petersburg, 2007. 26 p.

5. Kanafin G.M. *Neinvazivnaya ventilyatsiya legkih v intensivnoy terapii ostroi dihatel'noy nedostatochnosti u bolnih posle hirurgicheskogo lecheniya bolshih I gigantskih ventral'nih griy* [Non-invasive ventilation in the intensive therapy of acute respiratory failure in patients after surgical treatment of large and giant ventral hernia]. Moscow, 2009. 19 p.

6. Kulen R., Gutman Y., Rossent R. *Novie metodi vspomogatel'noy ventilyatsii legkih* [New methods of assisted ventilation]. Moscow: Medicina, 2004, 160 p.

7. Anderes C., Anderes U., Gasser D., Dittmann M., Turner J., Brenwald J., Keller R., Ferstl A., Wolff G. Postoperative spontaneous breathing with CPAP to normalize late postoperative oxygenation. *Intensive Care Med* 1979; 5: 15-21.

8. Bohner H., Kindgen-Milles D., Grust A., Buhl R., Lillotte W.C., Muller B.T., Muller E., Furst G., Sandmann W. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure after major vascular surgery: results of a prospective randomized trial. *Langenbecks Arch Surg* 2002; 387: 21-26.

9. Carlsson C., Sonden B., Thylen U. Can postoperative continuous positive airway pressure (CPAP) prevent pulmonary complications after abdominal surgery? *Intensive Care Med* 1981; 7: 225-229.

10. Conti G., Cavaliere F., Costa R., Craba A., Catarci A.S., Festa V., Proietti R., Antonelli M. Noninvasive positive-pressure ventilation with different interfaces in patients with respiratory failure after abdominal surgery: a matched-control study. *Respir Care* 2007; 52: 1463-1471.

11. Eichenberger A., Proietti S., Wicky S., Frascarolo P., Suter Suter M. Morbid obesity and postoperative pulmonary atelectasis: an underestimated problem. *Anesth Analg* 2002; 95: 1788-1792.

12. Ferreyra G., Squadrone V., Ranieri V. Acute respiratory failure after abdominal surgery. *Yearbook of intensive care and emergency medicine* 2005; 1: 10-11.

13. Hedenstierna G., Edmark L. Mechanisms of atelectasis in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010; 24: 157-169.

14. Jaber S., Delay J., Sebbane M., Chanques G., Jacquet E., Souche B., Perrigault P. Outcomes of patients with acute respiratory failure after abdominal surgery treated with noninvasive positive-pressure ventilation. *J. Eledjam Chest* 2005; 128: 88-95.

15. Joris J., Sottiaux T., Chiche J., Desai C., Lamy M. Effect of bi-level positive airway pressure (BiPAP) on the postoperative pulmonary restrictive syndrome in obese patients undergoing gastroplasty. *Chest* 1997; 111: 665-700.

16. Kindgen-Milles D., Muller E., Buhl R., Bohner H., Ritter D., Sandmann W., Tarnow J. Nasal-continuous positive airway pressure reduces pulmonary morbidity and length of hospital stay following thoracoabdominal aortic surgery. *Chest* 2005; 128: 821-828.
17. Kindgen-Milles D., Buhl R., Gabriel A., Bohner H., Muller E. Nasal continuous positive airway pressure: A method to avoid endotracheal reintubation in postoperative high-risk patients with severe nonhypercapnic oxygenation failure. *Chest* 2000; 117:1106-11.
18. Lindner K.H., Lotz P., Ahnefeld F.W. Continuous positive airway pressure effect on functional residual capacity, vital capacity and its subdivisions. *Chest* 1987; 92: 66-70.
19. Lundquist H., Hedenstierna G., Strandberg A., Tokics L., Brismar B. Assessment of Dependent Lung Densities in Man During General-Anesthesia. *Acta Radiol* 1995; 36: 626-632.
20. Magnusson L., Spahn D. New concepts of atelectasis during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 91: 61-72.
21. Michelet P., D'Journo X.B., Seinaye F., Forel J.M., Papazian L., Thomas P. Noninvasive ventilation for treatment of postoperative respiratory failure after oesophagectomy. *Br J Surg* 2009; 96: 54-60.
22. Reinius H., Jonsson L., Gustafsson S., Sundbom M., Duvernoy O. Prevention of atelectasis in morbidly obese patients during general anesthesia and paralysis: a computerized tomography study. *Anesthesiology* 2009; 111: 979-987.
23. Ricksten S.E., Bengtsson A., Soderberg C., Thorden M., Kvist H. Effects of periodic positive airway pressure by mask on postoperative pulmonary function. *Chest* 1986; 89: 774-781.
24. Squadrone V., Cocha M., Cerutti E., Schellino M. M., Biolino P., Occella P., Belloni G., Vilianis G., Fiore G., Cavallo F., Ranieri V.M. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 589-595.
25. Stock M.C., Downs J.B., Gauer P.K., Alster J.M., Imrey P.B. Prevention of postoperative pulmonary complications with CPAP, incentive spirometry, and conservative therapy. *Chest* 1985; 87: 151-157.
26. Wallet F., Scoeffler M., Reynaud M., S., Duperret S. Workineh, Viale J. Factors associated with noninvasive ventilation failure in postoperative acute respiratory insufficiency: An observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 15: 49-54.
27. Zoremba M., Kalmus G., Begemann D., Eberhart L., Zoremba N., Wulf H., Dette F. Short term non-invasive ventilation post-surgery improves arterial blood-gases in obese subjects compared to supplemental oxygen delivery — a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiology* 2011, p. 11-16.

Надійшла 3.09.2014

УДК 616-089.5

Е. Д. Чумаченко

ANALGESIA NOCICEPTION INDEX: ОТ ОБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ НОЦИЦЕПЦИИ К ОПТИМИЗАЦИИ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

Département d'Anesthésiologie, Centre Hospitalier "Eure-Seine", Париж, Франция

УДК 616-089.5

Е. Д. Чумаченко

ANALGESIA NOCICEPTION INDEX: ОТ ОБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ НОЦИЦЕПЦИИ К ОПТИМИЗАЦИИ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

Реализация агрессивного хирургического или диагностического акта требует от анестезиолога проведения адекватной анестезии, где аналгезия является ведущим компонентом.

Применение большинства субъективных методов оценки ноцицепции в условиях общей анестезии или седации невозможно, и уровень ноцицепции, пери- и послеоперационной анальгезии оценивается клинически.

Значительная фармакологическая вариабельность анальгетиков не позволяет предвидеть индивидуальную чувствительность и потребность в них.

Рассмотрены клинические возможности нового метода оценки баланса ноцицепции/антиноцицепции с помощью аппарата “ANI-Monitor” (MetroDoloris®, Франция) с расчетом оригинального индекса ANI (Analgesia Nociception Index).

Базируясь на вариабельности сердечного ритма (BCP), объективный и неинвазивный метод позволяет следить за уровнем восприятия боли в пери- и послеоперационном периодах и оптимизировать протокол обезболивания для конкретного больного.

Индекс ANI может применяться у пациентов всех возрастных групп для оценки активности автономной нервной системы и симпатовагального баланса. В период реанимации и интенсивной терапии ANI позволяет определять активность парасимпатического тонуса и уровень комфорта больного.

Для определения специфичности и порога чувствительности индекса ANI в различных клинических условиях необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: ноцицепция, мониторинг боли, Analgesia Nociception Index.

UDC 616-089.5

E. D. Chumachenko

ANALGESIA NOCICEPTION INDEX: FROM OBJECTIVE EVALUATION OF NOCICEPTION TO ANALGESIA IMPROVEMENT

The point when an aggressive surgical or diagnostic act is performed is that requires an adequate anesthesia performed by the anesthesiologist, where the analgesia is the leading component.

The application of better part of subjective methods for the nociception assessment under general anesthesia or sedation is impossible and not applicable and the level of nociception during per- and post-surgery analgesia are evaluated clinically.

Considerable pharmacological variability of analgesics doesn't allow predicting individual sensitivity and individual needs for them.

Here are considered clinical possibilities of a new method for assessment of the balance of nociception-antinociception by usage of apparatus “ANI-Monitor” (MetroDoloris®, France), allowing to calculate the original index ANI (Analgesia Nociception Index).

Based on the Heart Rate Variability, the objective and non-invasive method allows to monitor the level of pain perception during the per- and post-surgery periods and to adapt the analgesia protocol specifically for a given patient.

ANI monitor can be used with patients of all age groups to assess the activity level of Autonomous Nervous System. During reanimation and intensive care periods ANI allows the activity determination of parasympathetic tone and the comfort level of the patient.

Further studies are needed to determine the specificity and the threshold sensitivity of ANI index in various clinical conditions.

Key words: nociception, monitoring of pain, Analgesia Nociception Index.

Цель любого анестезиологического пособия — обеспечение агрессивного хирургического или диагностического вмешательства в наилучших для пациента условиях. При этом сама по себе анестезия не должна ухудшить состояние больного.

Несмотря на широкое внедрение сегодня новых методов послеоперационной анальгезии, качество ее все еще остается неудовлетворительным, в том числе и в

странах с высоким уровнем и доступностью медицинской помощи. Во Франции почти каждый четвертый пациент испытывает сильную острую послеоперационную боль.

Ноцицепция — это бессознательное ощущение организмом болевого (травматического) стимула, выражающееся ответной реакцией автономной нервной системы (АНС) и/или двигательной реакцией организма.

В клинической практике анестезиолог адаптирует глубину анальгезии по интенсивности хирургической стимуляции, ориентируясь на появление гемодинамической реакции (например, модификации АД, ЧСС более чем на 20 % от исходного уровня), слезотечения или повышенного потоотделения [1; 5].

Необходимо подчеркнуть, что развитие гемодинамического ответа возникает через 5–10 мин от момента ноцицептивной стимуляции. Aulsems M. E. et al. (1988) отметил, что степень выраженности гемодинамических изменений не всегда соответствует силе ноцицепции: они могут быть более значимыми в момент интубации трахеи, чем при разрезе кожи [3; 4].

Современные стандартные схемы как периоперационного, так и послеоперационного обезболивания ориентируются на травматичность хирургического вмешательства, возраст, массу тела и общее состояние пациента, сопутствующую патологию, степень риска по той или иной классификации.

В ходе общего обезболивания без локорегионального компонента определение уровня антиноцицепции (периоперационной анальгезии) главным образом оценивается дозой введенных опиоидов или их концентрацией в зоне действия, рассчитанной по фармакокинетическим моделям для опиоидных анальгетиков (Sufentanil, Remifentanil, Fentanyl, Alfentanil) [2; 12; 26].

В периоперационный период опиоидные анальгетики титруются согласно предполагаемого «профиля» интенсивности различных хирургических стимулов. При «малой хирургии» концентрация суфентанила обычно устанавливается от 0,05 до 0,15 мкг/мл, а при т. н. большой хирургии может достигать 0,3–1 мкг/мл; концентрация ремифентанила соответственно варьирует от 1–3 до 4–8 мкг/мл. Guignard V. et al. отметил, что поддержание неоправданно высокой концентрации опиоидов в течение длительного времени сопровождается риском развития послеоперационной гиперальгезии [6; 13].

Необходимо подчеркнуть, что наряду с фармакокинетической существует и значительная фармакодинамическая вариабельность, для центральных анальгетиков нередко достигающая 500 %. Эта интериндивидуальная вариабельность является следствием множества причин: генетических, возрастных, наличия сопутствующих патологий, фармакологического синергизма. Следовательно, невозможно заранее предвидеть ни индивидуальную чувствительность, ни индивидуальную потребность в анальгетиках. Эта значительная вариабельность заставляет нас искать новые методы и новые технологии для определения ответной реакции АНС на болевую стимуляцию.

Периоперационный мониторинг баланса ноцицепция/антиноцицепция имеет конечной целью оптимизацию индивидуального титрования дозы или концентрации центральных анальгетиков и предотвращение как недостаточного обезболивания с риском пробуждения, двигательной реакции и нестабильной гемодинамики, так и передозировки с риском позднего пробуждения, послеоперационного апноэ и гиперальгезии [5; 7].

Расчет доз применяемых препаратов основан на теоретических знаниях фармакодинамики и фармакокинетики каждого из анальгетиков, на клинических признаках передозировки или недостаточной их концентрации.

Адаптация дозы (анальгетиков) для каждого отдельного пациента (*feed back clinique negatif*) не позволяет учесть индивидуальные особенности порога болевой чувствительности, функциональное состояние автономной нервной системы и индивидуальную потребность конкретного пациента в анальгетиках.

В совокупности со слабыми предиктивными клиническими признаками точная оценка адекватности обезболивания остается затруднительной.

Сегодня из трех основных компонентов общей анестезии: наркоза, мышечного расслабления и анальгезии — достаточно объективное измерение и мониторинг могут быть выполнены для первых двух. Для глубины седации с успехом применяются методы, основанные на анализе электроэнцефалограммы (BIS, Entropie) или на анализе подкорковой активности (вызванные звуковые потенциалы). Мышечный тонус уже давно контролируется индикаторами нейромышечного блока (TOF). Открытым остается вопрос объективной оценки и мониторинга глубины анальгезии и, следовательно, качества обезболивания [1; 8].

В ходе оперативного вмешательства или в послеоперационном периоде эпизоды повышенной ноцицептивной стимуляции могут быть подчинены своеобразной эволюции, которая вызывает прямые клинические последствия.

Известно, что адекватное лечение острого болевого синдрома в пери- и послеоперационном периодах — один из важных способов профилактики ряда послеоперационных осложнений: тромбоемболических, респираторных, ишемических и др., сокращающий длительность госпитализации. Кроме того, качественная анальгезия предупреждает хронизацию боли и развитие гиперальгезии.

Понятно, что в ходе общего обезболивания мы не можем пользоваться разного рода шкалами, опросниками, анкетами и другими субъективными (описательными, косвенными) методами определения интенсивности болевой стимуляции, также как и методами, требующими анализа “*a posteriori*”. Кроме того, определение интенсивности боли с их помощью фракционно, и нередко между болевым стимулом и его «измерением» проходит немалый отрезок времени [9; 12].

Предлагаемые в последнее время объективные способы оценки и измерения болевых стимулов для периоперационного мониторинга не находят широкого применения (AlgiScan®, VideoAlgigraph®, MedStorm®) или из-за погрешностей и влияний на измеряемые показатели других факторов, кроме боли, или из-за неудобства при длительном наблюдении, или из-за невозможности их использования в послеоперационном периоде у пациентов, находящихся в сознании [10; 13; 18–20].

Предоперационная же оценка порога болевой чувствительности с использованием различных технологий стимуляции ноцицептивной системы не только несет в себе элемент субъективности, но остается малопригодной для широкой клинической практики [3; 11].

В ходе как операции, так и послеоперационного периода выбор анальгетиков, их сочетание должны соответствовать интенсивности болевой стимуляции: усиливать вводимые дозы при повышенной ноцицепции и снижать их в менее болезненный период. В идеале такая тактика позволила бы избежать побочных эффектов, сокращать период пробуждения и т. д. Полностью автоматизированная периоперационная анальгезия возможна при использовании Ремифентанила (Ultiva®) — опиоида ультракороткого действия, причем ориентироваться следует не столько

на теоретическую концентрацию в зоне действия, сколько на реальный уровень ноцицепции в данный момент.

Поиск объективного, надежного, точного, быстрого способа определения интенсивности ноцицепции без непосредственного участия пациента начался много десятилетий назад [17; 19].

Среди предложенных в последние годы способов мониторинга реакции АНС на ноцицептивные стимулы наше внимание привлекла новая технология, разработанная университетской лабораторией нейрофизиологии г. Лиль (Франция) при помощи аппарата "ANI-Monitor" (MetroDoloris®). Эта технология предложена для быстрой оценки и длительного мониторинга ноцицепции у пациентов всех возрастных групп, начиная с пренатального периода. Технология неинвазивна и не требует индуцированного болевого импульса [15; 16; 23].

В физиологической основе лежит достаточно известный феномен ВСП, соответствующей непостоянным интервалам между каждым комплексом QRS. Вариабельность сердечного ритма уменьшается или исчезает при гибели мозга, инфаркте миокарда, диабетической дисавтономии, внутриутробной гипоксии плода [5; 14; 18].

Известно, что регуляция сердечного ритма является результатом ритмической активности пейсмекеровских клеток синусового узла, модулирующего влияния вегетативной и центральной нервной систем, гуморальных и рефлекторных воздействий. Изменчивость сердечного ритма зависит от тонуса автономной нервной системы под влиянием болевых стимулов или введения анальгетиков. Попытки определения вагосимпатического баланса и ноцицепции предпринимались и ранее, но рассматриваемый метод от всех предыдущих отличается тем, что базируется исключительно на определении парасимпатического тонуса [15; 23]. Спектральный анализ сердечного ритма по Фурье позволяет выделить три зоны частот. Зона низких частот (от 0,04 до 0,15 Гц) соответствует в основном модуляции симпатического тонуса через барорефлекс, причем симпатическую активность выделить спектрально достаточно сложно, т. к. она разделяет зоны частот с другими физиологическими факторами [16; 23].

Предметом анализа стала зона высоких частот (от 0,15 до 0,40 Гц), несущая информацию только о парасимпатическом тонусе, модуляция которого происходит в основном под действием дыхания.

Среди многочисленных факторов, влияющих через синусовый узел на сердечный ритм, именно дыхание играет ключевую роль. Регуляция сердечного ритма автономной нервной системой находится под влиянием дыхательного цикла: вдох временно подавляет парасимпатическое влияние, вызывая ускорение сердечного ритма и уменьшая интервалы R-R; выдох, наоборот, стимулируя парасимпатический тонус, замедляет сердечный ритм, увеличивая эти интервалы. Таким образом, каждый дыхательный цикл сопровождается резкими перепадами парасимпатического тонуса. Эти ритмические осцилляции и принято называть дыхательной синусовой аритмией (ДСА) [2; 6; 9; 14; 19; 25].

На этой физиологической базе строится непрерывный спектральный анализ с математическим расчетом оригинального индекса ANI (Analgesia Nociception Index). Показатель баланса ноцицепции/антиноцицепции рассчитывается на основе серии интервалов R-R после их фильтрации и нормализации.

Анализ состоит из пяти этапов:

1) получение сигнала ЭКГ (рис. 1);

2) создание серии сигналов RR и извлечение из этой серии признаков, связанных с ноцицепцией;

3) фильтрация серии сигналов от артефактов в реальном времени с заменой «ошибочного» образца коррегированным (например, экстрасистола заменяется искусственным комплексом R);

4) определение признаков, связанных с болью: при ноцицептивной стимуляции амплитуда слабая и хаотичная (рис. 2), что свидетельствует о низком парасимпатическом тоне, и напротив — при адекватном обезболивании дыхательная аритмия имеет большую амплитуду (рис. 3), т. е. высокий парасимпатический тонус;

5) расчет показателей основан на измерении амплитуды респираторных модуляций серии RR по принципу измерения площадей под кривыми серии RR, т. н. AUCmin — Minima of the Areas Under the Curve (рис. 4).

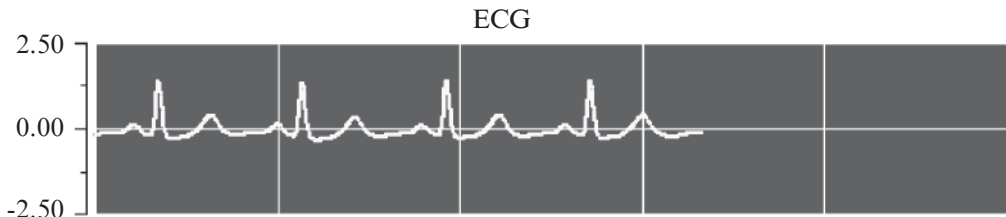


Рис. 1. Сигнал электрокардиограммы

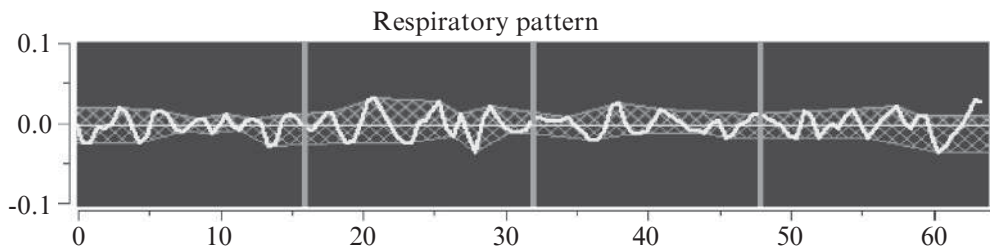


Рис. 2. Амплитуда при низком парасимпатическом тоне

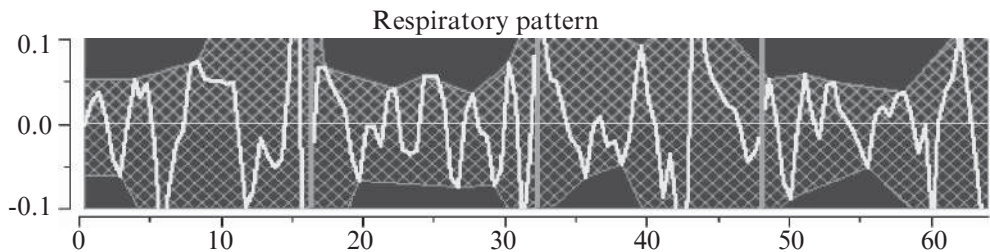


Рис. 3. Амплитуда при высоком парасимпатическом тоне

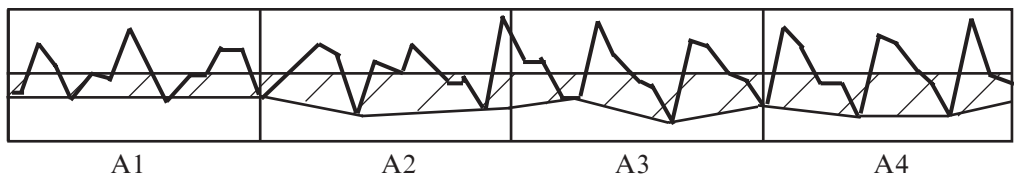


Рис. 4. Принцип расчета индекса

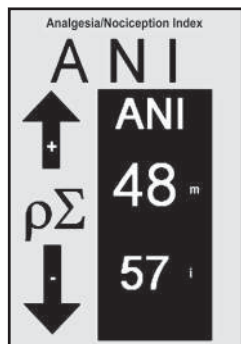


Рис. 5. Индекс ANI

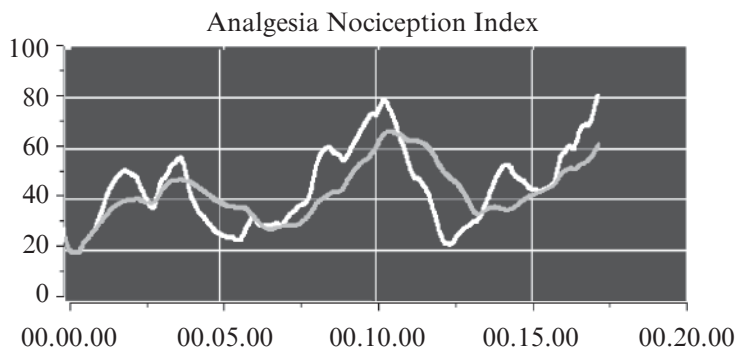


Рис. 6. Мгновенные и средние значения ANI

Индекс является производным от площади, занимаемой изменчивыми интервалами R-R в течение респираторных циклов по отношению к общей площади: $ANI = 100 \cdot [(5,1 \cdot AUC_{min} + 1,2) : 12,8]$.

При отсутствии болевого стимула и/или стресса только ДСА оказывает влияние на серию интервалов RR; площадь т. н. дыхательных мотивов и соответственно значение ANI становятся высокими. Боль, стресс, беспокойство, волнение, страх уменьшают амплитуду вариабельности интервалов RR по отношению к их среднему значению, изменчивость в серии интервалов RR становится хаотичной и показатель индекса ANI снижается. При этом изменения дыхательного ритма не оказывают влияния на величину индекса.

Процесс анализа занимает всего 16 с и перерасчитывается каждые 2 с, выдавая непрерывную оценку анальгезии в реальном времени. На экране ANI отображается в виде индекса от 0 до 100 (рис. 5) и двух графических кривых с мгновенным и средним значением индекса (рис. 6) [16; 20; 23].

Пример изменения индекса ANI в течение хирургического вмешательства, зависящий от силы болевого стимула и анальгетической антиноцицепции представлен на рис. 7.

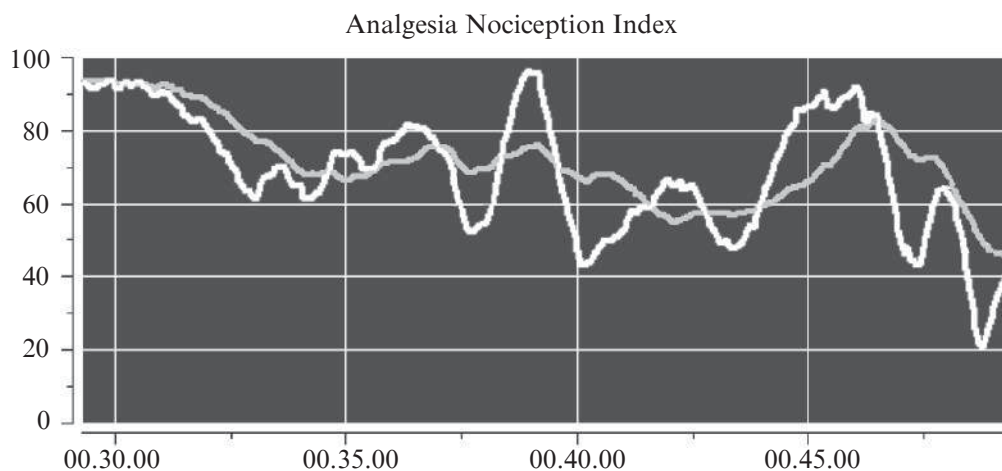


Рис. 7. Изменения индекса ANI в течение операции

Интерпретация парасимпатического тонуса осуществляется по алгоритму:

Тонус $\rho\Sigma$ = реакция на ноцицепцию + психологический стресс [16; 24].

У пациентов во время общего обезболивания или при глубокой седации составляющая психологического стресса во внимание не принимается, и индекс ANI таким образом интерпретируется как объективный индекс аналгезии пациента. Зона адекватной аналгезии находится в пределах 50–70 (рис. 8), стойкое увеличение индекса свидетельствует о передозировке аналгетиков и возможном риске послеоперационной гиперальгезии. Снижение показателя ANI ниже 50 указывает на неадекватность обезболивания, а при значениях меньше 30 — на сильную болевую стимуляцию. Значение индекса выше 70 в течение длительного периода свидетельствует о передозировке аналгетиков, что может послужить причиной развития послеоперационной гиперальгезии. Кроме того, высокие показатели ANI в конце операции, и особенно перед экстубацией, предупреждают о возможном возникновении дыхательной депрессии в ближайшем послеоперационном периоде [21; 23].

У пациента в сознании должна учитываться составляющая «психологического стресса», и клиницист обязан определять по изменению индекса ANI, препараты какой группы (анальгетики или седативные) более адаптированы для конкретной клинической ситуации [16; 22]. При этом «зона комфорта» индекса находится в пределах от 60 до 100.

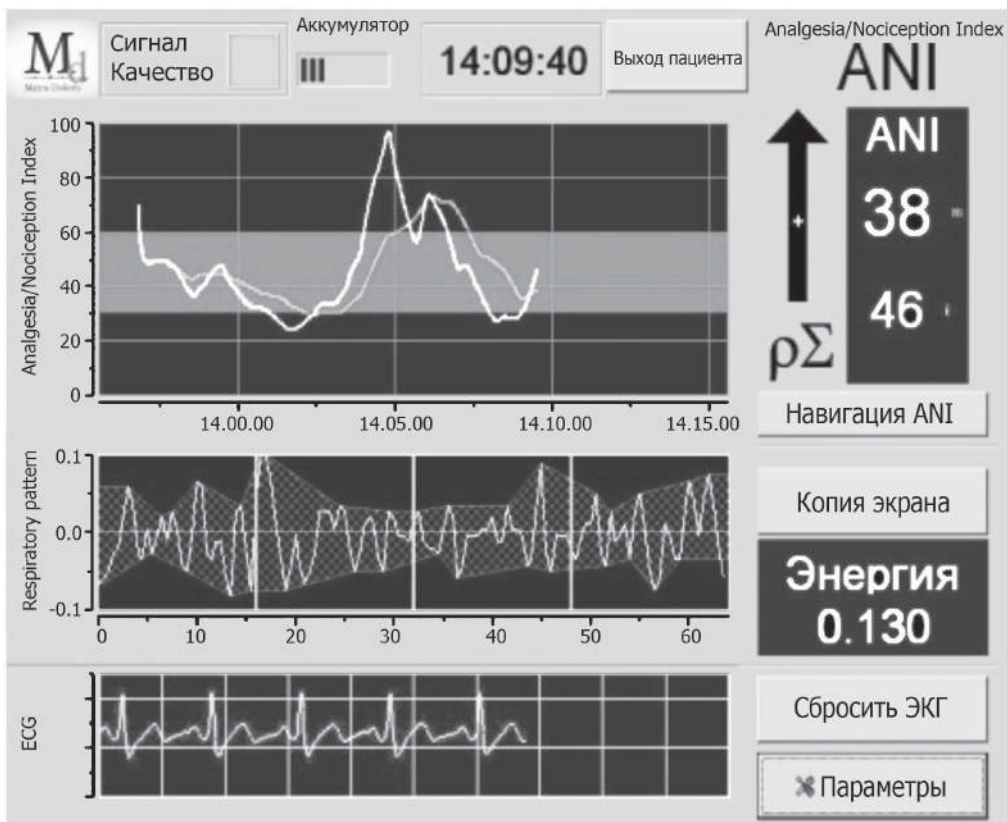


Рис. 8. «Зеленый коридор» адекватной периоперационной аналгезии

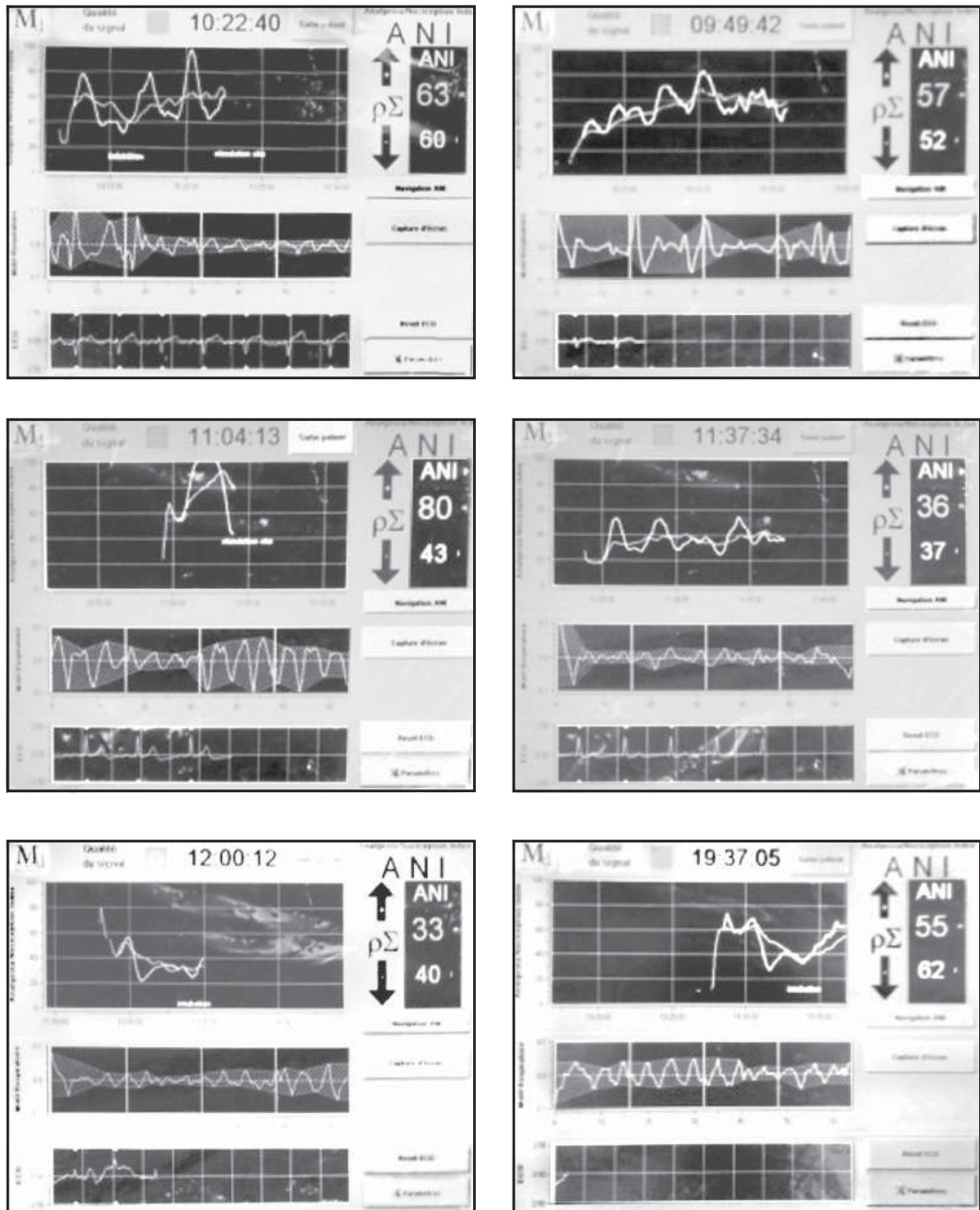


Рис. 9. Варианты индекса ANI при стандартном протоколе аналгезии

Клиническое применение. Определение индекса ANI в группе из 16 пациентов (в возрасте 15–18 лет, без сопутствующих патологий, ASA 1) при экстракции зубов мудрости под общим обезболиванием по стандартной схеме (пропופол, севофлуран и суфентанил в дозе 0,3 мкг/кг) показало, что ни у одного из этих пациентов аналгетический профиль не совпадал (рис. 9), и применение стандартизированных доз опиоида не учитывало индивидуальную потребность в нем.

В процессе общего обезболивания по принятым клиническим протоколам показатели ANI определялись с целью оценки анальгетической составляющей общего обезболивания и возможности мониторинга баланса анальгезия/ноцицепция как во время операции, так и в послеоперационном периоде [15; 16; 22; 25; 29]. После вводного периода и отсутствия болевой стимуляции индекс был повышен до 82 (68–100), $p < 0,01$, что отражает преобладание парасимпатического тонуса. Ноцицептивная стимуляция вызывает четкое снижение ANI до 47 (39–62), $p < 0,01$, отражая уменьшение парасимпатического компонента и, опосредованно, увеличение симпатического тонуса, которое проявлялось гемодинамической реактивностью. При этом индекс ANI с высокой степенью чувствительности и специфичности опережает изменения привычных гемодинамических показателей (увеличение на 20 % АД, ЧСС), связанных с болевой стимуляцией, на 7–10 мин.

В работах Jeanne M. et al. [15; 17; 26] показаны преимущества индекса ANI, который гораздо чувствительнее гемодинамических ответов на ноцицептивные хирургические стимулы в абдоминальной хирургии у пациентов ASA 1–2 при анестезии пропофолом методом AIVOC. Авторы подчеркивают потенциальный интерес измерения ANI для улучшения титрования опиоидов при внутривенной анестезии пропофолом.

Определение уровня ноцицепции с помощью ANI непосредственно перед экстубацией в конце общего обезболивания (галогены и ремифентанил) позволяет с высокой степенью чувствительности и специфичности предсказать наличие и степень интенсивности острой послеоперационной боли [7]. В завершающий период общей анестезии объективный контроль позволяет поддерживать антиноцицепцию на адекватном уровне и обеспечить плавный переход к послеоперационному обезболиванию, не прерывая «анальгетическую эстафету».

В ближайшем послеоперационном периоде ANI заметно повышался при адекватном обезболивании ($ВАШ < 20$; $p < 0,01$), достигая 66 (50–87) [7]. Результаты иллюстрируют интерес оценки баланса ноцицепции и анальгезии в ходе оперативного вмешательства и в ближайшем послеоперационном периоде как для предупреждения недостаточного обезболивания, так и передозировки анальгетиков, учитывая индивидуальные потребности больного в этих препаратах. В послеоперационном периоде предиктивный болевой порог индекса ANI в зависимости от выбранного протокола обезболивания требует дальнейших уточнений. Очевидно, ANI не может быть идентичным после анестезии с применением пропофола или галогенов, также как и других компонентов мультимодальной анестезии [15; 16; 26; 28].

Индекс ANI позволяет проводить дифференциальную диагностику периоперационного подъема АД у больных, страдающих гипертонической болезнью, и выбрать правильную лечебную тактику. При показателе индекса больше 60, свидетельствующего об адекватной анальгезии, введение анальгетика не требовалось и гипертоническая реакция купировалась введением гипотензивных препаратов, при низком значении ANI в первую очередь добавлялись анальгетики, что и стабилизирует гемодинамику [26].

Пристальное внимание уделяется обезболиванию и седации пациентов в период реанимации и интенсивной терапии. Для адекватного назначения соответствующих лекарственных препаратов, согласно современным рекомендациям, необходима оценка как седации, так и анальгезии. Индекс ANI позволяет в реальном времени определять активность парасимпатического тонуса, пропорционального со-

стоянию комфорта больного, и, кроме того, реагируя на ноцицептивные стимулы, дает возможность врачу адаптировать дозы анальгетиков [8]. Достаточно простой и неинвазивный способ объективной оценки адекватности анальгезии у реанимационных больных, находящихся в состоянии седации, требует дальнейшего изучения [27].

В период родовой деятельности боль носит полиморфный характер, где ноцицепция является основным, но не единственным ее компонентом. Психологический фактор (страх, беспокойство, незнакомое окружение, температурный дискомфорт и пр.) несомненно влияют на восприятие и оценку боли.

У 45 беременных в возрасте (34±5) лет без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии сравнивали значения индекса ANI и показатели ВАШ в течение 45 мин до постановки эпидуральной анестезии. Учитывались значения с погрешностью $p < 0,05$. Определена обратная линейная зависимость значений ВАШ-ANI с высокой степенью специфичности (0,66) и чувствительности (0,85).

У пациенток без предварительной седации зона комфорта и анальгезии находилась в пределах от 100 до 80, индекс ниже 30 свидетельствовал о выраженной боли, а промежуточные значения могли отражать не только ноцицепцию, но и психологический стресс. Это подтверждалось увеличением индекса не при усилении анальгезии ропивакаином (Naropin®) в концентрации от 0,125 до 0,2 % с изменением величины болюса при неизменном рефрактерном периоде, а при внутривенном введении седативного препарата гидроксизин (Atarax®) в дозе 50–100 мг.

Предиктивные возможности индекса ANI можно использовать для диагностики возможного развития гипотензии при выполнении спинальной анестезии перед плановой операцией кесарева сечения. Увеличение индекса на 5 по сравнению с исходным при проведении TILT-Test непосредственно перед выполнением спинальной анестезии предупреждает анестезиолога о развитии гипотензии с высокой степенью чувствительности (80 %) и специфичности (76 %) [10].

У детей оценка боли еще труднее [14]. Использование ANI позволяет определить недостаточную анальгезию у детей [16; 26], особенно при невозможности контакта с ребенком (младший возраст, состояние седации).

Определение ANI у 18 детей в возрасте от 3 до 7 лет при тонзилэктомии под общим обезболиванием с интубацией трахеи позволило не только с высокой степенью чувствительности и специфичности определить уровень ноцицепции, но и адаптировать дозы опиоидов к их реальной потребности, уменьшив общую дозу суфentanila на 26,7 %.

Определение предиктивных порогов боли, в том числе хронической, в педиатрии требует дополнительных исследований [16].

В неонатологии, где точная оценка боли особенно необходима, предложены многочисленные шкалы (для острой, послеоперационной или длительной боли). Показания индекса HFVI (ANI, адаптированный к физиологическим особенностям новорожденного) у пациентов неонатальной реанимации после тяжелого хирургического вмешательства свидетельствуют о чувствительности, специфичности и предиктивных (положительных и отрицательных) качествах индекса [16].

Интересный результат, позволяющий определять уровень ноцицепции/антиноцицепции плода, получен при определении ANI в фетальной хирургии (экспериментальная работа) [11].

Заклучение

Анестезиолог, являясь, вольно или невольно, клиническим специалистом автономной нервной системы, не располагал на сегодняшний день идеальным мониторингом, который бы определял и измерял в реальном времени баланс ноцицепция/антиноцицепция. Поэтому гемодинамические параметры и клинические признаки остаются необходимыми для этой оценки, но чаще всего они свидетельствуют о неадекватном равновесии боль/анальгезия.

Среди появившихся в последнее время технологий заслуживает внимание неинвазивный метод определения уровня ноцицепции и мониторинга качества обезболивания с расчетом оригинального индекса ANI — Analgesia Nociception Index (MetroDoloris®).

Объективный метод определения ноцицепции и качества обезболивания с расчетом ANI (Analgesia Nociception Index) позволяет с высокой степенью специфичности непрерывно следить за уровнем восприятия боли в пери- и послеоперационный периоды.

Индекс ANI отражает относительный парасимпатический тонус больного, являясь надежным индикатором баланса анальгезия/ноцицепция. С помощью ANI возможна адаптация протокола обезболивания к потребностям конкретного больного вне зависимости от его возраста.

Без сомнения, требуются новые исследования для определения специфичности и порога чувствительности этого индекса в различных клинических условиях при разнообразных патологиях. Также требуется доказать, что широкое клиническое применение этой технологии может сопровождаться не только снижением потребляемых анальгетиков, но и уменьшением послеоперационной гипералгезии или хронизации боли.

Возможность использования ANI-мониторинга при интенсивной терапии шоковых состояний и у пациентов с хронической болью также может стать объектом дальнейших исследований.

REFERENCES

1. Aloula P., Jantti V., Yli-Hankala A. Respiratory sinus arrhythmia during anaesthesia: assessment of respiration related beat-to-beat heart rate variability analysis methods. *Int. J. Clin Monit. Comput.* 1997; 14: 241-249.
2. Benarroch E.E. Pain-autonomic interactions. *Neurol. SSci.* 2006; 27: S130-3.
3. Boselli E., Daniela-Ionescu M, Begou G, Bouvet L, Dabouz R, Magnin C, Allaouchiche B. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *Br J Anaesth.* 2013 Sep; 111(3): 453-9.
4. Boselli E., Bouvet L., Begou G. et al. Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. *BJA Advance Access publ.* December 8, 2013.
5. Broucqsaault-Dedrie C., Nseir S., De Jonckheere J., et al. Validité de la mesure de la variabilité du rythme cardiaque pour l'évaluation de la nociception chez les patients de réanimation. 41ème Congrès de la SFAR, 2013.
6. Constant I. Le systh. nerv. autonome revisite. Conf. d'actualisation. SFAR; 2006.
7. De Jonckheere J., Delecroix M., Jeanne M., Keribedj A., Couturier N., Logier R. Automated analgesic drugs delivery guided by vagal tone evaluation: Interest of the Analgesia Nociception Index (ANI). *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013; 2013: 1952-1955.
8. De jonckheere J., Rommel D., Nandrino J.L., Jeanne M., Logier R. Heart rate variability analysis as an index of emotion regulation processes: Interest of the Analgesia Nociception Index (ANI). *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012; 2012: 3432-5.
9. Demetz J. et al. Douleur et analgésie foetale: un nouvel outil d'évaluation? Etude expérimentale chez le fœtus d'agneau. Journée francophone de recherche en obstétrique et gynécologie; 6 dec. 2012.

10. Gepts E., Shafer S.L., Camu F., Stanski D.R. Woestenborghs R., Van Peer A., Heykants J.J. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. *Anesthesiology* 1995; 83: 1194-204.
11. Gruenewald M., Ilies C., Herz J., Schoenherr T., Fudickar A., Hocker J., Bein B. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia. *Br J An-aesth.* 2013 Jun; 110(6): 1024-30
12. Guignard B., Bossard A.E., Coste C., Sessler D.I., Lebrault C., Alfonsi P., Fletcher D., Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology.* 2000; 93: 409-17.
13. Jeanne M., Clement C., De Jonckheere J., Logier R., Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput* 2012; 26: 289-94.
14. Jeanne M., Logier R., De Jonckheere J., Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci* 2009; 147: 91-6.
15. Jeanne M., Logier R., De Jonckheere J., Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009; 2009: 1840-3.
16. Jeanne M., Logier R. et al. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci* 2009; 147: 91-96.
17. Larson MD et al. Puillometric Analysis of the "Absent Light Reflex". *Arch. of Neurology* 1995; 52(4): 369-372.
18. Le Guen M., Jeanne M., Sievert K., Al Moubarik M., Chazot T., Laloe P.A., Dreyfus J.F., Fischler M. The Analgesia Nociception Index: a pilot study to evaluation of a new pain parameter during labor. *Int J Obstet Anesth.* 2012 Apr; 21(2): 146-51
19. Ledowski T., Pascoe E., Ang B., Schmarbeck T., Clarke M.W., Fuller C., Kapoor V. Monitoring of intra-operative nociception: skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels. *Anaesthesia* 2010; 65: 1001-6.
20. Ledowski T., Tiong W.S., Lee C., Wong B., Fiori T., Parker N. Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *Br J Anaesth.* 2013 Oct; 111(4): 627-9.
21. Ledowski T., Ang B. et al. Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: skin conductance vs surgical stress index. *Anaesthesia.* 2009; 64: 727-731.
22. Ledowski T., Bromilow J. et al. Monitoring of skin conductance to assess postoperative pain intensity. *Br. J. Anaesth.* 2006; 97: 862-865.
23. Logier R., De Jonckheere J., Delecroix M., Keribedj A., Jeanne M., Jounwaz R., et al. Heart rate variability analysis for arterial hypertension etiological diagnosis during surgical procedures under tourniquet. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011; 2011: 3776-9
24. Logier R., Jeanne M., De Jonckheere J., Dassonneville A., Delecroix M., Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia/nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010; 2010: 1194-7.
25. Logier R., Jeanne M. et al. Physio Doloris: a monitoring device for Analgesia/Nociception balance evaluation using Heart Rate Variability analysis. *Conf. Proc IEEE Eng. Med. Biol Soc.* 2010; 1: 1194-7.
26. Marcilly R., Bras Da Costa S., Boog C., Beuscart-Zephir M.C., De Jonckheere J., Pelayo S. Impact of the context of use analysis for the extension of an existing medical device: an analgesia monitor case study. *Stud Health Technol Inform* 2013; 194: 139-44.
27. Merkel SI. et al. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr. Nurs.* 1997; 23: 293-7.
28. Migeon A, Desgranges F.P., Chassard D., Blaise B.J., De Queiroz M., Stewart A., Cejka J.C., Combet S., Rhondali O. Pupillary reflex dilatation and analgesia nociception index monitoring to assess the effectiveness of regional anesthesia in children anesthetised with sevoflurane. 2013 Dec; 23(12): 1160-5.
29. Minto C.F., Schnider T.W., Egan T.D., Youngs E., Lemmens H.J., Gambus P.L., Billard V., Hoke J.F., Moore K.H., Hermann D.J., Muir K.T., Mandema J.W., Shafer S.L. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86: 10-23.

Поступила 3.09.2014

UDC 616.12-089

E. V. Grigoryev, G. P. Plotnikov, D. L. Shukevich

**VISCERAL COMPLICATIONS FOLLOWING
CARDIAC SURGERY WITH CARDIOPULMONARY
BYPASS: RELEVANCE, MECHANISMS, PROGNOSIS
AND MANAGEMENT**

*FSBI "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease"
Siberian Branch of RAMS, Kemerovo, Russia*

УДК 616.12-089

Е. В. Григорьев, Г. П. Плотников, Д. Л. Шукевич

ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ: АКТУАЛЬНОСТЬ, МЕХАНИЗМЫ, ПРОГНОЗЫ И ЛЕЧЕНИЕ

Введение. Висцеральные осложнения, возникающие после операции на сердце с искусственным кровообращением, занимают лидирующее место в структуре возможных осложнений.

Цель — проанализировать частоту и структуру осложнений после операции на сердце с искусственным кровообращением.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты 37 исследований (1976–2004 гг.), охватившие около 172 тыс. случаев и результатов лечения 8410 пациентов, которым выполнялись кардиохирургические вмешательства с искусственным кровообращением на базе «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН в период 2004–2013 гг.

Результаты. Авторами представлен обзор эпидемиологии, риска и прогностических факторов, лечения и профилактики подобных осложнений, методы диагностики, модификации типов искусственного кровообращения, а также фармакологической защиты желудочно-кишечного тракта для данной категории пациентов.

Выводы. Пациенты, которым выполняются кардиохирургические вмешательства с искусственным кровообращением, требуют тщательного контроля из-за возможных абдоминальных осложнений.

Ключевые слова: искусственное кровообращение, абдоминальные осложнения, прогноз, коррекция.

UDC 616.12-089

E. V. Grigoryev, G. P. Plotnikov, D. L. Shukevich

**VISCERAL COMPLICATIONS FOLLOWING CARDIAC SURGERY
WITH CARDIOPULMONARY BYPASS: RELEVANCE, MECHANISMS,
PROGNOSIS AND MANAGEMENT**

Introduction. Abdominal catastrophes, occurring after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB), take the leading place in the structure of possible complications.

Aim. To analyze the frequency and structure of complications after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

Methods. Review of 37 studies between 1976 and 2004, covering over 172,000 cases and total of 8410 consecutive patients who underwent cardiac surgery with CPB at Research Institute for Complex Issues of cardiovascular disease from 2004–2013 were analyzed.

Results. The authors present a review of the epidemiology, risk and prognostic factors, specific management and preventive strategies for such complications. Ultrasonic imaging (contrast-enhanced ultrasound scanning) and radiological (selective mesenteric angiography) diagnostic tools, surface modifications and several types of cardiopulmonary bypass as well as pharmacological protection of the gastrointestinal are considered to be optimal for such category of patients.

Conclusions. Advanced prevention of abdominal complications includes: choice of adequate techniques to conduct cardiopulmonary bypass (pulsatile flow, minimizing surface area of the extracorporeal circuit) and pharmacological methods to protect the gastrointestinal tract; however, the current work does not allow determining the proper time and place to use these preventive strategies.

Key words: extracorporeal circulation, abdominal complications, prognosis, correction.

Abdominal complications have been described since early days of cardiac bypass surgery. They are relatively uncommon, but are always associated with a high mortality and a high risk of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) [5]. Recently, the rates of complications and mortality have not significantly decreased, despite the advanced surgical techniques and perfusion technologies. In addition, splanchnic ischemia may play a major role in the initiation of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) after cardiac surgeries with cardiopulmonary bypass (CPB). SIRS, following cardiac bypass surgery, contributes to the development of MODS, causing injuries in distant organs, including brain, lungs and heart and leading to “remote multiorgan failure” or so-called secondary MODS. Early diagnosis and prognosis, as well as intensive treatment of the risk factors appear to be a basis, able to reduce adverse effects. Unfortunately, the clinical risk assessment is ineffective in avoiding abdominal complications due to the low specificity, displayed by the current methods, common use of sedatives in the postoperative period and, moreover, the symptoms of abdominal complications are often similar to severe cardiac and respiratory failure [1].

Background

Current medical literature contains several reports, describing a large cohort of patients, suffering from visceral complications. They were included in the appropriate databases; the derived data were used in the epidemiological analysis and allowed assessing incidence rates of such complications. Thus, in a review of 37 studies between 1976 and 2004, covering over 172,000 cases, the incidence of the gastrointestinal tract has ranged 0.2–5.5 %. The Society of Thoracic Surgeons (STS) reported that the incidence of abdominal complications was 2.8 % in a cohort of 206,143 cases, where 2.5 % occurred after first-time coronary artery bypass graft (CABG), 3.2 % — after reoperative CABG, 2.7 % — after heart valve replacement surgeries and 6.8 % — after combined procedures (heart valve replacement surgery + CABG). According to the STS findings, the gastrointestinal tract complication rate was lower compared to renal failure and significantly lower compared to surgical wound infections (Table 1) [3].

Many studies have attempted to identify risk factors for abdominal complications, but these factors were significantly different. Isolated GI complications were not among the most common risk factors, but in combination with several significant complications

Types and incidence of visceral complications, n (%)

Type	Incidence	Mortality
GI bleeding	515 (30.7)	435 (26.9)
Ischemic bowel	297 (17.7)	167 (71.3)
Pancreatitis	188 (11.2)	138 (27.5)
Cholecystitis	182 (10.9)	145 (26.9)
Paralytic ileus	77 (4.5)	37 (10.8)
Perforated peptic ulcer	71 (4.2)	64 (43.8)
Hepatic failure	59 (3.5)	39 (74.4)
Diverticulitis	43 (2.6)	35 (17.1)
Small bowel obstruction	34 (2.0)	27 (18.5)
Pseudo-obstruction of colon	32 (1.9)	14 (21.4)
Other	11 (6.7)	—

such as low cardiac output syndrome, low left ventricular ejection fraction, the need for massive transfusion, acute massive blood loss, etc. Less frequently, the authors describe a truly isolated gastrointestinal tract complications. An attempt to identify pathogenetic factors of GI complications has led to the detection of its main components: depressed systemic hemodynamics (decreased oxygen delivery and low cardiac output), systemic inflammation by violating ratio oxygen delivery and consumption, atheroembolism, splanchnic hypoperfusion [7]. Atheroembolism was detected in 22 % of 221 patients who died after cardiac surgery. It is associated with atherosclerosis of the ascending aorta, the incidence of this phenomenon increases with advanced age and the development of polyvascular disease. The authors also associated high rate of atheroembolism with intra-aortic balloon pumping (IABP). Other authors have described the following structure of abdominal complications: paralytic ileus — 33.3 % of cases, GI bleeding — 27.3 %, gastrointestinal perforation — 6.1 %, calculous cholecystitis — 6.1 %, acalculous cholecystitis — 9.1 %, hepatic dysfunction — 12.1 %, bowel ischemia — 6.1 %. They concluded that the risk factors for abdominal complications in the studied group of patients were the following: age over 75 years, high grade heart failure (III and more), a history of peptic ulcers (for complications such as acute gastrointestinal ulcers), low cardiac output after surgery, prolonged mechanical ventilation over 48 hrs. The review of 18,879 cases allowed to identify reliable risk factors for the group of patients suffering from intestinal ischemia, which may be regarded as independent predictors and included the following: elevated levels of creatinine, hemodynamic instability in the perioperative period, a history of stroke, unstable angina and acute coronary syndrome, cardiogenic shock, anticoagulation treatment, clinically significant heart failure class by NYHA (III–IV), peripheral atherosclerosis. The authors noted the presence of non-specific clinical symptoms and risk factors for abdominal complications. Moreover, they suggested to use the GICS scale (gastro-intestinal complication score) to make a potential prognosis for abdominal complications [1].

Our Own Experience

A total of 8410 consecutive patients who underwent cardiac surgery with CPB at our Institute from 2004–2013 were analyzed. The incidence of abdominal complications was 182 (2.16 %) patients. The operations associated with abdominal complications includ-

ed primary CABG (2.35 %), surgical treatment of acquired heart defects (2.5 %), reoperative CABG (3.9 %), and combined CABG and valve replacement surgery procedures (5.8 %), which is consistent with foreign medical literature [3]. The most common abdominal complications were the following: paralytic ileus — 45.1 % (including half of the cases with pancreatitis) and ischemic bowel — 30.5 %. Firstly, the significant differences with foreign data may be explained by the extensive use of early diagnosis of abdominal compartment syndrome based on the negative dynamics of intra-abdominal pressure (and, therefore, the initiation of early conservative treatment); secondly, the impossibility of performing a complete preoperative evaluation of visceral blood flow (by visualization during laparotomy). Thus, sufficiently low rate of bleedings (10.2 %) and perforated (1.6 %) complications have been found. Mortality rate among patients with abdominal complications was 32 (17.6 %), most of them experienced MODS with the major cause of death was late postoperative sepsis.

Common complications

Upper GI bleeding. GI bleeding is the most common event among all possible abdominal complications. The review of 34 studies covering 140,000 cases was performed. The authors found that a history of peptic ulcer was a risk factor, but concluded that routine prophylaxis with secretion inhibitors and other anti-ulcer drugs can not be recommended as preventive therapy. Over the past decade the incidence of acute gastric ulcers and erosion have greatly reduced among other GI complications due to advanced prevention therapy and effective pharmaceuticals, primarily from the group of proton pump inhibitors.

Pancreatitis. Pancreatitis occurs in 11 % of cases with abdominal complications following cardiac surgery. Hyperamylasemia, one of the classic signs accompanying acute postperfusion pancreatitis, occurs in one third of patients. Thus, there was no correlation between elevated levels of amylase and other pancreatic enzymes with autopsy findings, which makes it impossible to consider elevated levels of amylase as a marker of pancreatogenic abdominal complications. However, such complications rarely develop into pancreatic necrosis, but pancreatitis can maintain postoperative ileus.

Bowel ischemia or infarction. Bowel ischemia is considered to be the most life-threatening abdominal complication. It accounts for 18 % of all visceral complications and is associated with the highest mortality rate (about 70 % of all patients with decompensated mesenteric ischemia). Most of these complications are associated with the development of nonocclusive mesenteric ischemia (NOMI). NOMI is a disorder of splanchnic blood flow, provoked by low cardiac output and worsened by vasopressors and pre-existing atherosclerosis. Visceral hypoperfusion during and after CPB is the leading cause of abdominal complications. Ischemia provokes the damage of the gastric mucosal barrier and triggers MODS. CPB activates systemic inflammation, which is considered to be an additional factor, initiating gastrointestinal ischemia injury. Gastrointestinal hypomotility is provoked by the use of neuromuscular blocking agents, sedatives and analgesics, relatively excess volume infusions as well as the administration of vasoconstrictors to stabilize mean arterial pressure.

Hepatic failure accounts for 4 % of all abdominal complications after cardiac surgery. Risk factors includes female gender, history of congestive heart failure, heart valve surgery, and combined surgeries (heart valve replacement + CABG). Besides, massive transfusion and hematoma may be regarded as nonspecific factors as well as low cardiac output and shock. The authors introduced a new term “severe ischemic early liver inju-

Pathogenetic components of visceral ischemia

Mechanism	Disorder	Significance
Decreased mesenteric artery blood flow	Occlusion/stenosis	Important for chronic occlusion ischemia
	Decreased blood flow	Preshock reduces the intensity in blood flow to non-vital organs
	Inotropic and vaso-pressor agents (e. g. epinephrine, digitalis)	Most patients in the ICU
	Opiates	Premedication and postoperative pain relief
Oxygen capacity and hemoglobin	Anemia and hemic hypoxia	Insignificant
Possibility of cells to utilize oxygen	Sepsis	Bacterial translocation
Bowel blood supply	Depressed hemodynamics	Mucosal perfusion < perfusion of serous membranes, assessment of ischemia only by intraluminal techniques
Exchange of oxygen through the tip of the intestinal villi	Depressed hemodynamics	Hypoperfusion zones are found in the region with normal circulation, ischemic villous with normal crypts
Inadequate metabolism and perfusion	—	Hypoperfusion zones are found in the region with normal circulation, ischemic villous with normal crypts

ry” (SIELI) determined by the elevation of liver enzymes within 48 hrs following surgery, which is associated with right-ventricular failure, leading to increased venous pressure. The pulse-dye indocyanine green clearance test of hepatic dysfunction was proved to have the highest sensitivity and specificity compared to the Child-Pugh classification.

Impairment of splanchnic perfusion. In order to present a complete description of its pattern, a brief description of the visceral perfusion is presented (Table 2).

Splanchnic blood flow plays an important defensive role in hypovolemia and during low cardiac output. In response to the release of catecholamines, sympathetic and renin-angiotensin stimulation, splanchnic vasoconstriction is 25 % of the increase in total peripheral vascular resistance and leads to a return of 15 % of the blood volume. Similar mechanism is observed during extracorporeal circulation. Intestinal and liver autoregulation is weaker in comparison with other vascular beds, but the liver due to its dual blood supply, is better protected from hypoxia and ischemia. Acute impairment of blood flow results in impaired gastrointestinal blood flow, but the timing of the recovery for systemic and splanchnic blood flow are not comparable. Splanchnic hypoperfusion is a common defense mechanism (to compensate shock). However, this mechanism is prolonged and severe, hypoperfusion causes damages of the gastrointestinal tract (bleeding, pancreatitis, acalculous cholecystitis, liver necrosis).

Moreover, the loss of the intestinal barrier may result in the absorption of endotoxins, bacteria and other substances causing SIRS, remote organ injury and MODS. Moreover, splanchnic ischemia/reperfusion may induce SIRS. Intestinal villi are extremely sensitive to ischemia. Arterial inflow enters at its base, hence arterial oxygen partial pressure and content is lower at the tip. Metabolic demand is highest at the tip, making it more sensitive to hypoxia. The data obtained with the introduction of microspheres and performing ultrasound procedure CEUS (see below) confirmed that microcirculatory dysfunction develops away from the central arteriole [2]. Red blood cells can not normally desaturate at the villus tip leading to malnutrition of mucosa tissue despite normal saturation indices and blood oxygen capacity. The differentiative role in damaging the gastrointestinal tract is given to reperfusion: in acute arterial occlusive ischemia, the ischemic and reperfusion processes are consistent, but in NOMI — parallel. The ischemic phase involves acute impairment of ATP recycling, disorder of epithelial cell membrane channels, damage of “dense” contacts between the cells of enterocytes, bacterial translocation. Reperfusion involves an increase in the synthesis of xanthine oxidase, oxidative DNA damage, destruction of membrane integrity, the imbalance between pro- and anti-oxidant systems.

Prognostic methods

In the early 1970s experimental studies focused on the effects of high flow, normothermic, nonpulsatile CPB in primates on organ blood flow measured with radionuclide-labeled microspheres. They found a 50 % decrease in hepatic arterial flow and a 50 % increase of pancreatic flow and a 100–200 % increase in stomach and gastrointestinal flow with initiation of CPB. During 1 hr of CPB hepatic arterial blood flow increased by 100 %, and other flows remained stable [4].

Bastien et al compared the importance of flow preservation vs pressure on gut mucosal and liver flow assessed by LDF in a rabbit model of normothermic CPB. Mucosal flow was 60 % higher in the presence of high pump flow regardless of pressure. Mucosal blood flow did not change under the administration of vasopressors, used to increase systemic blood pressure. Liver flow was also higher by 40 %, regardless of pressure, but in case of vasoconstrictors administration, liver flow decreased, while systemic blood pressure increased (vasoconstrictors administration with low flow decreased liver flow, whereas administration of vasodilators with high flow decreased liver flow). The authors concluded that hepatic flow as well as intestinal mucosal flow has different response and, therefore, prevention of visceral ischemia should focus on perfusion rates, but not systemic pressure. However, visceral flows during perfusion was 35 % of prebypass flow.

In a porcine model of normothermic CPB, Tao et al. found an increase in global visceral blood flow (measured in the superior mesenteric artery and by microspheres), but a reduction of mucosal blood flow. Mesenteric oxygen consumption increased, but oxygen delivery decreased (by reducing hematocrit) and mucosal pH decreased, indicating ischemia. The authors concluded that mucosal ischemia was formed due to the redistribution of blood flow away from the mucosa, reducing oxygen delivery due to anemia and increasing oxygen consumption, but not owing to reduced global splanchnic blood flow.

In a similar model, Tofukuji et al. reported a decrease of ileal mucosal blood flow, a reduction of interstitial pH, an increase of permeability, edema and endothelial dysfunction as manifestations of vasoconstriction and depression of endothelium-dependent re-

laxation. They emphasized that CPB resulted in increased sensitivity of the mesenteric vessels to vasoconstriction and decreased sensitivity of muscle microcirculation; thus, postoperative vasoconstrictor therapy may induce mucosal ischemia.

Attempts to use biochemical markers to predict the development of abdominal complications and possible biochemical monitoring for efficient prevention have been made repeatedly. They focused on the main stage of the complications development, including: impaired visceral vessel patency, microcirculatory disturbances of the intestinal mucosa, intramucosal (interstitial) acidosis, impaired permeability, translocation of endotoxin. Unfortunately, except of relatively promising approach to evaluate intracellular pH of gastric mucosa and duodenum, the other biochemical methods applied in assessing the prognosis reported their incompetency. The study performed by Holmes et al appeared to be promising in this area. The authors measured levels of intestinal FABP in the blood serum of patients after CABG. IFABP are released into the blood during intestinal ischemia. 15 patients with no risk factors for developing abdominal complications did not have elevated levels of IFABP, whereas one-third of patients with one or more risk factors had an increase of the protein concentration.

The recent report dedicated to NOMI mechanisms was provided by Groesdonk et al. who studied 865 patients, included in the registry after on-pump cardiac surgery (patients after CABG prevailed). Patients underwent elective surgery. All patients with suspected NOMI and at least two indications (oliguria over the next 6 hrs after surgery with urine output of 0.5 ml/kg/hour, abdominal hypertension with absent peristaltic sounds, serum lactate levels >5 mmol/l, metabolic acidosis with B. E. levels >5 mmol/l) underwent angiography of the mesenteric arteries. Additionally, angiography was performed in all patients with CI>1.8 l/min/m² SI. NOMI assessment scale was proposed (Table 3).

Contrast-Enhanced Ultrasound Scanning (CEUS)

To date, computed tomography and ultrasonography have been regarded as the “gold standard” for diagnosis in patients abdominal catastrophes, including acute visceral ischemia. The sensitivity and specificity of these methods range from 82 to 96 %. Common manifestations seen during the visualization are: presence / absence of arterial / venous obstruction, bowel wall thickening, presence / absence of spastic ileus, presence / absence of hypotension bowel pneumatosis, fluid in the abdominal cavity, parenchymal ischemia (kidney, liver, spleen) [2]. Furthermore, the authors suggested to use the gradation of ischemic phases and microcirculatory disorders, pointing out several stages (1) the early phase (splanchnic ischemia, heterogenous disorder by multi-layer spiral CT, impaired blood supply to the small SMA branches, a mild bowel wall thickening), (2) an intermediate phase: bowel wall thickening, dilated loops of bowel, possible response to the ongoing reperfusion therapy, (3) the late phase: significant improvement in diagnostic capabilities are achieved by the use of CEUS, allowing the visualization of small vessels, which are not defined by the standard ultrasound scanning [6; 8; 9]. It is worth noting that there is no any information about the diagnostic significance of intra-abdominal pressure monitoring (IAPM) and application of abdominal compartment syndrome’s criteria in the current medical literature. This occurs despite the fact that intra-abdominal pressure monitoring and scales, containing these criteria, are regarded as the “gold standard” for the diagnosis of abdominal complications in almost all critically ill patients (pancreatitis, trauma, burns). Of course, it is referred to the cardiac surgeries, but

NOMI Scale

Criterion	Scores	Definition
Vascular morphology	0 — no	SMA — trunk, branches and arcade within norm
	1 — mild	SMA — trunk within norm, several branches and/or arcades are moderately spastic
	2 — moderate	SMA — trunk is mildly spastic, branches within norm
	3 — severe	SMA — trunk and branches are spastic
Reflux of contrast into the aorta	0 — no	No reflux of contrast
	1 — mild	Insignificant reflux
	2 — moderate	Significant reflux on serial angiograms
Parenchymal opacification	0 — total	Homogeneous bowel opacification
	1 — moderate deficit	Inhomogeneous bowel opacification
	3 — severe deficit	Bowel is not contrasted
Bowel distension capacity	0 — no	Less than 3 bowel loops contain air
	1 — mild	More than 3 bowel loops contain air
	2 — severe	All bowel loops contain air
Time to contrast portal vein	0 — normal	<8 sec
	1 — rather slow	9–12 sec
	2 — slow	>13 sec
Total scoring	No	0
	Mild	1–5
	Moderate	6–7
	Severe	8–11

Note. SMA — superior mesenteric artery.

not to the surgical procedures, performed on the SMA branches and abdominal aorta, where the prognostic and diagnostic significance of IAPM is beyond doubt.

Splanchnic ischemia and the Systemic Inflammatory Response Syndrome. In addition to standard abdominal complications, splanchnic ischemia may play a significant role in morbidity postcardiac surgery, by activating systemic inflammation and causing remote organ dysfunction. One suggested pathological mechanism involves endotoxin. The development of endotoxemia and bowel ischemia usually occurs early after initiation of CPB. One of the proposed theories suggested ischemia to lead to translocation of LPS into the blood flow. LPS binds to LPS-binding protein (LBP), which stimulates the release of tumor necrosis factor (TNF) from macrophages. Then, neutrophils, lymphocytes, and proinflammatory cytokines are activated. These mediators injure the endothelium, aggravating splanchnic ischemia. A prospective study of 100 elective CABG, Rothenburger et al. suggested high levels of antiendotoxin antibody (AEA) to correlate with prolonged mechanical ventilation over 24 hrs. There are several studies, limiting this hypothesis. Riddington et al. found an increase of AEA levels during CPB, whereas mucosal ischemia occurred a few hours after CPB (with a peak at 12 postoperative). Moreover,

it was suggested that SIRS mediators have been already activated during CPB and mucosal injury and ischemia are the secondary events to activate SIRS mediators [10].

Methods to Improve Perfusion and Reduce the Incidence of Complications may be divided into pharmacological (inotropic agents, volume loading, selective intestinal decontamination, glutamine) and modification techniques to conduct CPB (maintaining high flow \pm pressure, pulsatile flow, limit administration of vasoconstrictors, minimizing gaseous and atheroemboli, temperature control, surface modification of the extracorporeal circuit, off-pump procedures). Their diversity and disparity need to be discussed in a separate review dedicated to this issue.

Conclusions

1. Despite the fact that the incidence of visceral complications following on-pump cardiac surgery does not prevail among other common complications, it is associated with high mortality rates and, therefore, requires significant expenditures for the treatment of multiple organ dysfunction syndrome.

2. Nonocclusive mesenteric ischemia is difficult to predict, to make prognosis and treat due to significant dysfunction of visceral microcirculation and inability to use reliable and precise diagnostic methods.

3. Early mesenteric angiography (CT angiography) and contrast-enhanced ultrasound scanning may be considered as promising diagnostic tools.

4. Further clinical investigation should be conducted to define the role of intra-abdominal hypertension in the diagnostic and prognostic algorithms for abdominal complications.

5. Biochemical markers of intestinal mucosal injury require careful study and analysis to assess their validity.

6. Advanced prevention of abdominal complications includes: choice of adequate techniques to conduct cardiopulmonary bypass (pulsatile flow, minimizing surface area of the extracorporeal circuit) and pharmacological methods to protect the gastrointestinal tract; however, the current work does not allow determining the proper time and place to use these preventive strategies.

REFERENCES

1. Andersson B., Andersson R., Brandt J., Høglund P., Algotsson L., Nilsson J. Gastrointestinal complications after cardiac surgery — improved risk stratification using a new scoring model. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10: 366-370.

2. Danse E.M., Kartheuser A., Paterson H.M., Laterre P.F. Color Doppler sonography of small bowel wall changes in 21 consecutive cases of acute mesenteric ischemia. *JBR-BTR* 2009; 92 (4): 202-206.

3. Filsoufi F., Rahmanian P.B., Castillo J.G., Scurlock C., Legnani P.E., Adams D.H. Predictors and outcome of gastrointestinal complications in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Surg* 2007; 246: 323-329.

4. Groesdonk H.V., Klingele M., Schlempp S., Bomberg H., Schmied W., Minko P., Schafers H.J. Risk factors for nonocclusive mesenteric ischemia after elective cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145:1603-1610.

5. Guohua D., Canhui L., Biao X., Hua J., Demin L., Haiwei W. Postoperative abdominal complications after cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2012; 7:108-116.

6. Hamada T., Yamauchi M., Tanaka M., Hashimoto Y., Nakai K., Suenaga K. Prospective evaluation of contrast-enhanced ultrasonography with advanced dynamic flow for the diagnosis of intestinal ischaemia. *The British Journal of Radiology* 2007; 80 (956): 603-608.
7. Kazui T., Yamasaki M., Abe K., Watanabe S., Kawazoe K. Non-obstructive mesenteric ischemia: a potentially lethal complication after cardiovascular surgery: report of two cases. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 18: 56-60.
8. Lubner M., Demertzis J., Lee J.Y., Appleton C.M., Bhalla S., Menias C.O. CT evaluation of shock vis-cera: a pictorial review. *Emergency Radiology* 2008; 15 (1): 1-11.
9. Mazzei M.A., Mazzei F.G., Marrelli D., Imbriaco G., Guerrini S., Vindigni C., Civitelli S., Roviello F., Grassi R., Volterrani L. Computed tomographic evaluation of mesentery: diagnostic value in acute mesenteric ischemia. *J Comput Assist Tomogr* 2012; 36 (1): 1-7.
10. Pang P.Y., Sin Y.K., Lim CH, Su J.W., Chua Y.L. Outcome and survival analysis of intestinal ischemia following cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15: 215-218.

Submitted 6.08.2014.

Ювілеї Anniversaries



ВІТАЄМО З ЮВІЛЕЄМ!

Відомий вчений у галузі анестезіології та інтенсивної терапії Людмила Василівна Новицька-Усенко 10 липня 2014 року відзначила ювілейний день народження.

Вельмишановна Людмиліо Василівно! Прийміть наші щирі вітання з днем народження та з Вашим чудовим ювілеєм! Ваш життєвий шлях — це взірць для наслідування, приклад цілеспрямованої людини, талановитого керівника, високопрофесійного, доброзичливого, відповідального, людяного, освіченого майстра своєї справи, який розв'язує найскладніші завдання в усіх сферах своєї діяльності. Ви людина, яка надихає нас. Протягом багатьох років ми, анестезіологи-реаніматологи Одеси й Одеської області, крокуємо під прапором анестезіології та інтенсивної терапії, який Ви підняли ще на початку становлення нашої спеціальності.

Дорога Людмиліо Василівно! Ви здобули репутацію одного з провідних вчених, великих організаторів освіти і науки, а також багато зробили для виховання інтелектуальної еліти країни. Особливо ми вдячні Вам за те, що саме під Вашим керівництвом чимало наших анестезіологів-реаніматологів захистили дисертації, отримавши звання кандидатів і докторів медичних наук. Для нас це велика честь! Ваш видатний внесок у розвиток вищої медичної освіти і науки є яскравим прикладом самовідданого служіння високій меті укріплення могутності та процвітання Батьківщини та медичної науки.

Свого часу Ви з відзнакою закінчили Дніпропетровський державний медичний інститут (нині медична академія) і жодного разу не пошкодували про свій вибір: коли вирішили стати лікарем, коли обрали спеціальність, у якій плідно працюєте все життя.

Люба Людмиліо Василівно! Ви створили власну наукову школу, виховали багато учнів, послідовників Ваших ідей, серед яких 5 докторів та 48 кандидатів медичних наук. Ви є автором і співавтором близько 600 наукових праць, з яких 14 монографій, 12 винаходів, 7 патентів. За Вашою редакцією та з Вашою участю побачи-

ли світ 12 підручників, навчальних посібників, словників, серед яких «Анестезіологія та реаніматологія» (1983), «Посібник для практичних занять з анестезіології та реаніматології» у двох частинах (1993, 1995), «Основи інтенсивної терапії» (2000), підручник «Анестезіологія та інтенсивна терапія» (2003).

Ваша діяльність, дорога Людмилу Василівно, тісно пов'язана з педагогічним процесом. У 1973 році Ви організували кафедру анестезіології та інтенсивної терапії в Дніпропетровському державному медичному інституті (нині академії), яку очолювали до 2008 року. Протягом 1978–1981 років Ви були проректором з наукової роботи, у 1981–1996 роках — ректором цього вищого медичного навчального закладу.

У 1990 році Вас обрано членом-кореспондентом Національної академії медичних наук та Національної академії наук України. Також протягом багатьох років Ви очолюєте спеціалізовану вчену раду Дніпропетровської медичної академії.

Шановна Людмилу Василівно! Співробітники кафедри анестезіології, інтенсивної терапії з післядипломною підготовкою Одеського національного медичного університету разом з редколегією журналу «Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія» і всіма анестезіологами Одещини щиро вітають Вас, корифея та засновника вітчизняної анестезіології та інтенсивної терапії, з ювілеєм, зичать міцного здоров'я, енергії та творчих успіхів!

Бажаємо, щоб кожний новий день був добрим і щасливим, додавав Вам наснаги і створював нові можливості для творчих і професійних перемог. Нехай улюблена справа приносить задоволення і радість, дарує повагу оточуючих людей, відкривається новими цікавими гранями і надихає на успіхи! Від усього серця бажаємо Вам, Людмилу Василівно, міцного здоров'я, щастя, невичерпного оптимізму, впевненості у завтрашньому дні, миру і благополуччя! Вітаємо!

О. О. ТАРАБРІН,
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри анестезіології,
інтенсивної терапії з післядипломною підготовкою
Одеського національного медичного університету

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

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

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

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

4. У журналі друкуються матеріали за такими рубриками:

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

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

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

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

8. Текст друкується через півтора інтервала на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Times New Roman (Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

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

10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- 1) індекс УДК;
- 2) ініціали та прізвище автора (авторів);
- 3) назва статті;
- 4) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- 5) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- 6) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- 7) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;
- 8) формулювання мети статті (постановка завдання);
- 9) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- 10) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- 11) література;
- 12) два резюме — російською мовою обсягом 600–800 друкованих знаків (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1200–1800 друкованих знаків (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

13. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

14. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

15. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, в оглядах — до 30. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

16. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижченаведеними схемами.

Для статей:

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

Для матеріалів конференцій:

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

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

Для монографій та інших книжок:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

21. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

22. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

23. Коректури авторам не висилаються, проте якщо це не порушує графіка виходу журналу, можливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

24. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

25. Статті для публікації направляти за адресою: Щербакову С. С., вул. Софіївська, 9, кв. 3, м. Одеса, 65082.

26. Контактний телефон 0972534256.
27. E-mail: aicjournal@gmail.com
28. Сайт www.anesthesiology.od.ua

Редакційна колегія

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “CLINICAL ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE” JOURNAL

1. “Clinical Anesthesiology and Intensive Care” Journal publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 10 pages, reviews — up to 15 pages, original and other types of articles — up to 10 pages, short reports — up to 2–3 pages are submitted.

3. Articles which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

- 1) Original research
- 2) Actual problems of anesthesiology and intensive care
- 3) Cases from practice
- 4) Experimental anesthesiology
- 5) Reviews
- 6) Materials of congresses
- 7) Problems of medical education, training and retraining
- 8) Anniversaries

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for «Clinical anesthesiology and intensive care» journal, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources.

6. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Times New Roman (Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.

7. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

8. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;

- h) formulation of the aim of the article (raising a task);
- i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;
- j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- k) references;
- l) two abstracts — in Russian up to 600–800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1200–1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

9. The abstract in English (all abstracts) should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

10. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

11. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

12. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

13. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 10 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

14. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU GOST 7.1:2006. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

For articles:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

For materials of conferences:

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

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

For monographs and other books:

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

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with translation into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to (DSTU GOST of 7.1:2006 does not provide it). Also one should not use the signs of division: // and —, which are provided by DSTU GOST of 7.1:2006. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

15. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582–97 and GOST 7.12–93.

For those who have no access to the complete DSTU text, there are examples of bibliographic records registration on the site of the Odessa Medical University. Access by link: <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

16. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

17. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format). Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

18. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

19. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

20. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

21. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only type-setting and factual mistakes can be corrected.

22. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

23. The articles for the publication are sent to the address: Shcherbakov S. S. Sofievskaya street 9, 3, Odessa, 65082.

24. Contact number: 0972534256

25. E-mail: aicjournal@gmail.com

26. Website www.anesthesiology.od.ua

Editorial Board



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. Schifman – 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)

