

ISSN 2411-9164

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

SCIENTIFIC JOURNAL

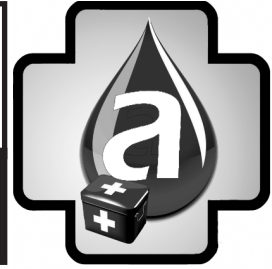
**Clinical Anesthesiology  
& Intensive Care**



**№ 2 (10)**  
**2017**



*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** Д. С. Сажин

### **Редакційна колегія**

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

### **Редакційна рада**

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



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



Науковий журнал  
Виходить двічі на рік

**№ 2 (10) 2017**

## Зміст Contents

### Оригінальні дослідження Original Researches

The Hemodialysis Induced Blood Glutamate Reduction in  
Chronic Renal Failure: Potential Implementation  
for Neuroprotection

*Michael Dubilet, Ruslan Kuts, Matthew Boyko,  
Dmitry Natanel, Dmitry Frank, Alexander Zlotnik*

Гемодиализ-индуцированное снижение уровня глутамата в крови  
при хронической почечной недостаточности:  
потенциальная реализация нейропротекции

*Михаил Дубилет, Руслан Куц, Мэтью Бойко,*

*Дмитрий Натанель, Дмитрий Франк, Александр Злотник* ..... 5

New Therapeutic Strategies in Treatment of  
Postoperative Nausea and Vomiting

*Evgeni Brotfain, Ruslan Kuts, Moti Klein, Leonid Koifman,  
Dmitry Frank, Dmitry Natanel, Alexander Zlotnik*

Новые терапевтические стратегии  
в лечении послеоперационной тошноты и рвоты

*Евгений Бротфейн, Руслан Куц, Моти Клейн, Леонид Койфман,*

*Дмитрий Франк, Дмитрий Натанель, Александр Злотник* ..... 19



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2017

© Одеський національний медичний  
університет, 2017

Assessment of Spread and Distribution Pattern of Contrast Dye Injected under Ultrasound Guidance in the Transverse Abdominal Plane. A Cadaveric Study

*I. I. Chesov*

Оценка распространения и распределения контрастного красителя, вводимого под ультразвуковым контролем в поперечную абдоминальную плоскость. Анатомическое исследование

*И. И. Кесов* ..... 27

Діагностика та лікування сепсису у вагітних і породілей:

дискусійні питання настанови “Surviving Sepsis Campaign

International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016”

*Я. М. Підгірний*

The Diagnostics of Sepsis in Pregnant Women and During Postpartum Period: the Controversial Questions of Surviving Sepsis Campaign

(International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock), Updated In 2016

*Ya. M. Pidhirnyy* ..... 35

Антикоагулянтно-протизапальна терапія у хворих на гострий панкреатит

*Б. Я. Підгірний*

Anticoagulant-Anti-Inflammatory Therapy in Patients with Acute Pancreatitis

*B. Ya. Pidgirnyy* ..... 48

Запобігання венозному тромбоемболізму у хірургічних хворих з ожирінням

*С. І. Воротишцев, О. О. Тарабрін*

Venous Thromboembolism Prevention in Surgical Patients with Obesity

*S. I. Vorotyntsev, O. O. Tarabrin* ..... 56

Профілактика тромботичних ускладнень у пацієнтів з низькою фракцією викиду лівого шлуночка під контролем низькочастотної п'єзовіскозиметрії

*І. М. Кузьмич, О. О. Тарабрін, С. С. Щербаков,*

*Б. М. Тодуров, М. Г. Мельник*

Prevention of Thrombotic Complications in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction under the Control of Low-Frequency Viscometry

*I. M. Kuzmich, O. O. Tarabrin, S. S. Scherbakov, B. M. Todurov, M. G. Melnyk* ..... 67

Порівняльна оцінка розвитку післяопераційної нудоти та блювання

при тотальній внутрішньовенній анестезії та інгаляційній анестезії

севофлюраном під час анестезіологічного забезпечення гіпертермічної хіміоперфузії

*О. О. Тарабрін, О. І. Ткаченко, А. Л. Бобир, В. Є. Максимовський,*

*О. О. Дузенко, Ю. О. Потапчук, Д. С. Сажин*

Comparative Evaluation of the Development of Postoperative Nausea and Vomiting in Total Intravenous Anesthesia and Inhalation Anesthesia with Sevoflurane During Anesthesia of Hyperthermic Chemo-Perfusion

*О. О. Tarabrin, O. I. Tkachenko, A. L. Bobyr,*

*V. Ye. Maksimovsky, O. O. Dusenko, Yu. O. Potapchuk, D. S. Sazhyn* ..... 75

Ефективність нейропротекції при експериментальній ішемії головного мозку <i>С. О. Дудукіна, Л. В. Усенко, Ю. Ю. Кобеляцький</i>	
The Effectiveness of Neuroprotection under Experimental Cerebral Ischemia <i>S. O. Dudukina, L. V. Usenko, Yu. Yu. Kobelyatskyu</i>	80

Intense postoperative pain — risk factors and prevention: prospective, cohort study <i>Natalia Belii</i>	
Интенсивная послеоперационная боль — факторы риска и профилактика: перспективное, когортное исследование <i>Наталья Белый</i>	86

### Клінічний випадок Case Reports

Monitoring of Pain in Hematological Patients <i>O. K. Levchenko, M. V. Spirin, G. M. Galstian, V. G. Savchenko, E. D. Choumachenko</i>	
Мониторинг боли у гематологических пациентов <i>О. К. Левченко, М. В. Спирип, Г. М. Галстяп, В. Г. Савченко, Е. Д. Чумаченко</i>	99

### Огляди Reviews

Blood Got to Rid The Brain of Excess Glutamate: a Novel Approach to the Treatment of Human Stroke and of Other Neurological Disorders <i>R. Kutz, M. Boyko, J. Grinshpun, V. Zvenigorodsky, A. Frenkel, E. Brotfain, I. Melamed, D. Frank, M. Dubilet, D. Netanel, V. Zeldetz, A. Zlotnik, V. I. Teichberg</i>	
Глутамат-оксалоацетат трансминаза крови для снижения избыточного глутамата мозга: новый подход к лечению инсульта и других неврологических расстройств <i>Р. Куц, М. Бойко, Д. Гриншпун, В. Звенигородский, А. Френкель, Е. Бротфайп, И. Меламед, Д. Франк, М. Дубилет, Д. Нетанель, В. Зельдец, А. Злотник, В. Тейхберг</i>	108

### Ювілеї Anniversaries

Анатолій Степанович Владика. До 80-річчя від дня народження <i>Anatoliy Stepanovych Vladyka.</i>	
To 80th Anniversary	115

**Авторам  
To authors**

Правила підготовки статей до журналу  
«Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія»..... 118

The Manual of the Article Style  
for “Clinical Anesthesiology and Intensive Care” Journal ..... 121

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

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

*Друкується за рішенням Вченої ради  
Одеського національного медичного університету.  
Протокол № 4 від 21.11.2017 р.*

*Printed by the decision of Academic Council of  
the Odessa National Medical University.  
Protocol № 4 of 21.11.2017*

Klinična anesteziologija ta intensivna terapija. Clinical Anes-  
thesiology and Intensive Care [Text] : science journal / founders the  
Odessa National Medical University, Public Organization “The  
Odessa Scientific and Practical Society of Hemostasiology, Anesthe-  
siology and Intensive Care”. – 2012; Odessa : ONMedU, 2017.

2017 N 2 (10). – 200 copies.

ISSN 2411-9164

<b>Журнал «Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія» Clinical Anesthesiology and Intensive Care» № 2 (10) 2017 р. ISSN 2411-9164. Передплатний індекс 86806.</b>	
<i>Адреса редакції</i> 65082, Україна, Одеса, Валіховський пров., 2  <i>Телефон</i> (097) 253-42-56  <i>E-mail</i> aicjournal@gmail.com  <i>Web-сайт</i> aicjournal.com.ua	<i>Редактор випуску</i> В. М. Попов <i>Літературні редактори і коректори</i> А. А. Гречанова, І. К. Каневський, Р. В. Мерешко, О. В. Сидоренко, О. В. Титова, К. М. Цвігун <i>Художній редактор</i> А. В. Попов <i>Комп'ютерний дизайн, оригінал-макет</i> В. М. Попов, А. В. Попов <i>Поліграфічні роботи</i> М. Р. Мерешко, Л. В. Титова
Журнал зареєстровано Державною реєстраційною службою України. Свідоцтво про реєстрацію КВ № 19036-7916Р. Підписано до друку 15.11.2017. Формат 70x100/16. Папір офсетний. Обл.-вид. арк. 13,0. Тираж 200. Зам. 2015. Видано і надруковано Одеським національним медичним університетом. 65082, Одеса, Валіховський пров., 2. Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001	

UDC 616.61-036.12

**Michael Dubilet MD<sup>1#</sup>, Ruslan Kuts MD<sup>1#</sup>, Matthew Boyko, PhD<sup>1</sup>,  
Dmitry Natanel MD<sup>1</sup>, Dmitry Frank MD<sup>1</sup>, Alexander Zlotnik, MD, PhD<sup>1</sup>**

**THE HEMODIALYSIS  
INDUCED BLOOD GLUTAMATE REDUCTION IN  
CHRONIC RENAL FAILURE: POTENTIAL  
IMPLEMENTATION FOR NEUROPROTECTION**

*<sup>1</sup> Dept of Anesthesiology and Critical Care, Soroka Medical Center and  
Ben Gurion University of the Negev, Faculty of Health Sciences, Beer-Sheva, Israel;*

*# Equal contribution*

**УДК 616.61-036.12**

**Михаил Дубилет, Руслан Куц, Мэтью Бойко, Дмитрий Натанель, Дмитрий Франк, Александр Злотник**

**ГЕМОДИАЛИЗ-ИНДУЦИРОВАННОЕ СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ ГЛУТАМАТА В КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ**

**Цель.** Целью работы является исследование возможности гемодиализа (HD) быть эффективным в снижении уровня глутамата в крови. Кроме того, изучали влияние HD на уровни глутамата оксалоацетатной трансминазы (GOT) и глутаматпируват-трансминазы (GPT) в крови и описывали скорость и структуру клиренса глутамата в крови во время HD.

**Материал и методы.** Образцы крови были взяты у 45 пациентов с хроническим заболеванием почек V стадии сразу после начала HD с почасовым контролем в течение 5 ч. Образцы были отправлены для определения уровней глутамата, глюкозы, GOT, GPT, гемоглобина, гематокрита, мочевины и креатинина. Образец крови от 25 здоровых добровольцев без хронической почечной недостаточности использовался в качестве контроля для определения исходных уровней глутамата в крови, GOT и GPT.

**Результаты.** Содержание глутамата и GPT у пациентов с HD было выше на исходном уровне по сравнению со здоровым контролем ( $p < 0,001$ ). В первые 3 ч после HD наблюдалось снижение содержания глутамата в крови по сравнению с исходными уровнями ( $p < 0,00001$ ). На 4-й час наблюдалось увеличение уровня глутамата в крови по сравнению с 3-м часом ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** HD может быть многообещающим методом снижения уровня глутамата в крови.

**Ключевые слова:** травма головного мозга; глутамат; глутаматная оксалоацетатная трансминаза (GOT); глутаматпируват-трансминаза (GPT); гемодиализ.

UDC 616. 61-036.12

Michael Dubilet, Ruslan Kuts, Matthew Boyko, Dmitry Natanel, Dmitry Frank, Alexander Zlotnik

### THE HEMODIALYSIS INDUCED BLOOD GLUTAMATE REDUCTION IN CHRONIC RENAL FAILURE: POTENTIAL IMPLEMENTATION FOR NEUROPROTECTION

**Purpose.** The purpose of the present study is to investigate whether hemodialysis (HD) may be effective in lowering blood glutamate levels. Additionally, we examined the effect of HD on glutamate oxaloacetate transaminase (GOT) and glutamate pyruvate transaminase (GPT) levels in the blood and describe the rate and pattern of blood glutamate clearance during HD.

**Material and methods.** Blood samples were taken from 45 patients with stage V chronic kidney disease immediately after initiation of HD, and hourly for a total of 5 blood samples. Samples were sent for determination of glutamate, glucose, GOT, GPT, hemoglobin, hematocrit, urea and creatinine levels. A blood sample from 25 healthy volunteers without chronic renal failure was used as a control for the determination of baseline blood levels of glutamate, GOT and GPT.

**Results.** Glutamate levels and GPT levels in patients on HD were higher at baseline compared with healthy controls ( $p < 0.001$ ). In the first 3 hours after HD, there was a decrease in blood glutamate levels compared with baseline levels ( $p < 0.00001$ ). At the 4th hour, there was an increase in blood glutamate levels compared with the 3rd hour ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** HD may be a promising method of reducing blood glutamate levels.

**Key words:** brain injury; glutamate; glutamate oxaloacetate transaminase (GOT); glutamate pyruvate transaminase (GPT); hemodialysis.

### Introduction

Excitatory amino acids such as glutamate are released in high concentrations after head trauma and cerebral ischemia [1–4]. Previous studies in humans [5–7] and animals [4] have demonstrated that L-glutamate (glutamate) plays a crucial role in causing nerve damage after brain injury. It was shown that glutamate is toxic to nerve cells when released in large quantities [4]. Animal models demonstrated that glutamate receptor antagonists or substances that inhibit the release of glutamate can prevent or limit the neurological impairment processes. Those findings suggest that the neurological damage is associated with glutamate-induced excitotoxicity, and that the hyperactivity caused by the glutamate receptors is due to high and abnormal concentrations of glutamate [8–12].

There are glutamate transporters on the anteluminal side of endothelial cells in the brain capillaries [13; 14]. These transporters provide another route of glutamate removal from the brain [13; 15–17]. Gottlieb et al. demonstrated the very rapid appearance of radiolabeled glutamate in the blood after it was injected into rats' brain ventricular system [18]. In addition, they showed that the rate of glutamate flow from the brain to blood can be increased by creating a greater concentration gradient between the brain and blood fluids. Thus, an increased flow of glutamate from the brain to the blood can be achieved by reducing the level of glutamate in the plasma, thereby increasing the concentrations gradient of glutamate between the brain's extracellular fluids (ECF) and the blood [19–21]. Scavenging blood glutamate, by metabolizing glutamate into its inactive metabolite 2-Ketoglutarate, is possible by utilizing blood resident enzymes glutamate oxaloacetate transaminase (GOT) and glutamate pyruvate transaminase (GPT). Administration of their corresponding co-substrates, oxaloacetate and pyruvate, respectively, has been shown to increase the flow of glutamate from ECF into the blood. This leads to decreased gluta-



mate levels in the brain, promoting neuroprotection [18–21]. Conversely, intravenous injection of glutamate into the blood decreases the driving force of glutamate out of the brain, and results in a worse neurological outcome [14; 19; 21; 22].

Hemodialysis (HD) may provide a method for decreasing blood glutamate levels after brain injury. In contrast to medicinal treatments with side effects and risks of toxicity, HD is a well-established and a widely-used method of filtering various substances from the blood. The purpose of the present study is to investigate whether HD may be effective in lowering blood glutamate levels, which may serve as a potential tool for improving neurological function after brain injury. Additionally, we examined the effect of HD on GOT and GPT levels in the blood.

The goals of this study were to compare blood glutamate, GOT and GPT levels in patients on HD compared with healthy controls, and to determine the effect of HD on blood glutamate, GOT, GPT and glucose levels in patient with chronic renal failure. Lastly, we describe the rate and pattern of blood glutamate clearance during HD.

### **Materials and methods**

This experiment was conducted according to the recommendations set by the Helsinki Committee, and was approved by the Ethics Committee of Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel. Each subject signed an informed consent participation in the study.

#### *Population*

The control group included 25 healthy volunteers without chronic renal failure (CRF) aged 44 to 72 years. The HD group contained 45 patients with stage V chronic kidney disease on HD aged 22 to 88 years. The exclusion criteria included patient refusal or inability to obtain informed consent, severe anemia ( $Hb < 7$  g/dl), and age  $< 18$ .

#### *Study protocol*

The following data was collected from medical records of HD patients: age, gender, time of dialysis treatment, type of HD fluid, type of dialyser, length of HD session, ultrafiltration rate, and the amount of ultrafiltrate removed during HD. Two types of dialysers were used in this study: Medium flux diameter filter (F8 HPS Fresenius Medical Care, flow of dialysate 500 ml/min) and High flux diameter filter ((FX80 Fresenius Helixone, HPS Fresenius Medical Care, flow of dialysate 800 ml/min). No reuse technique was performed in this study. Blood flow rate ranged between 250 and 300 ml/min. Blood samples were collected from the outflow branch using a stop-cock present on the tubing of the HD machine. Both arterio-venous fistula or tunneled dialysis catheters were used as indicated. Baseline blood samples were obtained immediately after initiation of HD. The last blood sample was obtained immediately prior to disconnection from the dialysis machine. Those blood samples were sent for determination of glutamate, glucose, GOT, GPT, Hb, Ht, urea, and creatinine levels. Blood samples for the determination of blood glutamate levels were collected additionally every hour throughout the entire experiment. The length of the dialysis was typically 4 hours; therefore 5 blood samples in total were obtained in the HD group. In the control group we collected only one blood sample for the determination of baseline blood levels of glutamate, GOT and GPT.

#### *Blood sample analysis*

Whole blood (200  $\mu$ l aliquot) was deproteinized by adding an equal volume of ice-cold 1M perchloric acid (PCA) and then centrifuging at 10000 $\times$ g for 10 min at 4°C. The

pellet was discarded and supernatant collected, adjusted to pH 7.2 with 2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and, if needed, stored at — 80°C for later analysis. Glutamate concentration was measured using the fluorometric method of Graham and Aprison [23]. A 20 µl aliquot from the PCA supernatant was added to 480 µl of a 0.3 M glycine, 0.25 M hydrazine hydrate buffer adjusted to pH 8.6 with 1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and containing 15 U of glutamate dehydrogenase in 0.2 mM NAD. After incubation for 30–45 min at room temperature, the fluorescence was measured at 460 nm with excitation at 350 nm. A glutamate standard curve was established with concentrations ranging from 0–6 µM. All determinations were done at least in duplicates.

GOT and GPT levels were determined in the biochemical laboratory of Soroka Medical Center via a fluorescent method (Olympus AU 2700). GOT and GPT levels were determined based on the conversion of glutamate into alanine and aspartate in the presence of GOT and GPT respectively.

Urea, creatinine and glucose levels were determined in the biochemical laboratory of Soroka Medical Center via a fluorescent method (Olympus AU 2700).

### *Statistical analysis*

We hypothesized that the glutamate concentrations in the blood samples would differ for HD patients compared with the control group. Accordingly, this comparison was made with a t-test for independent values. The comparison between baseline and different time points for glutamate in HD patients was made with a general linear model. The comparison between baseline and end-points for GOT, GPT, hematocrit, urea, and glucose was made with a paired sample t-test. The effect of filter pores diameter and blood inflow on glutamate filtration was measured using Mauchly's test of specificity. The minimal level of significance accepted was  $p < 0.05$ . Differences were considered as strongly significant when  $p < 0.01$ . Data are presented as average  $\pm$ SD or CI.

### **Results**

The total number of participants, age, and gender distribution, as well as baseline levels of blood glutamate, GOP, and GPT in both study groups are presented in table 1. There were 45 patients in the HD group (19 women and 26 men) and 25 patients in the control group (9 women and 16 men). The average age in the control group was (57.79 $\pm$ 3.43) years and (63.93 $\pm$ 6.16) years in the HD group.

Baseline blood glutamate levels were found to be significantly higher in the HD patients compared with the control group ((392.87 $\pm$ 34.80) µM/L vs. (178.49 $\pm$ 41.21) µM/L respectively,  $p < 0.001$ ).

Subsequent measurements during the HD session demonstrated a significant decrease in blood glutamate levels compared to baseline levels at all the time points (fig. 1). By the fourth hour of HD, glutamate levels were significantly lower compared with baseline levels ( $p < 0.0001$ ). However, a statistically-significant increase in glutamate levels toward baseline was observed during the fourth hour of HD compared with the third hour ( $p < 0.005$ ).

Within the subgroups, the size of the filter pores and the rate of blood flow did not seem to significantly affect blood glutamate levels ( $p > 0.05$ ). No statistically-significant differences in blood glutamate levels were observed between men and women, although women demonstrated non-significantly higher blood glutamate levels compared to men at all time points.

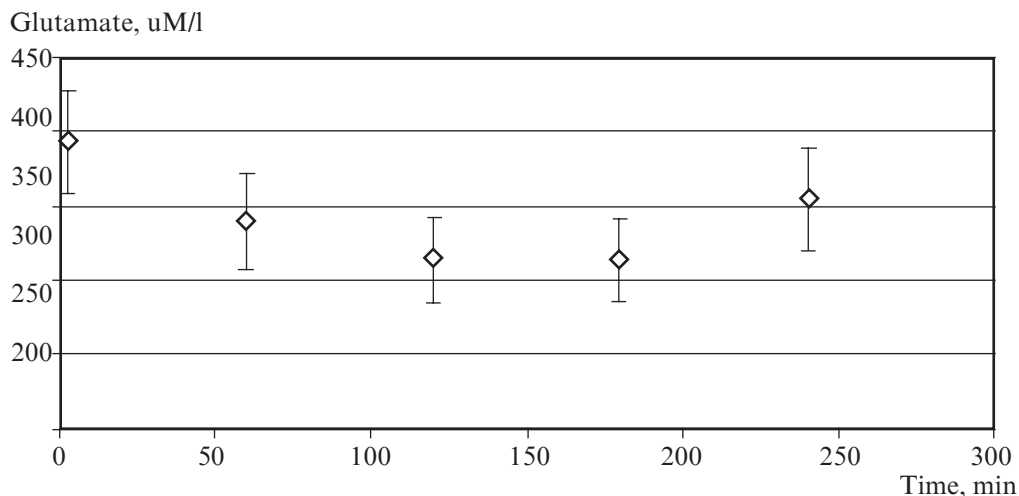
General Characterizations of HD Patients and Control

Value	HD Group (95% CI)	Control (95% CI)	Pv of Unpaired t-test
n	45	25	—
Number of females	19	9	—
Age	63.93±6.16	57.79±3.43	0.0725
Glutamate	392.8700±34.7962	178.49±41.21	<0.001
GPT	12.57±3.40	26.65±4.56	<0.001
GOT	20.05±3.15	23.99±2.55	0.085

*Note.* Total number of participants, age, gender distribution, and baseline levels of blood glutamate, GOP, and GPT in HD and control groups. Data is presented as mean ± standard deviation. Glutamate levels and GPT levels in patients on HD were significantly higher at baseline compared with healthy controls ( $p<0.001$ ). GOT levels were non-significantly higher in patients on HD compared with healthy controls ( $p=0.085$ ).

GPT levels in HD patients were significantly lower compared with the control group ((12.57±3.40) IU/L vs. (26.65±4.56) IU/L respectively,  $p<0.001$ ). Similarly, HD patients had slightly lower levels of GOT compared with the control group, though this difference was not significant (20.05 IU/L vs. 23.99 IU/L respectively,  $p>0.05$ ).

Table 2 presents the levels of blood glutamate, GOT, GPT, hematocrit, urea, creatinine, and glucose before and after HD. GOT levels were found to be significantly higher after HD ((20.05±10.20) IU/L pre-HD vs. (24.5±11.5) IU/L post-HD,  $p<0.0001$ ). Similarly, GPT levels increased during HD (12.5±11.0 pre-HD vs. 15.1±12.6 post-HD,  $p<0.0001$ ).



*Fig. 1.* Blood glutamate level during dialysis. Presented as average ± 95% CI

*Note.* Blood glutamate level during HD. Data is presented as mean ± 95% CI. In the first 3 hours after HD, there was a statistically-significant decrease in blood glutamate levels compared with baseline levels (\* —  $p<0.00001$ ). At the 4th hour, there was a statistically-significant increase in blood glutamate levels compared with the 3rd hour (# —  $p<0.05$ ).

*Table 2*  
**Levels of various factors before and after HD. Presented as average  $\pm$  S.D**

Parameter	Pre-dialysis	Post-dialysis
Blood glutamate level	392.9 $\pm$ 115.8	354.5 $\pm$ 93.8
GOT	20.05 $\pm$ 10.2	24.0 $\pm$ 11.5
GPT	12.5 $\pm$ 11.0	15.1 $\pm$ 12.6
Ht	37.8 $\pm$ 7.2	40.16 $\pm$ 4.50
Urea	133 $\pm$ 36	46 $\pm$ 23
Cr	6.96 $\pm$ 3.2	3.1 $\pm$ 1.9
Glucose	118 $\pm$ 67	173 $\pm$ 58

*Note.* Blood levels of glutamate, GOT, GPT, Ht, urea, creatinine, and glucose before and after HD. Data is presented as mean  $\pm$  S.D. GOT levels were higher after HD ( $p < 0.0001$ ), as were GPT levels ( $p < 0.0001$ ). Hct increased during HD ( $p < 0.05$ ), as did glucose levels ( $p < 0.0001$ ). Urea levels and creatinine levels both decreased during HD ( $p < 0.00001$ ).

stroke. These experiments were aborted before their completion because of undesirable adverse events and even deaths that resulted from the drugs tested [9]. Therefore, to reduce glutamate neurotoxicity, it was suggested that we can regulate the levels of glutamate in the CSF and ECF by utilization of familiar mechanisms of glutamate transport from the brain to blood. In our lab, we previously examined various mechanisms to lower glutamate levels including by activation of beta 2 — adrenergic receptors and different kinds of hormones [21; 24–26].

The main purpose of this study was to examine whether HD can be used to filter the blood from glutamate, thereby reducing blood glutamate levels. It is known that many patients with chronic renal failure have an abnormal profile of blood amino acids [27]. In previous studies, pre-dialysis plasma amino acid levels in patients with end-stage kidney disease were significantly different compared with a healthy control group. Specifically, most of the essential amino acid levels were significantly reduced, while some of the non-essential amino acid levels were significantly elevated [27–29]. Patients with end-stage renal disease on HD were found to have elevated glutamate concentrations in the blood compared to a healthy control group [30].

Other studies have examined the effect of dialysis on blood amino acid levels in relation to dialysate outflow. It was demonstrated that peritoneal dialysis resulted in a loss of 1.5 to 4.6 grams of amino acids in 24 hours [31; 32], whereas HD can lead to a loss of up to 8 grams of amino acids [33]. This loss is mostly compensated for by one's diet. In another study that examined the loss of amino acids following HD with biocompatible membranes, a significant decrease in the total and essential amino acids was found in the plasma [34].

HD was also shown to result in an increase in protein catabolism [35]. It was found that the abnormal plasma amino acids profile in patients with end-stage renal disease was

As expected, hematocrit levels increased during HD (37.8 $\pm$ 7.2 pre-HD vs. 40.16 $\pm$ 4.5 post-HD,  $p < 0.05$ ). Urea levels decreased during HD ((133 $\pm$ 36) mg/dL pre-HD vs. (46 $\pm$ 23) mg/dL post-HD,  $p < 0.0001$ ), as did creatinine levels ((6.96 $\pm$ 3.20) mg/dL vs. (3.1 $\pm$ 1.9) mg/dL,  $p < 0.0001$ ). Glucose levels increased during HD ((118 $\pm$ 67) mg/dL vs. (173 $\pm$ 58) mg/dL,  $p < 0.0001$ ).

### Discussion

It is well-known that excitatory amino acids such as glutamate activate calcium channels, causing an increased entry of calcium into the cell. This leads to a cascade that results in the activation of cellular proteolysis enzymes and damage to the cell membranes, leading to cell necrosis and apoptosis [14].

Human clinical trials examined the efficiency of several inhibitors of glutamate release and glutamate receptors antagonists, especially in the context of treating

further exacerbated following HD for most of the individual amino acids, and that dialysate amino acids losses are modulated by membrane characteristics and reuse [28]. These experiments however included only a small sample size, did not focus on glutamate, and did not examine the relative changes in concentration of amino acids during the dialysis process (they studied only pre and post-HD).

In this study we examined changes in glutamate levels during HD. We demonstrated that blood glutamate concentrations are higher in patients on HD compared with healthy controls. Glutamate levels were shown to decrease during the first hour of HD, stayed stable during the second and the third hour of HD, and appeared to rise slightly during the fourth hour. The size of the filter pores, blood flow rate, and gender did not seem to influence glutamate clearance.

As suggested by the blood glutamate level curve, the rate of change in glutamate levels during HD is not constant. The most prominent change in glutamate levels appears to occur during the first hour of HD. A concomitant measurement of urea levels demonstrates a stable decrease in urea levels during dialysis [36; 37], which emphasizes the unusual changes in glutamate levels. Since we used a constant flow of dialysate without recirculation, every point of time that the fluid entered the dialyser without glutamate, the possibility of over-saturating the dialysate was unlikely.

Furthermore, as the increase in glutamate levels appeared before discontinuation of HD, it would be incorrect to assume that a rebound of glutamate from body tissues could account for this phenomenon. One plausible explanation is that removal of urea from the plasma by HD exceeds its removal from the tissues. This delay in the removal of urea from the tissue creates an osmotic gradient between the cells and the plasma, which in turn leads to the development of the osmotic disequilibrium. Glutamate is a known organic osmolyte that plays an important role in osmotic adaptation [38; 39]. It is reasonable therefore to postulate that neurons secrete glutamate to the CSF and subsequently to the plasma in response to the hypoosmotic stress during HD. The late increase in glutamate levels may be a defense mechanism to counteract this disequilibrium syndrome. Thus, it would be expected that in chronic HD patients, the increase in blood glutamate levels would be more dramatic than that observed in new HD patients.

It should be stressed that if it is shown that the late increase in blood glutamate levels observed during the fourth hour of HD is unique to chronic HD patients, but does not occur in nonuremic patients, then the potential use of HD in decreasing brain glutamate levels after brain injury would be even more appealing. To evaluate this hypothesis, further examination of the glutamate clearance pattern in nonuremic patients during a conventional dialysis session, or of continuous therapy such as hemofiltration or hemodiafiltration, should be made.

Our data demonstrates that patients on HD had significantly lower levels of GPT activity, and a trend of lower levels of GOT activity, compared with controls. The activity of those enzymes increased significantly following HD. Previous studies showed that uremic patients have low levels of GOT and GPT activity [40], and that HD was associated with a significant increase of GOT and GPT activity [41]. The decreased activity of GOT and GPT in uremic patients, as well as their increased activity following HD, can be explained by a possible inhibition of transaminase activity by one or more of the accumulated molecules in the plasma. If this explanation is correct, then the increasing GOT and GPT activity observed in our study can be ascribed to the clearance of these potential inhibitory molecules during HD. Since GOT and GPT play a crucial role converting glutamate to the inactive metabolite 2-ketoglutarate [18], their

enhanced activity during HD may explain in part the observed decrease in blood glutamate levels.

A significant increase in glucose levels during HD was found in our study. This is likely because we used dextrose-containing dialysis fluids.

We observed no gender differences with regards to blood glutamate levels. In our previous clinical trials, in healthy volunteers, we demonstrated that blood glutamate levels are inversely correlated to estrogen and progesterone levels. It was shown that during the menstrual cycle in women, the increase in estrogen and progesterone levels was accompanied by a corresponding decrease in blood glutamate levels [42]. Similarly, other studies demonstrated that men have significantly higher blood glutamate levels compared with women [43], which may explain why women generally tend to have a better prognosis than men after traumatic brain injury and stroke. In this study, however, most of the women were post-menopausal. This fact likely accounts for lack of gender differences observed in our study.

Due to ethical considerations, we measured glutamate levels in the blood and not in the CSF. However, previous studies with magnetic resonance spectroscopy confirmed that the increase in glutamate levels in the brain parenchyma after middle cerebral artery occlusion (MCAO) is inhibited after oxaloacetate-mediated GOT activation [5–7]. Teichberg and colleagues used microdialysis probes in rats to demonstrate that the artificial decrease in blood glutamate following the administration of blood glutamate scavengers results in a decreased concentration in glutamate levels in brain ECF in rats [14]. Castillo and colleagues further showed that lower blood glutamate levels and higher levels of GOT were associated with a better neurological outcome in patients after ischemic stroke [5–7]. Thus, it is reasonable to suggest that glutamate reduction by dialysis, as seen in our study, may be a promising method of reducing glutamate levels in the CSF and improve the neurological outcome after brain insults in humans.

Due to technical difficulties, glutamate levels were not measured in the dialysate. Therefore we were not able to calculate glutamate clearance accurately, which was only estimated by glutamate blood levels. Another important limitation of this study is that we examined only patients with end stage kidney disease. In order to assess the effect of dialysis on patients with brain injury, further study is required with non-uremic patients.

Previous studies done by our group and others have shown that pharmacologically reducing blood glutamate levels with glutamate scavengers (such as oxaloacetate and pyruvate), limits glutamate neurotoxicity and provides better neurological outcomes following various brain insults, particularly traumatic brain injury [14; 19–21; 44–53]. Unfortunately, despite the fact that these treatments have been shown to be effective in animal models of stroke, traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage, their use in humans is limited by FDA restrictions. Most of these studies, based on rat models of traumatic brain injury, have shown blood glutamate reduction to be most effective when applied within the first 120 min post injury [19; 20]. This study, introduces a proof of concept regarding the use of non-pharmacologic measures such as hemodialysis and possibly other modes of renal replacement therapy such as hemofiltration in order to decrease blood and brain glutamate levels without pharmacological intervention. Thus, acute HD treatment for severe head trauma, initiated in the initial hours post injury, may improve neurological outcomes by limiting secondary brain damage in the first hours post injury, acting by the mechanisms described above.

In summary, we demonstrated the pattern and rate of glutamate clearance during HD. Glutamate levels were shown to decrease during the first hour of HD, and slightly in-

crease during the fourth hour of HD. A concomitant increased of GOT and GPT activity was shown during HD. HD may be a promising method of reducing blood glutamate levels (and subsequently brain glutamate levels) after traumatic brain injury. Although dialysis is known to induce hypotension [54–56], which may limit its use in hemodynamically unstable patients, our results suggest that other dialysis methods which have less effect on blood pressure (such as low-efficiency dialysis) may be equally effective in reducing blood glutamate levels. Further studies are required to assess the efficacy of these techniques on reducing blood glutamate levels.

### Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge Valeria Frishman, lab assistant at the Department of Clinical Biochemistry, Soroka Medical Center, Ben-Gurion University of the Negev, for her outstanding help with the biochemical analysis. In addition, we would like to thank the staff at the Critical Care Unit, Soroka Medical Center.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Neuroexcitatory* amino acids and their relation to infarct size and neurological deficit in ischemic stroke / J. Castillo, A. Davalos, J. Naveiro [et al.] // *Stroke*. – 1996. – № 27. – P. 1060–1065.
2. *Progression* of ischaemic stroke and excitotoxic aminoacids / J. Castillo, A. Davalos, M. Noya // *Lancet*. – 1997. – № 349. – P. 79–83.
3. *Neurobiology* of hypoxic-ischemic injury in the developing brain / M. V. Johnston, W. H. Trescher, A. Ishida [et al.] // *Pediatr Res*. – 2001. – № 49. – P. 735–741.
4. *Glutamate* release and cerebral blood flow after severe human head injury / A. Zauner, R. Bullock, A. J. Kuta [et al.] // *Acta Neurochir Suppl*. – 1996. – № 667. – P. 40–44.
5. *High* blood glutamate oxaloacetate transaminase levels are associated with good functional outcome in acute ischemic stroke / F. Campos, T. Sobrino, P. Ramos-Cabrer [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2011. – Vol. 31 (6). – P. 1387–1393.
6. *Neuroprotection* by glutamate oxaloacetate transaminase in ischemic stroke: an experimental study / F. Campos, T. Sobrino, P. Ramos-Cabrer [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2011. – № 31 (6). – P. 1378–1386.
7. *Blood* levels of glutamate oxaloacetate transaminase are stronger associated with good outcome in acute ischemic stroke than glutamate pyruvate transaminase / F. Campos, M. Rodriguez-Yanez, M. Castellanos [et al.] // *Clin Sci (Lond)*. – 2011. – № 121 (1). – P. 11–17.
8. *The Yin* and Yang of NMDA receptor signalling / G. E. Hardingham, H. Bading // *Trends Neurosci*. – 2003. – № 26. – P. 81–89.
9. *Why* did NMDA receptor antagonists fail clinical trials for stroke and traumatic brain injury? / C. Ikonomidou, L. Turski // *Lancet Neurol*. – 2002. – № 21. – P. 383–386.
10. *Neurological* deterioration as a potential alternative endpoint in human clinical trials of experimental pharmacological agents for treatment of severe traumatic brain injuries. Executive Committee of the International Selfotel Trial / G. F. Morris, N. Juul, S. B. Marshall [et al.] // *Neurosurgery*. – 1999. – № 843. – P. 1369–1372.
11. *Clinical* experience with excitatory amino acid antagonist drugs / K. W. Muir, K. R. Lees // *Stroke*. – 1995. – № 26. – P. 503–513.
12. *Muir K. W.* Glutamate-based therapeutic approaches: clinical trials with NMDA antagonists / K. W. Muir // *Curr Opin Pharmacol*. – 2006. – № 6. – P. 53–60.
13. *Na(+)-dependent* glutamate transporters (EAAT1, EAAT2, and EAAT3) of the blood-brain barrier. A mechanism for glutamate removal / R. L. O’Kane, I. Martinez-Lopez, M. R. DeJoseph [et al.] // *J Biol Chem*. – 1999. – № 274. – P. 31891–31895.

14. *Homeostasis of glutamate in brain fluids: an accelerated brain-to-blood efflux of excess glutamate is produced by blood glutamate scavenging and offers protection from neuropathologies* / V. I. Teichberg, K. Cohen-Kashi-Malina, I. Cooper [et al.] // *Neuroscience*. – 2009. – № 158. – P. 301–308.
15. *Danbolt N. C. Glutamate uptake* / N. C. Danbolt // *Prog Neurobiol.* – 2001. – № 65. – P. 1–105.
16. *Berl S. Amino acid and protein metabolism of the brain. VI. Cerebral compartments of glutamic acid metabolism* / S. Berl, A. Lajtha, H. Waelsch // *J Neurochem.* – 1961. – № 7. – P. 186–197.
17. *Metabolic compartments in vivo. Ammonia and glutamic acid metabolism in brain and liver* / S. Berl, G. Takagaki, D. D. Clarke [et al.] // *J Biol Chem.* – 1962. – № 237. – P. 2562–2569.
18. *Gottlieb M. Blood-mediated scavenging of cerebrospinal fluid glutamate* / M. Gottlieb, Y. Wang, V. I. Teichberg // *J Neurochem.* – 2003. – № 87. – P. 119–126.
19. *The neuroprotective effects of oxaloacetate in closed head injury in rats is mediated by its blood glutamate scavenging activity: evidence from the use of maleate* / A. Zlotnik, S. E. Gruenbaum, A. A. Artru [et al.] // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2009. – № 21. – P. 235–241.
20. *The contribution of the blood glutamate scavenging activity of pyruvate to its neuroprotective properties in a rat model of closed head injury* / A. Zlotnik, B. Gurevich, E. Cherniavsky [et al.] // *Neurochem Res.* – 2008. – № 33. – P. 1044–1050.
21. *Brain neuroprotection by scavenging blood glutamate* / A. Zlotnik, B. Gurevich, S. Tkachov [et al.] // *Exp Neurol.* – 2007. – № 203. – P. 213–220.
22. *The contribution of the blood glutamate scavenging activity of pyruvate to its neuroprotective properties in a rat model of closed head injury* / A. Zlotnik, B. Gurevich, E. Cherniavsky [et al.] // *Neurochem Res.* – 2008. – № 33. – P. 1044–1050.
23. *Fluorometric determination of aspartate, glutamate, and gamma-aminobutyrate in nerve tissue using enzymic methods* / L. T. Graham, M. H. Aprison // *Anal Biochem.* – 1966. – № 15. – P. 487–497.
24. *The Effects of Estrogen and Progesterone on Blood Glutamate Levels: Evidence from Changes of Blood Glutamate Levels During the Menstrual Cycle in Women* / A. Zlotnik, B. F. Gruenbaum, B. Mohar [et al.] // *Biol Reprod.* – 2011. – № 84 (3). – P. 581–586.
25. *The Activation of beta2-Adrenergic Receptors in Naive Rats Causes a Reduction of Blood Glutamate Levels: Relevance to Stress and Neuroprotection* / A. Zlotnik, Y. Klin, B. F. Gruenbaum [et al.] // *Neurochem Res.* – 2011. – № 36 (5). – P. 732–738.
26. *Different Kinds of Stress Decrease Blood Glutamate Levels in Rats* / A. Zlotnik, S. Ohayon, A. A. Artru [et al.] // *American Society of Anesthesiologists Annual Meeting, Orlando, FL, USA, 2008.*
27. *Free amino acid levels simultaneously collected in plasma, muscle, and erythrocytes of uraemic patients* / J. C. Divino Filho, P. Barany, P. Stehle [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 1997. – № 12. – P. 2339–2348.
28. *Amino acid and albumin losses during hemodialysis* / T. A. Ikizler, P. J. Flakoll, R. A. Parker [et al.] // *Kidney Int.* – 1994. – № 46. – P. 830–837.
29. *Dialysis modality-dependent changes in serum metabolites: accumulation of inosine and hypoxanthine in patients on haemodialysis* / J. Y. Choi, Y. J. Yoon, H. J. Choi [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2011. – № 26 (4). – P. 1304–1313.
30. *Glutamate concentration in plasma, erythrocyte and muscle in relation to plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-1 and insulin in patients on haemodialysis* / J. C. Divino Filho, S. J. Hazel, P. Furst [et al.] // *J Endocrinol.* – 1998. – № 156. – P. 519–527.
31. *Amino acid losses during CAPD* / C. Giordano, N. G. De Santo, G. Capodicasa [et al.] // *Clin Nephrol.* – 1980. – № 14. – P. 230–232.
32. *Plasma amino acid levels and amino acid losses during continuous ambulatory peritoneal dialysis* / J. D. Kopple, M. J. Blumenkrantz, M. R. Jones [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 1982. – № 36. – P. 395–402.



33. *Amino acid losses during hemodialysis with infusion of amino acids and glucose* / M. Wolfson, M. R. Jones, J. D. Kopple // *Kidney Int.* – 1982. – № 21. – P. 500–506.
34. *The effect of dialysis membrane flux on amino acid loss in hemodialysis patients* / H. W. Gil, J. O. Yang, E. Y. Lee [et al.] // *J Korean Med Sci.* – 2007. – № 22. – P. 598–603.
35. *Protein catabolic factors in patients on renal replacement therapy* / J. Bergstrom // *Adv Exp Med Biol.* – 1989. – № 260. – P. 1–9.
36. *Urea rebound and delivered Kt/V determination with a continuous urea sensor* / L. J. Garred, B. Canaud, J. Y. Bosc [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 1997. – № 12. – P. 535–542.
37. *Measurement of blood urea concentration during haemodialysis is not an accurate method to determine equilibrated post-dialysis urea concentration* / M. C. Castro, J. E. Romao, Jr., M. Marcondes // *Nephrol Dial Transplant.* – 2001. – № 16. – P. 1814–1817.
38. *Rapid (24-hour) reaccumulation of brain organic osmolytes (particularly myo-inositol) in azotemic rats after correction of chronic hyponatremia* / A. Soupart, S. Silver, B. Schroeder [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2002. – № 13. – P. 1433–1441.
39. *Interdependence of K<sup>+</sup> and glutamate accumulation during osmotic adaptation of Escherichia coli* / D. McLaggan, J. Naprstek, E. T. Buurman [et al.] // *J Biol Chem.* – 1994. – № 269. – P. 1911–1917.
40. *Observations on decreased serum glutamic oxalacetic transaminase (SGOT) activity in azotemic patients* / G. A. Cohen, J. A. Goffinet, R. K. Donabedian [et al.] // *Ann Intern Med.* – 1976. – № 84. – P. 275–280.
41. *Effects of in vivo and in vitro dialysis on plasma transaminase activity* / D. R. Crawford, R. S. Reyna, M. W. Weiner // *Nephron.* – 1978. – № 22. – P. 418–422.
42. *An experimental model of focal ischemia using an internal carotid artery approach* / M. Boyko, A. Zlotnik, B. F. Gruenbaum [et al.] // *Journal of neuroscience methods.* – 2010. – № 193. – P. 246–253.
43. *Determination of factors affecting glutamate concentrations in the whole blood of healthy human volunteers* / A. Zlotnik, S. Ohayon, B. F. Gruenbaum [et al.] // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2011. – № 23. – P. 45–49.
44. *Distribution of Blood Glutamate into Peripheral Tissues by Radiolabeled Technique* / A. Zlotnik, E. S. Gruenbaum, A. A. Artru [et al.] // *American Society of Anesthesiologists Annual Meeting.* New-Orleans, LA, USA, 2009.
45. *The effects of estrogen and progesterone on blood glutamate levels: evidence from changes of blood glutamate levels during the menstrual cycle in women* / A. Zlotnik, B. F. Gruenbaum, B. Mohar [et al.] // *Biol Reprod.* – 2011. – № 84. – P. 581–586.
46. *Pyruvate's blood glutamate scavenging activity contributes to the spectrum of its neuroprotective mechanisms in a rat model of stroke* / M. Boyko, A. Zlotnik, B. F. Gruenbaum [et al.] // *The European journal of neuroscience.* – 2011. – № 34. – P. 1432–1441.
47. *Regulation of blood L-glutamate levels by stress as a possible brain defense mechanism* / A. Zlotnik, Y. Klin, R. Kotz [et al.] // *Exp Neurol.* – 2010. – № 224. – P. 465–471.
48. *Homeostasis of glutamate in brain fluids: An accelerated brain-to-blood efflux of excess glutamate is produced by blood glutamate scavenging and offers protection from neuropathologies* / V. I. Teichberg, K. Cohen-Kashi-Malina, I. Cooper [et al.] // *Neuroscience.* – 2008. – № 02. – P. 075.
49. *Effect of Glutamate and Blood Glutamate Scavengers Oxaloacetate and Pyruvate on Neurological Outcome and Pathohistology of the Hippocampus after Traumatic Brain Injury in Rats* / A. Zlotnik, I. Sinelnikov, M. Dubilet [et al.] // *Anesthesiology In press.* – 2011. – № 02. – P. 075.
50. *The activation of beta2-adrenergic receptors in naive rats causes a reduction of blood glutamate levels: relevance to stress and neuroprotection* / A. Zlotnik, Y. Klin, B. F. Gruenbaum [et al.] // *Neurochem Res.* – 2011. – № 36. – P. 732–738.

51. *Effect of estrogens on blood glutamate levels in relation to neurological outcome after TBI in male rats / A. Zlotnik, A. Leibowitz, B. Gurevich [et al.] // Intensive Care Med. – 2012. – № 38. – P. 137–144.*
52. *Effects of blood glutamate scavenging on cortical evoked potentials / D. Nagy, L. Knapp, M. Marosi [et al.] // Cell Mol Neurobiol. – 2010. – № 30. – P. 1101–1106.*
53. *Oxaloacetate restores the long-term potentiation impaired in rat hippocampus CA1 region by 2-vessel occlusion / M. Marosi, J. Fuzik, D. Nagy [et al.] // Eur J Pharmacol. – 2009. – № 604. – P. 51–57.*
54. *Recurrent circulatory stress: the dark side of dialysis / C. W. McIntyre // Semin Dial. – 2010. – № 23. – P. 449–451.*
55. *Relation of serum albumin and C-reactive protein to hypotensive episodes during hemodialysis sessions / J. Saudi, M. Pakfetrat, J. Roozbeh [et al.] // Kidney Dis Transpl. – 2010. – № 21. – P. 707–711.*
56. *Dialysis induced hypotension — a serious clinical problem in renal replacement therapy / W. Sulowicz, A. Radziszewski // Med Pregl. – 2007. – Suppl. 60. – № 2. – P. 14–20.*

#### REFERENCES

1. Castillo J., Davalos A., Naveiro J., et al. Neuroexcitatory amino acids and their relation to infarct size and neurological deficit in ischemic stroke. *Stroke* 1996; 27: 1060-1065.
2. Castillo J., Davalos A., Noya M: Progression of ischaemic stroke and excitotoxic amino-acids. *Lancet* 1997; 349: 79-83.
3. Johnston M.V., Trescher W.H., Ishida A. et al. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *Pediatr Res* 2001; 49: 735-741.
4. Zauner A., Bullock R., Kuta AJ., et al. Glutamate release and cerebral blood flow after severe human head injury. *Acta Neurochir Suppl* 1996; 67: 40-44.
5. Campos F., Sobrino T., Ramos-Cabrer P., et al. High blood glutamate oxaloacetate transaminase levels are associated with good functional outcome in acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31(6): 1387–1393.
6. Campos F., Sobrino T., Ramos-Cabrer P., et al. Neuroprotection by glutamate oxaloacetate transaminase in ischemic stroke: an experimental study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31(6): 1378-86.
7. Campos F., Rodriguez-Yanez M., Castellanos M., et al. Blood levels of glutamate oxaloacetate transaminase are stronger associated with good outcome in acute ischemic stroke than glutamate pyruvate transaminase. *Clin Sci (Lond)* 2011; 121(1): 11-7.
8. Hardingham G.E., Bading H. The Yin and Yang of NMDA receptor signalling. *Trends Neurosci* 2003; 26: 81-89.
9. Ikonomidou C., TurSKI L: Why did NMDA receptor antagonists fail clinical trials for stroke and traumatic brain injury? *Lancet Neurol* 2002; 1: 383-386.
10. Morris G.F., Juul N., Marshall S.B. et al. Neurological deterioration as a potential alternative endpoint in human clinical trials of experimental pharmacological agents for treatment of severe traumatic brain injuries. Executive Committee of the International Selfotel Trial. *Neurosurgery* 43: 1369-1372; discussion 1372-1364 1998
11. Muir K.W., Lees K.R. Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs. *Stroke* 1995; 26: 503-513.
12. Muir K.W. Glutamate-based therapeutic approaches: clinical trials with NMDA antagonists. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 53-60.
13. O’Kane R.L., Martinez-Lopez I., DeJoseph MR. et al. Na(+)-dependent glutamate transporters (EAAT1., EAAT2., and EAAT3) of the blood-brain barrier. A mechanism for glutamate removal. *J Biol Chem* 1999; 274: 31891-31895.

14. Teichberg V.I., Cohen-Kashi-Malina K., Cooper I. et al. Homeostasis of glutamate in brain fluids: an accelerated brain-to-blood efflux of excess glutamate is produced by blood glutamate scavenging and offers protection from neuropathologies. *Neuroscience* 2009; 158: 301-308.
15. Danbolt N.C. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol* 2001; 65: 1-105.
16. Berl S., Lajtha A., Waelsch H: Amino acid and protein metabolism of the brain. VI. Cerebral compartments of glutamic acid metabolism. *J Neurochem* 1961; 7: 186-197.
17. Berl S., Takagaki G., Clarke D.D., et al. Metabolic compartments in vivo. Ammonia and glutamic acid metabolism in brain and liver. *J Biol Chem* 1962; 237: 2562-2569.
18. Gottlieb M., Wang Y., Teichberg V.I. Blood-mediated scavenging of cerebrospinal fluid glutamate. *J Neurochem* 2003; 87: 119-126.
19. Zlotnik A., Gruenbaum S.E., Artru A.A., et al. The neuroprotective effects of oxaloacetate in closed head injury in rats is mediated by its blood glutamate scavenging activity: evidence from the use of maleate. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009; 21: 235-241.
20. Zlotnik A., Gurevich B., Cherniavsky E., et al. The contribution of the blood glutamate scavenging activity of pyruvate to its neuroprotective properties in a rat model of closed head injury. *Neurochem Res* 2008; 33: 1044-1050.
21. Zlotnik A., Gurevich B., Tkachov S., et al. Brain neuroprotection by scavenging blood glutamate. *Exp Neurol* 2007; 203: 213-220.
22. Zlotnik A., Gurevich B., Cherniavsky E., et al. The contribution of the blood glutamate scavenging activity of pyruvate to its neuroprotective properties in a rat model of closed head injury. *Neurochem Res* 2007.
23. Graham L.T., Jr., Aprison M.H: Fluorometric determination of aspartate., glutamate., and gamma-aminobutyrate in nerve tissue using enzymic methods. *Anal Biochem* 1966; 15: 487-497.
24. Zlotnik A., Gruenbaum B.F., Mohar B., et al. The Effects of Estrogen and Progesterone on Blood Glutamate Levels: Evidence from Changes of Blood Glutamate Levels During the Menstrual Cycle in Women. *Biol Reprod* 2010; 84(3): 581-6.
25. Zlotnik A., Klin Y., Gruenbaum BF., et al. The Activation of beta2-Adrenergic Receptors in Naive Rats Causes a Reduction of Blood Glutamate Levels: Relevance to Stress and Neuroprotection. *Neurochem Res* 2011; 36(5): 732-8.
26. Zlotnik A., Ohayon S., Artru A.A., et al. Different Kinds of Stress Decrease Blood Glutamate Levels in Rats: American Society of Anesthesiologists Annual Meeting. Orlando., FL., USA 2008
27. Divino Filho J.C., Barany P., Stehle P., et al. Free amino-acid levels simultaneously collected in plasma., muscle., and erythrocytes of uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2339-2348.
28. Ikizler T.A., Flakoll P.J., Parker R.A., et al. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney Int* 1994; 46: 830-837.
29. Choi J.Y., Yoon Y.J., Choi HJ., et al. Dialysis modality-dependent changes in serum metabolites: accumulation of inosine and hypoxanthine in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(4): 1304-13.
30. Divino Filho J.C., Hazel S.J., Furst P., et al. Glutamate concentration in plasma., erythrocyte and muscle in relation to plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I., IGF binding protein-1 and insulin in patients on haemodialysis. *J Endocrinol* 1998; 156: 519-527.
31. Giordano C., De Santo N.G., Capodicasa G., et al. Amino acid losses during CAPD. *Clin Nephrol* 1980; 14: 230-232.
32. Kopple J.D., Blumenkrantz M.J., Jones M.R., et al. Plasma amino acid levels and amino acid losses during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 395-402.

33. Wolfson M., Jones M.R., Kopple J.D. Amino acid losses during hemodialysis with infusion of amino acids and glucose. *Kidney Int* 1982; 21: 500-506.
34. Gil H.W., Yang J.O., Lee E.Y., et al. The effect of dialysis membrane flux on amino acid loss in hemodialysis patients. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 598-603.
35. Bergstrom J. Protein catabolic factors in patients on renal replacement therapy. *Adv Exp Med Biol* 1989; 260: 1-9.
36. Garred L.J., Canaud B., Bosc J.Y. et al. Urea rebound and delivered Kt/V determination with a continuous urea sensor. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 535-542.
37. Castro M.C., Romao J.E., Jr., Marcondes M. Measurement of blood urea concentration during haemodialysis is not an accurate method to determine equilibrated post-dialysis urea concentration. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1814-1817.
38. Soupart A., Silver S., Schroeder B. et al. Rapid (24-hour) reaccumulation of brain organic osmolytes (particularly myo-inositol) in azotemic rats after correction of chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2002. 13: 1433-1441.
39. McLaggan D., Naprstek J., Buurman E.T. et al. Interdependence of K<sup>+</sup> and glutamate accumulation during osmotic adaptation of *Escherichia coli*. *J Biol Chem* 1994; 269: 1911-1917.
40. Cohen G.A., Goffinet J.A., Donabedian R.K., et al. Observations on decreased serum glutamic oxalacetic transaminase (SGOT) activity in azotemic patients. *Ann Intern Med* 1976; 84: 275-280.
41. Crawford D.R., Reyna R.S., Weiner MW: Effects of in vivo and in vitro dialysis on plasma transaminase activity. *Nephron* 1978; 22: 418-422.
42. Boyko M., Zlotnik A., Gruenbaum B.F. et al. An experimental model of focal ischemia using an internal carotid artery approach. *Journal of neuroscience methods* 2010; 193: 246-253.
43. Zlotnik A., Ohayon S., Gruenbaum B.F. et al. Determination of factors affecting glutamate concentrations in the whole blood of healthy human volunteers. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003; 23: 45-49.
44. Zlotnik A., Gruenbaum E.S., Artru A.A., et al. Distribution of Blood Glutamate into Peripheral Tissues by Radiolabeled Technique: American Society of Anesthesiologists Annual Meeting. New-Orleans., LA., USA 2009
45. Zlotnik A., Gruenbaum B.F., Mohar B. et al. The effects of estrogen and progesterone on blood glutamate levels: evidence from changes of blood glutamate levels during the menstrual cycle in women. *Biol Reprod* 2011; 84: 581-586.
46. Boyko M., Zlotnik A., Gruenbaum B.F., et al. Pyruvate's blood glutamate scavenging activity contributes to the spectrum of its neuroprotective mechanisms in a rat model of stroke. *The European journal of neuroscience* 2011; 34: 1432-1441.
47. Zlotnik A., Klin Y., Kotz R. et al. Regulation of blood L-glutamate levels by stress as a possible brain defense mechanism. *Exp Neurol* 2010; 224: 465-471.
48. Teichberg V.I., Cohen-Kashi-Malina K., Cooper I. et al. Homeostasis of glutamate in brain fluids: An accelerated brain-to-blood efflux of excess glutamate is produced by blood glutamate scavenging and offers protection from neuropathologies. *Neuroscience* 2008 Mar 18. [Epub ahead of print] 2008. 2008.02.075
49. Zlotnik A., Sinelnikov I., Dubilet M., et al. Effect of Glutamate and Blood Glutamate Scavengers Oxaloacetate and Pyruvate on Neurological Outcome and Pathohistology of the Hippocampus after Traumatic Brain Injury in Rats. *Anesthesiology In press* 2011. 2008.02.075
50. Zlotnik A., Klin Y., Gruenbaum B.F. et al. The activation of beta2-adrenergic receptors in naive rats causes a reduction of blood glutamate levels: relevance to stress and neuroprotection. *Neurochem Res* 2011; 36: 732-738.
51. Zlotnik A., Leibowitz A., Gurevich B., et al. Effect of estrogens on blood glutamate levels in relation to neurological outcome after TBI in male rats. *Intensive Care Med* 2012; 38: 137-144.

52. Nagy D., Knapp L., Marosi M. et al. Effects of blood glutamate scavenging on cortical evoked potentials. *Cell Mol Neurobiol* 2010; 30: 1101-1106.
53. Marosi M., Fuzik J., Nagy D. et al. Oxaloacetate restores the long-term potentiation impaired in rat hippocampus CA1 region by 2-vessel occlusion. *Eur J Pharmacol* 2009; 604: 51-57.
54. McIntyre C.W. Recurrent circulatory stress: the dark side of dialysis. *Semin Dial* 2010; 23: 449-451.
55. Pakfetrat M., Roozbeh J., Malekmakan L., et al. Relation of serum albumin and C-reactive protein to hypotensive episodes during hemodialysis sessions. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21: 707-711.
56. Sulowicz W., Radziszewski A. Dialysis induced hypotension — a serious clinical problem in renal replacement therapy. *Med Pregl* 60 Suppl 2007; 2: 14-20.

Submitted 18.03.2017

Reviewer MD, prof. Ya. M. Pidgirnyy,  
date of review 14.09.2017

UDC 618.19006.608906:615.065

Evgeni Brotfain MD\*<sup>1</sup>, Ruslan Kuts MD\*<sup>1</sup>, Moti Klein MD<sup>1</sup>, Leonid Koifman MD<sup>1</sup>,  
Dmitry Frank MD<sup>1</sup>, Dmitry Natanel MD<sup>1</sup>, Alexander Zlotnik MD, PhD<sup>1</sup>

## NEW THERAPEUTIC STRATEGIES IN TREATMENT OF POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Critical Care, Soroka University Medical Center and  
Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel,

\* Drs Brotfain and Kuts contributed equally to the manuscript

УДК 618.19006.608906:615.065

Евгений Бротфейн, Руслан Куц, Моти Клейн, Леонид Койфман, Дмитрий Франк, Дмитрий Натанель, Александр Злотник  
**НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ В ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ТОШНОТЫ И РВОТЫ**

**Актуальность.** При отсутствии лечения у трети пациентов, которым проведены хирургические операции, развиваются послеоперационная тошнота и/или рвота (PONV). Предотвращение послеоперационной тошноты и рвоты может улучшить степень удовлетворения среди уязвимых пациентов. Мы предположили, что предоперационная тревога может увеличить заболеваемость PONV. Цель заключалась в том, чтобы оценить, будет ли введение бензодиазепина до операции уменьшать заболеваемость PONV.

**Методы.** Исследовательскую группу составили 130 женщин (ASA I и II), которые планировали пройти дилатацию и кюретаж. Женщины распределялись случайным образом в две исследовательские группы в соответствии с типом введения анестезии (с мидазоламом и без него).

**Результаты.** Мидазолам получили 68 женщин, а 62 — нет. Пациенты, получавшие мидазолам, чувствовали себя более комфортно («Дружелюбие»,  $p=0,005$ , и «Доброжелательность»,  $p=0,01$ ) и имели меньшую послеоперационную усталость ( $p=0,04$ ), чем группа, не получавшая мидазолам. У пациентов, получавших мидазолам, в первые 4 ч после операции было значительно меньше рвотных эпизодов, чем у пациентов, не получавших мидазолам ( $0,1 \pm 0,2$  против  $0,3 \pm 0,6$  соответственно,  $p=0,003$ ).

**Выводы.** Мидазолам уменьшает заболеваемость PONV и улучшает комфорт пациента. Мы предлагаем, чтобы мидазолам регулярно включался в протокол анестезии для краткосрочных гинекологических процедур (дилатация и кюретаж).

**Ключевые слова:** беспокойство, мидазолам, послеоперационная тошнота и рвота.

© Evgeni Brotfain, Ruslan Kuts, Moti Klein et al., 2017

UDC 618.19006.608906:615.065

Evgeni Brotfain, Ruslan Kuts, Moti Klein, Leonid Koyfman, Dmitry Frank, Dmitry Natanel, Alexander Zlotnik

## NEW THERAPEUTIC STRATEGIES IN TREATMENT OF POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING

**Background.** If untreated, one third of patients who undergo surgery develop postoperative nausea and/or vomiting (PONV). The prevention of postoperative nausea and vomiting can improve satisfaction among vulnerable patients. We hypothesized that preoperative anxiety may increase the incidence of PONV. The objective was to assess whether administration of a benzodiazepine prior to surgery would reduce the incidence of PONV.

**Methods.** 130 women (ASA I and II) scheduled to undergo dilatation and curettage comprised the study group. The women were allocated randomly to two study groups according to the type of anesthesia administered (with and without midazolam).

**Results.** Sixty-eight women received midazolam and 62 did not. Patients treated with midazolam were feeling more comfortable ("Friendliness",  $p=0.005$  and "Elation",  $p=0.01$ ) and had less postoperative fatigue ( $p=0.04$ ) than non-midazolam-treated group. Patients treated with midazolam had significantly fewer emetic episodes during the first 4 hours after surgery than those without midazolam ( $0.1 \pm 0.2$  vs.  $0.3 \pm 0.6$ , respectively,  $p=0.003$ ).

**Conclusions.** Midazolam reduces the incidence of PONV and improves patient's comfort. We suggest that midazolam be routinely included in the anesthesia protocol for short-term gynecological procedures (dilatation and curettage).

**Key words:** anxiety, midazolam, postoperative nausea and vomiting.

### Introduction

Postoperative nausea and vomiting (PONV) are commonly seen after surgical procedures that require general anesthesia. PONV may prolong postoperative morbidity and delay discharge from the hospital [1]. Since anesthesia is administered to more than 75 million surgical patients annually worldwide [2] and since the incidence of vomiting during the first postoperative day is as high as 25–40% the enormous economic cost of this complication in terms of medical expenditure is obvious. In the United States alone the calculated annual cost of PONV reaches several hundred million dollars [3].

It is normally assumed that PONV has a multifactorial origin with patient-related factors (female gender, history of motion sickness, smoking, and previous PONV), anesthesia-related factors (mask ventilation, volatile anesthetics, opioids) and surgery-related factors (site and duration of surgery, laparoscopic techniques) [4]. Laparoscopic techniques and long time procedures are traditionally associated with high incidence of PONV [4]. Surprisingly, there is a few clinical data about PONV after short time, day case surgical procedures [5].

Because preoperative anxiety is recognized as an additional risk factor for emesis by some authors, we conducted a prospective controlled randomized study designed to assess the possibility that the addition of midazolam to anesthesia induction could reduce the incidence of PONV after short time gynecological procedures.

### Materials and Methods

The Human Research and Ethics Committee at Soroka Medical Center in Beer-Sheva, Israel approved this study (RN 3530). This is a single-center, prospective and randomized study.

Adult 130 women patients of American Society of Anesthesiologists physical classification status (ASA) I and II were included to our study after dilatation and curettage procedures. All patients signed written informed consent before the beginning of procedure.

The patients' pre-operative anxiety state was assessed by the Profile of Mood States (POMS), which was completed for each patient 30 minutes before they entered the operating room by an anesthesia resident who had been previously trained in the appropriate interview technique.

The POMS assesses anxiety, depression, anger, vigor, fatigue, confusion, friendliness and elation on a five-point scale ranging from zero ("not at all") to 4 ("maximal").

Immediately after the interview was completed a 22-gauge intravenous catheter was inserted into a peripheral vein and the patients picked a closed envelope according to which they were randomized to receive either midazolam 0.01 mg/kg IV or saline in the same volume.

All patients were divided into two study groups according to anesthetic setup. Patients in-group 1 received intravenously midazolam 0.01 ml/kg in addition to propofol (2 mg/kg) + fentanyl (1 mcg/kg) anesthetic setup. Group 2 patients were anesthetized intravenously with propofol (2 mg/kg) + fentanyl (1 mcg/kg) setup and received subsequent volume of normal saline.

In each group age, weight, height, duration of operation, and BMI were recorded. Any history of previous PONV or motion sickness was also noted.

A second anesthesiologist who was blinded to the anxiolytic administered conducted anesthesia. A second closed envelope was chosen to determine the study group affiliation.

A 50 mg Diclofenac suppository was given for postoperative analgesia immediately at the end of the procedure and the patients were transferred to the recovery room. After full emergence from anesthesia (assessed by self correction of a wrong ID number) the patients were asked to grade the intensity of nausea, vomiting and retching on a five-point scale from zero ("not at all") to 4 ("maximal"). This item was repeated a half-hour later and before discharge home from the outpatient department (approximately 4 h after the operation).

A phone call interview was performed by a third physician blinded to the results of the two previous study phases, 24 and 48 hours after discharge. At this time the interviewer assessed nausea, vomiting, limitation of ordinary activities and need for medication, using a previously described questionnaire.

### Statistical analysis

Bivariate hypotheses involving continuous variables were tested with a *t* test or ANOVA for independent groups with normal distribution and Mann–Whitney or Kruskal–Wallis tests for non-normal distribution. Normality of the study data was tested with a 1-sample Kolmogorov–Smirnov test to indicate the appropriateness of parametric testing. To determine if the distribution of categorical variables differed across study groups, the  $\chi^2$ -test was used. The Fisher exact test was applied when appropriate. Continuous variables were expressed as mean  $\pm$ SD, and categorical variables were expressed as percentages. Logistic regression analysis was used for multivariate comparisons of factors associated with nausea (VAS score above 0; 48 hours after the procedure). All variables found in the univariate analyses to be associated with higher VAS scores at 48 hours (p-value <0.1) were entered into the model. All reported p-values are two-sided and p<0.05 was considered significant. Statistical analyses were performed with SPSS software (version 12.0.1, SPSS Inc).

## Results

One hundred and thirty women were offered to participate in the prospective, randomized study over a one-year period. Finally, 130 participants were included in the present study. Sixty-eight (68) patients were randomized in study group 1 (midazolam treated-midazolam 0.01 ml/kg + propofol/fentanyl). Sixty-two (62) patients were randomly included in non-midazolam-treated study group 2 (normal saline 0.01 ml/kg + propofol/fentanyl).

There was no statistically significant difference in age, weight, height and BMI between both study groups ( $p>0.05$ , Table 1). There were no differences among the groups in incidence of previous PONV in past medical history ( $p>0.05$ , Table 1). The duration of anesthesia was significantly less in midazolam treated group patients vs non-midazolam treated group ((12.5±4.3) vs. (13.0±3.8) minutes,  $p=0.01$ , Table 1). Despite reaching of statistical significance, this difference has no clinical significance.

Patients treated with midazolam (group 1) were feeling more comfortable (more friendly and elated) than non-midazolam treated group ( $p=0.005$  and  $0.01$ , Table 2). Moreover, group 1 patients had less fatigue score than group 2 ( $p=0.04$ , Table 2). Surprisingly, there were no differences in anxiety, depression or anger feeling in postoperative period between both study groups ( $p>0.05$ , Table 2).

Patients who treated with midazolam (group 1) had significantly fewer incidences of emetic episodes during four hours after procedure ( $p=0.003$ , Table 3). Immediate (up to 30 min after procedure) postoperative events of nausea, vomiting and retching were similar between both study groups ( $p>0.05$ , Table 3). There is no difference in VAS score between both study groups ( $p>0.05$ , Table 3).

A phone call interview was provided 24 and 48 hours as a part of clinical follow up of all study group patients (see "Methods"). During forty-eight hours after procedure seventeen patients (13.1%) complained of limitation in at least one daily activity and 13 (10.0%) reported that they were limited in the preparation or consumption of food in group 1 and nineteen patients had limitation in at least one daily activity (25.0%), and twelve patients had some type of meal intolerance (17.9%) in group 2 ( $p<0.05$ ).

## Discussion

PONV is common following surgery and can affect more than 25–40% of anesthetized patients. PONV was cited by 71 % of patients as their worst postoperative symptom and

Table 1

**Demographic Data, Past Medical History of PONV and Duration of Anesthesia in Both Study Groups**

Parameter	Group 1, n=68	Group 2, n=62	p
Age, years	34.4±13.2	38.3±12.4	0.58
Weight, kg	71.1±16.2	69.3±18.4	0.55
Height, cm	162.0±12.8	162.0±12.8	0.97
Body mass index, weight/height <sup>2</sup>	27.1±6.3	25.4±4.7	0.09
Duration of anesthesia, min	12.5±4.3	13.0±3.8	0.01
History of PONV, abs. (%)	13 (19.1)	11 (17.7)	0.84

*Note.* Group 1, midazolam treated; group 2 non-midazolam treated. There was no statistically significant difference between groups in terms of age, weight, BMU and history of PONV. The duration of anesthesia, despite reaching of statistical significance, has no clinical significance. The data is presented as mean ± SD).



Table 2

**Clinical Data of Postoperative Patients Comfort and Mood**

Parameter	All patients, n=130	Group 1, n=68	Group 2, n=62	p
Anxiety	1.3±1.4	1.5±1.5	1.1±1.4	0.18
Depression	0.4±0.8	0.4±0.8	0.5±1.0	0.98
Anger	0.6±1.0	0.6±1.0	0.5±1.0	0.33
Vigor	0.5±1.0	0.5±1.0	0.6±1.0	0.37
Fatigue	1.1±1.3	0.9±1.2	1.3±1.2	0.04**
Confusion state	0.8±1.3	0.7±1.2	0.9±1.3	0.26
Friendliness	1.3±1.7	1.7±1.8	1.0±1.5	0.005***
Elation	0.6±1.0	0.8±1.2	0.3±0.7	0.01**

*Note.* POMS scale from 0 to 4, where zero means “not at all” and 4 means “maximally graded”\*. Group 1, midazolam treated; group 2 non-midazolam treated. There were no statistically significant differences in terms of anxiety, depression, anger, vigor and confusion, but score of fatigue, friendliness and elation was better in midazolam treated group. Data is presented as median ± range. \* — Non-parametric distribution values were compared with the Mann–Whitney test; \*\* — p value <0.05 was defined as statistically significant; \*\*\* — p value <0.01 was defined as extremely statistically significant.

Table 3

**Clinical Data of Emetic Episodes, Nausea, Retching and VAS Score Both Study Groups\***

Parameter	Group 1 (n=68)	Group 2 (n=62)	P
Nausea > 3 (30 min)	0.3±0.9	0.3±0.5	0.23
Vomiting>3 (30 min)	0.1±0.5	0.1±0.2	0.37
Retching > 3 (30 min)	0.1±0.3	0.1±0.2	0.60
Emetic episodes during 1st 4 hours after operation (>3 in one hour)	0.1±0.2	0.3±0.6	0.003**
VAS: mean nausea score during hospital state	0.6±1.7	0.8±1.4	0.11

*Note.* Group 1, midazolam treated; group 2 non-midazolam treated. There were no statistically significant differences in terms of VAS and incidence of nausea and vomiting in 30 min after the surgery. The incidence of emetic episodes during 1st 4 hours was lower in midazolam treated group. Data is presented as median ± range. \* — non-parametric values were compared with the Mann–Whitney test; \*\* — p value <0.05 was defined as statistically significant.

it was the major reason for poor ratings in the post-surgery period. Many patients would have been willing to accept more pain if it resulted in a reduction in nausea and vomiting. Reducing the incidence of these distressing complications can improve satisfaction with anesthesia in the high risk PONV group [6].

Several factors may be associated with and influence PONV, including gender, weight (BMI), age, history of motion sickness or previous PONV, and type and duration of surgery and anesthesia. The incidence of emetic episodes in gynecological patients during the initial 24-hour post-operative period is higher than 50% [3]. Most of published data showed high incidence of PONV after laparoscopic and long-term gynecological procedures [7; 8].

Studies have reported that PONV is also associated with day case surgical procedures, with an incidence of 8–45%. Day-case surgery represents a large and increasing fraction of all surgical procedures throughout the world. Data from the USA, Canada and UK show that by the mid-1990s, 50–60% of all elective procedures were day-case surgery [9] and the NHS Plan predicts that 75% of all elective operations will be carried out as day cases [10]. PONV is the most common reason for unplanned hospital admission following day-case surgery with a significant impact on patient satisfaction, discharge times and cost.

To fully examine the impact of any illness, both the direct and indirect associated costs should be considered. Direct costs are those resources (medical and non-medical) expended to prevent and treat illness. Indirect costs are expenditures secondary to the illness, e. g., loss of productivity. In addition to the cost incurred by PONV as a result of unplanned hospital admissions, patients undergoing ambulatory surgery may suffer a reduction in personal income [1] due to persistent PONV after discharge from the hospital. Furthermore, other family members or friends may miss work and lose income due to the need to care for the patient at home.

The association between anxiety and increased nausea and vomiting during pregnancy is well established [11]. However, its role in PONV is less clear. Some authors have reported a strong correlation between preoperative anxiety and PONV, while others have reported only a weak association or no association at all [12].

Midazolam was previously reported to be effective in the treatment of persistent PONV and more recently Bauer and collaborators [13] reported that patients receiving midazolam as premedication had a significant lower incidence of PONV than placebo group patients.

Moreover, an addition of midazolam to ramosetron has been shown to reduce the incidence of PONV in laparoscopic gynecological procedures.

Our patients also showed a significant reduction in PONV among those who received midazolam. This difference was more accentuated 4 hours after procedures and 48 hours after discharge.

The postulated mechanisms of action of benzodiazepines in the reduction of PONV may include glycinemmetic inhibitory effects in the spinal cord and brainstem, enhancing the inhibitory effects of gamma amino butyric acid in the brain, and also may involve decreased adenosine reuptake increasing adenosine-mediated inhibition of dopamine synthesis, release and action in the chemoreceptor trigger zone.

An interesting observation of our study is that patients experienced PONV at home 48 hours after discharge, even though many of them did not experience it during their hospital state. There is no previously published clinical data about during clinical follow up of PONV two days after short-term day case procedures. Chung and co-workers reported that PONV persisted for 24 hours after ambulatory anesthesia. However, they limited their postoperative follow-up to 24 hours only. Had their follow-up period been longer they might have found a similar result.

As expected, during the 48 hours after discharge, patients experiencing PONV were significantly more likely to report impairment in the performance of normal daily activities than those who did not experience nausea and vomiting. It might be increase the indirect costs of the procedure due to delayed return to work or loss of production due to the need for a caregiver during this period.

It is important to be aware of the total costs of an illness and the elements that contribute to this total cost in order to reach informed decisions about alternative interventions for its control.

The results of the present study suggest a correlation between the level of anxiety and the occurrence of pre- and post-discharge nausea and vomiting. The impact of PONV is not limited to its economic consequences, as it has been demonstrated that nausea and vomiting have a perceived debilitating effect on the patient beyond that caused by the surgery itself.

Our study has a number of limitations. It is a single-center prospective study with a small number of participants. Our study has no data about an economical analysis of the total costs of illness and post procedural hospitalization. Future investigations in multicenter, randomized trials might include the detailed analysis of clinical benefit and cost-effectiveness of benzodiazepine treatment in reduction of PONV after short-term, day case surgical procedures.

We consider that pre-operative anxiety should be taken into consideration in the multifactorial etiology of postoperative nausea and vomiting in addition to factors commonly associated with PONV such as BMI, duration of anesthesia, history of motion sickness and history of PONV even in short-term, day case surgical procedures. We suggest that midazolam should be routinely included in the anesthetic protocol for short-term gynecological procedures.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Cost-effectiveness* of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo / R. P. Hill, D. A. Lubarsky, B. Phillips-Bute [et al.] // *Anesthesiology*. – 2000. – Vol. 92. – P. 958–967.
2. *A factorial* trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting / C. C. Apfel, K. Korttila, M. Abdalla [et al.] // *N Engl J Med*. – 2004. – Vol. 350. – P. 2441–2451.
3. *Watcha M. F.* The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting / M. F. Watcha // *Anesthesiology*. – 2000. – Vol. 92. – P. 931–933.
4. *Difference* in risk factors for postoperative nausea and vomiting / M. Stadler, F. Bardiau, L. Seidel [et al.] // *Anesthesiology*. – 2003. – Vol. 98. – P. 46–52.
5. *Society for Ambulatory Anesthesia* guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting / T. J. Gan, T. A. Meyer, C. C. Apfel [et al.] // *Anesth Analg*. – 2007. – Vol. 105. – P. 1615–1628.
6. *Evaluation* of three risk scores to predict postoperative nausea and vomiting / L. H. Eberhart, J. Hogel, W. Seeling [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 2000. – Vol. 44. – P. 480–488.
7. *The comparative* study to evaluate the effect of palonosetron monotherapy versus palonosetron with dexamethasone combination therapy for prevention of postoperative nausea and vomiting / J. W. Park, J. W. Jun, Y. H. Lim [et al.] // *Korean J Anesthesiol*. – 2012. – Vol. 63, N 4. – P. 334–339.
8. *D'souza N.* Comparative study of dexamethasone and ondansetron for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in laparoscopic gynecologic surgery / N. D'souza, M. Swami, S. Bhagwat // *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. – 2011. – Vol. 113. – P. 124–127.
9. *Day surgery* in Australia: Quantitative research report / M. Marcovic, M. Bandyopadhyay, L. Manderson [et al.] // *Journal of Sociology*. – 2004. – Vol. 40. – P. 74–84.
10. *Trends* in day surgery rates / P. Aylin, S. Williams, B. Jarman, A. Bottle // *BMJ*. – 2005. – Vol. 331. – P. 803.

11. *Implications of antenatal depression and anxiety for obstetric outcome* / L. Andersson, I. Sundstrom-Poromaa, M. Wulff [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2004. – Vol. 104. – P. 467–476.
12. *Wang S. M. Preoperative anxiety and postoperative nausea and vomiting in children: is there an association?* / S. M. Wang, Z. N. Kain // *Anesth Analg.* – 2000. – Vol. 90. – P. 571–575.
13. *Preoperative intravenous midazolam: benefits beyond anxiolysis* / K. P. Bauer, P. M. Dom, A. M. Ramirez, J. E. O'Flaherty // *J Clin Anesth.* – 2004. – Vol. 16. – P. 177–183.

## REFERENCES

1. Hill R.P., Lubarsky D.A., Phillips-Bute B., Fortney J.T., Creed M.R., Glass P.S., et al. Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology* 2000; 92: 958-67.
2. Apfel C.C., Korttila K., Abdalla M., Kerger H., Turan A., Vedder I., et al. A factorial trial of six inter-ventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004; 350: 2441-51.
3. Watcha M.F. The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2000; 92: 931-3.
4. Stadler M., Bardiau F., Seidel L., Albert A., Boogaerts J.G. Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2003; 98: 46-52.
5. Gan T.J., Meyer T.A., Apfel C.C., et al. Society for Ambulatory Anesthesia guidelines for the manage-ment of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2007; 105: 1615–1628.
6. Eberhart L.H., Hogel J., Seeling W., Staack A.M., Geldner G., Georgieff M. Evaluation of three risk scores to predict postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 480-8.
7. Jung Woo Park., Jin Woo Jun., Yun Hee Lim., Sang Seok Lee., Byung Hoon Yoo., Kye-Min Kim., Jun Heum Yon., and Ki Hyuk Hong. The comparative study to evaluate the effect of palonosetron monotherapy versus palonosetron with dexamethasone combination therapy for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Korean J Anesthesiol* 2012 October 63(4): 334-339
8. Nita D'souza, Mohan Swami, Shama Bhagwat. Comparative study of dexamethasone and ondansetron for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in laparoscopic gynecologic surgery. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2011; 113 (2011): 124-127.
9. Marcovic M., Bandyopadhyay M., Manderson L., Allotey P., Murray S., Vu T. Day surgery in Australia. Quantitative research report. *J Sociol (Melb)* 2004; 40: 74-84.
10. Aylin P., Williams S., Jarman B., Bottle A. Trends in day surgery rates. *BMJ* 2005; 331: 803.
11. Andersson L., Sundstrom-Poromaa I., Wulff M., Astrom M., Bixo M. Implications of antenatal depression and anxiety for obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 467-76.
12. Wang S.M., Kain Z.N. Preoperative anxiety and postoperative nausea and vomiting in children: is there an association? *Anesth Analg* 2000; 90: 571-5.
13. Bauer K.P., Dom P.M., Ramirez A.M., O'Flaherty J.E. Preoperative intravenous midazolam: benefits beyond anxiolysis. *J Clin Anesth* 2004; 16: 177-83.

*Submitted 14.09.2017*

*Reviewer cand. of med. sciences, docent S. S. Shcherbakov,  
date of review 21.09.2017*

I. I. Chesov

## ASSESSMENT OF SPREAD AND DISTRIBUTION PATTERN OF CONTRAST DYE INJECTED UNDER ULTRASOUND GUIDANCE IN THE TRANSVERSE ABDOMINAL PLANE. A CADAVERIC STUDY

*“Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy,  
“Valeriu Ghereg” Department of Anesthesia and Reanimatology,  
Chisinau, Republic of Moldova*

УДК 616-08

И. И. Кесов

### ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕНИЯ И РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КОНТРАСТНОГО КРАСИТЕЛЯ, ВВОДИМОГО ПОД УЛЬТРАЗВУКОВЫМ КОНТРОЛЕМ В ПОПЕРЕЧНУЮ АБДОМИНАЛЬНУЮ ПЛОСКОСТЬ. АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Введение.** Оптимальный объем и концентрация вводимого анестетика остаются спорными в случае ТАР-блока.

**Цель** исследования состояла в оценке распространения красителя, вводимого в поперечную абдоминальную плоскость.

**Методы.** Исследование было проведено на 15 трупах, распределенных на 3 группы в зависимости от объема вводимого красителя (10, 20 и 40 мл). Степень распространения красителя определялась путем рассечения брюшной стенки.

**Результаты.** Выявлены значительные различия в распределении красителя после инъекции 10 мл по сравнению с 20–40 мл ( $p < 0,001$ ). Существенных различий в распределении красителя после инъекции 20 и 40 мл не обнаружено ( $p > 0,05$ ). Установлена сильная положительная корреляция между степенью распространения и объемом вводимого красителя.

**Вывод.** Распространение красителя было сходным при введении объема 20 и 40 мл, значительно превышая распространение после инъекции объема 10 мл.

**Ключевые слова:** ТАР-блок, трупное исследование, распространение красителя.

UDC 616-08

I. I. Chesov

### ASSESSMENT OF SPREAD AND DISTRIBUTION PATTERN OF CONTRAST DYE INJECTED UNDER ULTRASOUND GUIDANCE IN THE TRANSVERSE ABDOMINAL PLANE. A CADAVERIC STUDY

**Introduction.** Optimal volume and concentration of injected local anesthetic, as well as sensory block extension remain controversial in case of TAP-block.

**The aim** of the present study was to assess the extent and the pattern of dye (methylene blue) spread, injected in the transverse abdominal plane on fresh un-fixed cadavers.

**Methods.** The study was conducted on 15 fresh unembalmed. Cadavers were randomly assigned into 3 equal groups, depending on the amount of dye injected into transverse abdominal area (10, 20 and 40 mL). An ultrasound-guided injection of dye (methylene blue 1%) into the TAP plane was performed for each hemi-abdominal wall. The extent of spread within the TAP plane was determined by detailed dissection of the hemi-abdominal wall. The cranio-caudal and medio-lateral distribution of dye was assessed for every single cadaver bilaterally.

**Results.** The results of present cadaveric study demonstrate significant differences in the dye distribution after injection of 10 mL methylene blue in the transverse abdominal plane, compared with 20 to 40 mL of contrast medium ( $p < 0.001$ ). At the same time, there were no significant differences in the distribution of the cranial-caudal and medio-lateral spread of dye after injection of 20 and 40 ml into the transverse abdominal area ( $p > 0.05$ ). A strong positive correlation was found between the cephalo-caudal and medio-lateral extent of methylene blue and the volume of dye injected in the transverse abdominal area.

**Conclusion.** Our results suggest that 20 mL of contrast dye injected into transverse abdominal space provide significant larger spread in cranial-caudal and medio-lateral distance than the volume of 10 mL. At the same time, the spread of contrast dye was similar for volumes of 20 and 40 mL. The 20 mL may be an optimal volume of local anesthetics used for TAP block.

**Key words:** TAP-block, cadaveric study, spread of dye.

### **What is Already Known on This Subject?**

Transversus abdominis plane block (TAP-block) is a technique of postoperative regional analgesia, first described in 2001 by Rafi A. Ultrasound-guided TAP-block gain popularity in recent. It has been shown to be effective in reducing postoperative pain after lower and upper abdominal surgery. A series of studies have examined various concentrations and volumes of local anesthetics used for TAP-block [1–3]. Often, clinicians inject a volume of 15–30 mL up to 60 mL of local anesthetic, in different concentrations, when performing TAP block, but high doses means an increased risk of local anesthetics toxicity [4].

### **What is not Known Yet about the Topic?**

Still, there are concerns related to the optimal volume, concentration of the local anesthetic solution (LA) used for TAP-block, as well as sensory block extension.

### **What is New in This Article?**

Obviously, our data suggest that there is no differences in the maximum cephalo-caudal and medio-lateral spread of the dye in the transversus abdominal plane after injection of a volume of 40 and 20 mL. In the same time, the spread of contrast dye in transverse abdominal plane space is significant smaller after injection of a volume of 10 mL. Probably, volume of 20 mL may be an optimal volume of local anesthetics used for TAP-blocks.

### **Introduction**

Insufficiently controlled postoperative pain is associated with a variety of undesirable postoperative consequences, including lung and heart complications, distress and suffering, longer hospital stay of patients. Abdominal operations, by either laparotomy or laparoscopy, are accompanied by significant postoperative pain. Abdominal transverse

plane block is a relatively new technique for anesthetizing nerves after abdominal surgery, with the aim of improving postoperative comfort and satisfaction. Existing studies have demonstrated that TAP-block provides effective analgesia, especially in the T10-L1 dermatomes, being recommended for use after lower abdominal and gynecological operations [5; 6].

Several TAP-block techniques are described in the literature, but the optimal volume and concentration of local anesthetic injected and sensory block extension remain controversial [5]. Although cadaveric studies are not without challenges, such as the availability and source of cadavers, they remain a foundation for understanding regional anesthesia, especially when talking about peripheral nerve blocks [7; 8].

**The aim** of the present study was to investigate the extent and the pattern of dye (methylene blue) spread, injected under ultrasound guidance in the transverse abdominal plane on fresh unfixated cadavers. The anatomic study was conceptualized to test the hypothesis that different volumes of contrast dye injected under ultrasound guidance in the transverse abdominal area, influences the pattern and the extent of its spread.

### **Material and Methods**

Approval was obtained from the Research Ethics Committee of the “Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Moldova (Protocol Nr. 54 of 06/25/2014). The study was conducted on 15 fresh unembalmed cadavers without previous surgery/trauma to the abdomen: 11 males and 4 females. Cadavers were randomly assigned into 3 equal groups, depending on the amount of dye injected into transverse abdominal plane (10, 20 and 40 mL). Anthropometric data were collected for each specimen. The unembalmed adult cadaveric specimens were obtained from the Department of Intensive Care, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova. Written consent signed by the caregiver/legal representative of the deceased was obtained in each case. Bilateral injection of dye into the transverse abdominal plane was performed prior to cadaveric dissection. Over all thirty TAP-blocks were performed. Dissections of 30 cadaveric hemi-abdominal walls were done. The sequence of the study was as follows. Each cadaver was placed in a supine position. First, an ultrasound scan was performed to identify the muscular layers of abdominal wall and to define the transverse abdominal plane bilaterally. A portable ultrasound machine (Mindray Ultrasound Diagnostic System M7, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics CO., LTD, Nanshan, Shenzhen, R. P. China), with a 12 MHz linear probe was used for all procedures. The ultrasound probe was positioned on the lateral abdominal wall cephalad to the iliac crest and caudal to the costal margin. An ultrasound-guided injection of dye (methylene blue 1%) into the TAP plane was performed for each hemi-abdominal wall, through 18 gauge Vaso-fix Safety catheter needle (B. Braun Melsungen AG 34209 Melsungen Germany) using an in-plane mid-axillary approach. After the dye injection, its extent of spread within the TAP was determined by detailed dissection of the hemi-abdominal wall. The cadavers were dissected 6–12 hours later in layers from superficial to deep. The cranio-caudal and medio-lateral distribution of dye was measured and described for each of the cadavers bilaterally. The relationship between the distance measured and the injected volume was determined. Descriptive statistics were used to report the anthropometric characteristics of cadaveric specimens, and the extent of injected dye. For multiple comparison one way ANOVA was used, by pairs post-hoc analysis Duncan test was applied. Pearson correlation coefficient was used to correlate the spread of contrast dye with the volume injected. Data are presented as mean (SD) and median (interquartile range). SPSS 17.0.1 was used

as statistical software (IBM Inc., Armonk, NY);  $p < 0.05$  was considered as statistically significant.

## Results

All 15 cadavers were examined bilaterally. Thus, 30 hemi-abdominal (10 per group) walls were successfully injected and dissected. The cadavers' mean age at death was  $(75.3 \pm 4.34)$  years, with a range between 66 and 81 years. 11 cadavers (73.33%) were male and 4 cadavers (26.67%) were female. Body weight was  $(75.5 \pm 6.5)$  kg, height  $(169.4 \pm 4.8)$  cm, and mean body mass index  $(25.9 \pm 2.8)$  (range 22–32). There was no statistically significant difference between the groups in terms of demographic or anthropometric characteristics ( $p > 0.05$ ). Specimens' data are showed in Table 1.

Both cephalo-caudal and medio-lateral spread of dye was observed in all cadavers. The extent of transverse abdominal space staining in cephalo-caudal and medio-lateral directions was in relation to injected volumes, as shown in Fig. 1.

The average length of the contrast dye distribution in the cephalic-caudal dimension was  $(12.8 \pm 1.54)$  cm (95% CI 11.7 to 13.9) for the 40 mL methylene blue injection, and  $(11.75 \pm 1.68)$  cm (95% CI 10.5 to 13.0) for the 20 mL methylene blue injection,  $p > 0.05$ . After 10 mL methylene blue injection in the transverse abdominal place, average cephalo-caudal extension of dye was  $(6.20 \pm 0.88)$  cm, being significant lower than for volumes of 40 and 20 ml (95% CI 5.5 to 6.8),  $p = 0.00006$  and  $p = 0.00014$ , respectively. Characteristics of spread of injected dye in the transverse abdominal space are shown in Table 2.

No significant difference could be detected between the medio-lateral spread of 40 ml —  $(9.60 \pm 2.01)$  cm (95% CI 8.11 to 10.98) and 20 mL —  $(10.2 \pm 1.81)$  cm (95% CI 8.90 to 11.5) of methylene blue in the transverse abdominal plane ( $p > 0.05$ ). At the same time, the medio-lateral contrast dye extension after 10 mL methylene blue injection in the transverse abdominal plane was significantly less comparing with 40 mL and 20 mL injections ( $p = 0.00015$  and  $p = 0.000065$ , respectively).

As shown in Fig. 2, strong correlation was found between the cephalo-caudal and medio-lateral extent of methylene blue and the volume of dye injected in the transverse abdominal area ( $R^2 = 0.607$ ,  $p = 0.00001$  and  $R^2 = 0.321$ ,  $p = 0.003$ , respectively).

The results of present cadaveric study demonstrate significant differences in the dye distribution after injection of 10 mL methylene blue in the transverse abdominal plane, compared with 20 to 40 mL of contrast medium ( $p < 0.001$ ). At the same time, there were no significant differences in the distribution of the cranial-caudal and medio-lateral spread of dye after injection of 20 and 40 mL into the transverse abdominal area ( $p > 0.05$ ).

Table 1

### Patients Characteristics at the Time of Death, n=15)

Characteristics	Group 1 (10 mL), n=5	Group II (20 mL), n=5	Group III (40 mL), n=5
Age, years (M±DS)	75.8±2.7*	75.2±5.6*	78.0±5.7*
Weight, kg (M±DS)	73.6±7.1*	75.0±7.1*	77.5±5.2*
Height, cm (M±DS)	170.6±2.4*	168.4±4.6*	169.2±6.9*
BMI, kg/mI (M±DS)	24.8±1.8*	25.8±2.8*	27.0±3.7*
Male/Female, n	3/2	4/1	4/1

Note. Data are presented as Mean±SD or number; BMI — Body Mass Index; \* —  $p > 0.05$ .





a



b

Fig. 1. Photograph of dissection specimens. Spread of the dye in the transversus abdominal plane following 10 mL (a) and 40 mL (b) methylene blue injection

A strong positive correlation was found between the cephalo-caudal and medio-lateral extent of methylene blue and the volume of dye injected in the transverse abdominal area.

**Discussion.** After the initial description of the TAP block technique by A. Rafi (2001), numerous studies have emphasized its value [9–11]. The TAP-block has been shown to be effective in reducing postoperative pain after lower and upper abdominal surgery.

A series of studies have examined various concentrations of local anesthetics administered during the procedure of TAP-blocks [1–3]. A. Rafi (2001) described the use of 20 ml of local anesthetic for each hemi-abdomen for postoperative analgesia. J. McDonnell et al. (2004) reported the administration of 20 mL of lidocaine 0.5% on either side of the abdomen, in healthy volunteers during the TAP block. Most doctors usually inject a total of 15–30 mL to 60 mL of local anesthetic, in different

Table 2  
Characteristics of spread of injected dye (10, 20 and 40 ml 1% methylene blue) in the transverse abdominal plane, cm

Contrast dye volume	Dye distribution, cm	
	Cephalo-caudal spread	Medio-lateral spread
10 mL, n=10		
max	8	7
min	4,5	4,5
mean	6,20±0,88*	5,75±0,86*
20 mL, n=10		
max	15	13
min	9	7
mean	11,75±1,68*	10,20±1,81*
40 mL, n=10		
max	16	14
min	11	7
mean	12,80±1,54*	9,60±2,01*

Note. \* — values are presented as mean±SD.

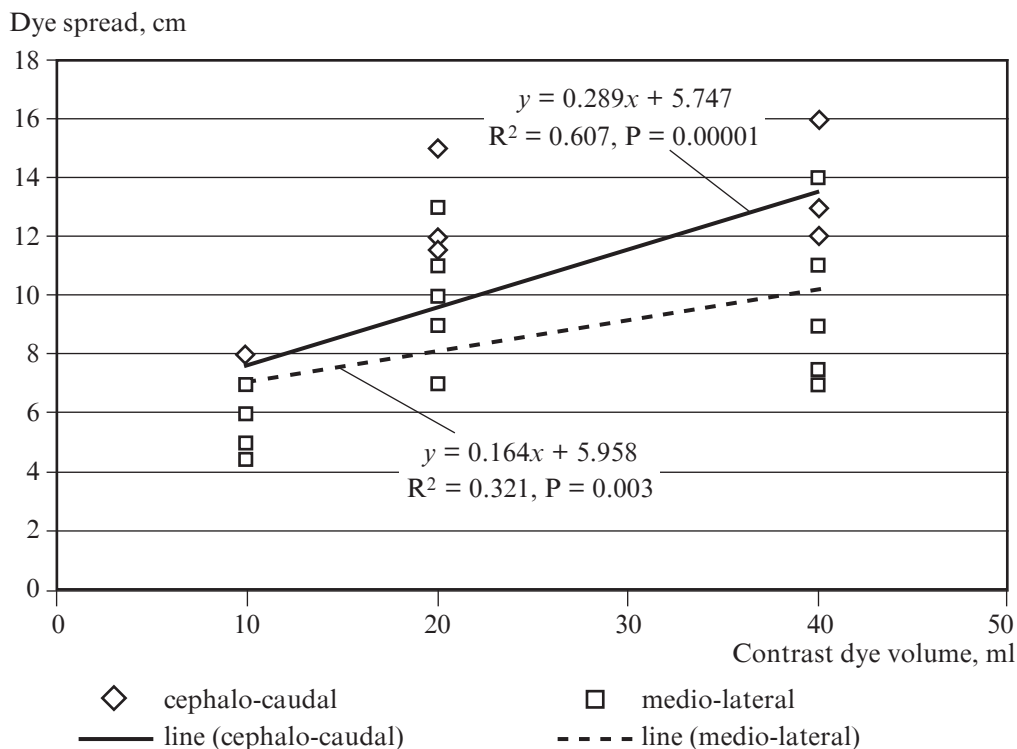


Fig. 2. Correlation between the cephalo-caudal and medio-lateral spread of methylene blue and the volume of dye injected in the transverse abdominal plane

concentrations, when performing TAP-block, but high doses can carry an increased risk of toxicity [4].

Cadaveric studies provide a viable option for practicing US imaging for peripheral blocks [8]. A number of important cadaver studies in adults that offer important insights into peripheral blocks has been reported. M. Barrington et al. (2009) injected 5 mL of contrast dye into human cadavers under ultrasound guidance in order to perform sub-costal TAP-block. After cadaver's dissection, the authors found that single injections covered dermatomes T9–T10, whereas multiple injections covered nerves T8–T11 [12]. J. McDonnell et al. (2007) conducted a cadaveric study to evaluate the distribution of methylene blue injected into the transversus abdominis plane via the triangles of Petit [13]. The authors found an equal spread of contrast within the TAP when using 0.3 and 0.6 mL/kg. T. Tran et al (2009) injected 20 ml of aniline blue dye (0.25% in distilled water) into the TAP under ultrasound guidance, above the iliac crest in the mid-axillary line in cadavers. After dissection, dye was seen distributed between the iliac crest, costal margin, and rectus muscle with an average area of 45 cm<sup>2</sup>. Segmental nerves involved in the dye were T10, T11, T12, and L1 [14]. T. Murouchi et al. (2013) conducted a cadaveric study to evaluate the spread of dye after ultrasound-guided subcostal and mid-axillary transversus abdominis plane block. Authors injected 10 mL of dye on each hemi-abdomen and found the involvement of T7, T8–11, T12, and L1 nerves [15].

The results of our cadaveric study showed that the spread of dye was different depending on the volume of injected contrast. A strong positive correlation was demon-

strated between the volume of contrast medium injected into transverse abdominal area and cranio-caudal or medial-lateral extent of its distribution. At the same time, our results showed a similar distribution of the contrast dye in the transverse abdominal plane after injection of volumes of 20 and 40 mL, presenting a potential utility in calculating doses and concentrations of local anesthetic used during ultrasound-guided TAP blocks in patients undergoing abdominal surgery.

This anatomic study is the first of this type in the Republic of Moldova, where the spread of contrast dye injected into the transverse abdominal space under ultrasound guidance has been investigated by anatomical dissection.

Our study has several limitations. Being a cadaveric study, the way in which fluid passes through, the fascial planes, the echogenicity of tissues may be different in real patients. Tissue inflammation and surgical incision in patients undergoing abdominal surgery could influence the pattern of spread of local anesthetic injected into the TAP-block. One limitation can be considered the relatively small sample size. Thus, the present anatomic study results may serve only to support a hypothesis. It is of course the fact that actual cadaveric study results need to be confirmed in human studies, including clinical effect of TAP-block and satisfaction of patients, surgeons and anesthesiologists. This pre-clinical study may be helpful for determining an appropriate volume for ultrasound-guided TAP-block in patients undergoing abdominal surgery.

### Conclusion

The findings of our anatomic study may help the understanding of injected dye spread following ultrasound-guided TAP injections. Our results suggest that 20 mL of contrast dye injected into transverse abdominal space provide significant larger spread in cranial-caudal and medio-lateral distance than the volume of 10 mL. At the same time, the spread of contrast dye was similar for volumes of 20 and 40 mL. Thus, our findings suggest that the volume of 20 mL may be an optimal volume of analgesia during TAP blocks in patients after abdominal surgery. Further in vivo studies are needed to investigate the minimum volume of ultrasound-guided injected contrast required to cause a sensory blockade of the anterior abdominal wall.

### Disclosure

The author declares no conflicts of interest. This study has received no financial support.

### Acknowledgments

The author is grateful to Dr. Prof Adrian Belii and Dr. Corina Cardaniuc for their continued support and help in the review of this manuscript.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Latzke D.* Pharmacokinetics of the local anesthetic ropivacaine after transversus abdominis plane block in healthy volunteers / D. Latzke, P. Marhofer, S. Kettner // *Eur J Clin Pharmacol.* – doi: 10.1007/s00228-011-1139-8.
2. *Plasma ropivacaine concentrations after ultrasound-guided transversus abdominis plane block / J. Griffiths, F. Barron, S. Grant [et al.]* // *Br J Anaesth.* – 2010. – № 105. – P. 853–856.
3. *Kato N.* Serum concentration of lidocaine after transversus abdominis plane block / N. Kato, Y. Fujiwara, M. Harato // *J Anesth.* – 2009. – № 23. – P. 298–300.
4. *Patterns, Dermatomal Anesthesia, and Ropivacaine Serum Concentrations After Bilateral Dual Transversus Abdominis Plane Block / J. Børglum, K. Jensen, A. F. Christensen [et al.]* // *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* – 2012. – № 3. – P. 294–301.

5. *Clinical Implications of the Transversus Abdominis Plane Block in Adults* / M. J. Young, A. W. Gorlin, V. E. Modest, S. A. Quraishi // *Anesthesiol Res Pract.* – 2012. – № 1. – P. 645–731.
6. *Perioperative transversus abdominis plane (TAP) blocks for analgesia after abdominal surgery* / A. Charlton, M. Cyna, P. Middleton, J. D. Griffiths // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2010. – № 8. – P. 77–75.
7. *Lonnqvist P. A. Anatomical dissections are not obsolete. Cadaver studies can still provide important information for regional anaesthesia* / P. A. Lonnqvist, A. Bosenberg // *Eu J Anesthesiolog.* – 2014. – № 31. – P. 303–304.
8. *Ultrasound imaging in cadavers: training in imaging for regional blockade at the trunk* / B. Tsui, D. Dillane, J. Pillay, A. Walji // *Canadian J Anesth.* – 2008. – № 55 (2). – P. 105–111.
9. *Conaghan P. Efficacy of transversus abdominis plane blocks in laparoscopic colorectal resections* / P. Conaghan, C. Maxwell-Armstrong, N. Bedforth // *Surg Endosc.* – 2010. – № 24. – P. 2480–2484.
10. *Mukhtar K. Transversus abdominis plane block for renal transplant recipients* / K. Mukhtar, I. Khattak // *Br J Anaesth.* – 2010. – № 104. – P. 663–667.
11. *Niraj G. Analgesic efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane block in patients undergoing open appendectomy* / G. Niraj, A. Searle, M. Mathews // *Br J Anaesth.* – 2009. – № 103. – P. 601–606.
12. *Spread of injectate after ultrasound-guided subcostal transversus abdominis plane block: a cadaveric study* / M. J. Barrington, J. J. Ivanusic, W. M. Rozen, P. Hebbard // *Anaesthesia.* – 2009. – № 64. – P. 745–795.
13. *Transversus abdominis plane block: a cadaveric and radiological evaluation* / J. G. McDonnell, B. D. O'Donnell, T. Farrell [et al.] // *Reg Anesth Pain Med.* – 2007. – № 32. – P. 399–404.
14. *Determination of spread of injectate after ultrasound-guided transversus abdominis plane block: a cadaveric study* / T. Tran, J. Ivanusic, P. Hebbard, M. Barrington // *Br J Anaesth.* – 2009. – № 102. – P. 123–130.
15. *Ultrasound-guided subcostal and midaxillary transversus abdominis plane block: a cadaveric study of the spread of injectate* / T. Murouchi, M. Yamauchi, E. Gi [et al.] // *Masui.* – 2013. – № 62 (1). – P. 60–63.

## REFERENCES

1. Latzke D., Marhofer P., Kettner S. et al. Pharmacokinetics of the local anesthetic ropivacaine after transversus abdominis plane block in healthy volunteers [published online ahead of print October 27, 2011]. *Eur J Clin Pharmacol.* doi: 10.1007/s00228-011-1139-8.
2. Griffiths J., Barron F., Grant S., Bjorksten A., Hebbard P., Royse C. Plasma ropivacaine concentrations after ultrasound-guided transversus abdominis plane block. *Br J Anaesth.* 2010; 105: 853Y856.
3. Kato N., Fujiwara Y., Harato M. et al. Serum concentration of lidocaine after transversus abdominis plane block. *J Anesth.* 2009; 23: 298Y300.
4. Børglum J., Jensen K., Christensen A.F., Hoegberg L., Johansen S., Lonnqvist P.A., Jansen T. Patterns, Dermatomal Anesthesia, and Ropivacaine Serum Concentrations After Bilateral Dual Transversus Abdominis Plane Block. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* & Volume 37, Number 3, May-June 2012. P 294-301.
5. Young M.J., Gorlin A.W., Modest V.E., Quraishi S.A. Clinical Implications of the Transversus Abdominis Plane Block in Adults. *Anesthesiol Res Pract.* 2012; 2012: 731645. doi: 10.1155/2012/731645
6. Charlton A., Cyna M., Middleton P., Griffiths J.D. Perioperative transversus abdominis plane (TAP) blocks for analgesia after abdominal surgery, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 8, Article ID CD007705, 2010.

7. Lonnqvist P.A., Bosenberg A. Anatomical dissections are not obsolete. Cadaver studies can still provide important information for regional anaesthesia. *Eu J Anesthesiolog* 2014; 31: 303-304.
8. Tsui B., Dillane D., Pillay J., Walji A. Ultrasound imaging in cadavers: training in imaging for regional blockade at the trunk. *Ccnadian J Anesth* 2008; 55(2): 105-111.
9. Conaghan P., Maxwell-Armstrong C., Bedforth N. et al. Efficacy of transversus abdominis plane blocks in laparoscopic colorectal resections. *Surg Endosc.* 2010; 24: 2480-4.
10. Mukhtar K., Khattak I. Transversus abdominis plane block for renal transplant recipients. *Br J Anaesth.* 2010; 104: 663-4.
11. Niraj G., Searle A., Mathews M. et al. Analgesic efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane block in patients undergoing open apendicectomy. *Br J Anaesth.* 2009; 103: 601-5.
12. Barrington M.J., Ivanusic J.J., Rozen W.M., Hebbard P. Spread of injectate after ultrasound-guided subcostal transversus abdominis plane block: a cadaveric study. *Anaesthesia.* 2009; 64: 745-50.
13. McDonnell J.G., O'Donnell B.D., Farrell T., Gough N., Tuite D., Power C., Laffey J. Transversus abdominis plane block: a cadaveric and radiological evaluation. *Reg Anesth Pain Med* 2007; 32: 399-404.
14. Tran T., Ivanusic J., Hebbard P., Barrington M. Determination of spread of injectate after ultrasound-guided transversus abdominis plane block: a cadaveric study. *Br J Anaesth.* 2009; 102: 123-127.
15. Murouchi T., Yamauchi M., Gi E., Takada Y., Mizuguchi A., Yamakage M., Fujimiya M. Ultrasound-guided subcostal and midaxillary transversus abdominis plane block: a cadaveric study of the spread of injectate. *Masui.* 2013; 62 (1): 60-63.

*Submitted 14.08.2017*

*Reviewer MD, prof. A. Zlotnik,  
date of review 04.09.2017*

**УДК 618.3-06:(616.12-008.331+661-005.98+616.8-009.24)-089.5-08-039.35**

**Я. М. Підгірний**

## **ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ СЕПСИСУ У ВАГІТНИХ І ПОРОДІЛЕЙ: ДИСКУСІЙНІ ПИТАННЯ НАСТАНОВИ “SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN INTERNATIONAL GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF SEPSIS AND SEPTIC SHOCK: 2016”**

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

**УДК 618.3-06:(616.12-008.331+661-005.98+616.8-009.24)-089.5-08-039.35**

**Я. М. Підгірний**

### **ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА У БЕРЕМЕННЫХ И РОЖЕНИЦ: ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ “SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN INTERNATIONAL GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF SEPSIS AND SEPTIC SHOCK: 2016”**

Физиологические показатели беременных имеют особенности, которые вносят свои коррективы в классическую картину диагностики и лечения сепсиса/септического шока в данной категории больных.

---

© Я. М. Підгірний, 2017

Цель этой работы — изучение особенностей сепсиса и септического шока у беременных и рожениц, учитывая протокол “Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016”. Проблема сепсиса актуальна, в том числе и в акушерстве. В настоящее время инфекции занимают третье место в структуре материнской летальности и составляют около 15 %.

Обсуждаются данные диагностики и лечения 14 беременных/рожениц с сепсисом, который возник вследствие перитонита как результат хориоамнионита и послеродового эндометрита. Больные поступали в клинику в 2010–2016 гг. Всем женщинам было проведено интенсивную терапию (волемическая реанимация, кардиореспираторная поддержка, антибактериальная терапия) и операционное вмешательство (ликвидация перитонита, санация и дренирование брюшной полости). Состояние больных было оценено в  $(14,5 \pm 1,5)$  балла по шкале APACHE II, а состояние полиорганной дисфункции — в  $(5,0 \pm 1,0)$  балла по шкале SOFA.

**Ключевые слова:** сепсис, септический шок, беременность.

**UDC 618.3-06:(616.12-008.331+661-005.98+616.8-009.24)-089.5-08-039.35**

**Ya. M. Pidhirnyy**

**THE DIAGNOSTICS OF SEPSIS IN PREGNANT WOMEN AND DURING POSTPARTUM PERIOD: THE CONTROVERSIAL QUESTIONS OF SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN (INTERNATIONAL GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF SEPSIS AND SEPTIC SHOCK), UPDATED IN 2016**

Sepsis and septic shock clinical criteria were agreed in *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016*. Despite the imperfections of SIRS criteria (low specificity), their sensitivity reaches 100%.

According to modern ideas, sepsis is a systemic inflammatory response to infection (Systemic Inflammatory Response Syndrome — SIRS) always associated with the presence of infectious agent in the body. Clinical and metabolic manifestations of sepsis are similar to symptoms and criteria of system inflammatory response syndrome.

Physiological features of pregnant women are making adjustments to the classical picture of diagnosis and treatment. In the first trimester of pregnancy 15% of women are suffering from dyspnea. Increased heart rate is normal manifestation of the third mechanism of regulation of cardiac output (volume of circulating blood — first, the contractile ability of the myocardium — second). Increase in the number of leukocytes in peripheral blood of pregnant/postpartum women is a physiological process and creates difficulties in diagnostic process. The aim of study was to determine peculiarities of sepsis and septic shock in pregnant and postpartum women according to instructions of Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. The problem of sepsis is currently very severe in obstetrics. In now days, infections occupy third place in the structure of maternal mortality and make up about 15%. Systemic manifestations of sepsis/septic shock in pregnant/postpartum women (including the development of multiple organ dysfunction) can significantly outpace local changes of purulent source. If the primal source of infection is located in the uterus, the development of septic shock is not always accompanied by symptoms of “classical” metroendometritis, making it difficult to diagnose. It also detains radical sanation of the infectious source contributing to progression of multiple organ dysfunction. In 2001 E. P. Rivers et al. published an article in highly ranked journal *N Eng J Med*, which is cited by various authors until now. The whole algorithm of infusion and inotropic therapy was developed on its basis for patients with sepsis and septic shock. Despite this, in present time many authors doubt in expediency of achieving CVP 8-13

mmHg (J. H. Boyd et al 2011; M. Cessoni et al 2011; Marik P. E. et al 2008)., sodium ions accumulate in the extracellular space (interstitial and intravascular) in pregnant; as a result tissues become hydrophilic and tissue “physiological edema” develops. Given the presence of capillary loss syndrome in pregnant/ postpartum women (preeclampsia / eclampsia) controversial is the question of the qualitative composition of the infusion therapy.

There are no safe antibiotics for pregnant women according to *Food and Drug Administration* — FDA (USA). Therefore, the problem of antibiotic therapy in these patients also have its own features.

Physiological features of pregnant woman are making adjustments to the classical picture of diagnosis and treatment of sepsis/septic shock in this group of patients. The aim of study was to determine peculiarities of sepsis and septic shock in pregnant and postpartum women according to instructions of Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. The problem of sepsis is currently very severe in obstetrics. In now days, infections occupy third place in the structure of maternal mortality and make up about 15%.

In this article we have discussed the results of the diagnosis and treatment of 14 pregnant /postpartum women with sepsis, who came to the clinic of anesthesiology and intensive care of the Lviv Regional Hospital from 2010 to 2016. Chorioamnionitis and endometritis were the main reasons of peritonitis and sepsis. Intensive therapy (volemic resuscitation, cardio-respiratory support, antibiotic therapy) and surgical intervention (eliminating the causes of peritonitis, sanitation and drainage of the abdominal cavity) were conducted to all the patients. The patient’s general condition was evaluated by APACHE II scale at  $(14.5 \pm 1.5)$  points and multiple organ dysfunction was evaluated at  $(5.0 \pm 1.0)$  points by SOFA scale.

**Key words:** sepsis, septic shock, pregnancy.

## Вступ

Згідно з міжнародною настановою “Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016”, для верифікації діагнозу «Сепсис» аналізуються загальноклінічні ознаки, параметри гемодинаміки, прояви запалення та дисфункції органів.

Запалення — це комплексна судинно-мезенхімальна неспецифічна реакція на ушкодження тканин, що викликана інфекційними та неінфекційними агентами. Ця реакція спрямована на видалення патогенного агента, відновлення структури та функцій ушкоджених тканин (Jacobi J., 2002). У висновках, які зроблені експертами й опубліковані “The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)”, вказується на обмеженість важливості проявів запалення, наголошується на недостатній специфічності, чутливості критеріїв загальної відповіді організму на запалення (SIRS). Робоча група прагнула диференціювати сепсис від неускладненої інфекції та удосконалити визначення сепсису і септичного шоку, які б відповідали більш глибокому розумінню патобіології цього процесу. Основні механізми розвитку SIRS — це ушкодження ендотелію, активація лейкоцитів, зовнішнього та внутрішнього шляху коагуляції, порушення фібринолізу, агрегація тромбоцитів, вплив на систему комплементу, калікреїн-кінінову систему, обмін катехоламінів і глюкокортикоїдів, порушення адекватної імунної відповіді. Проте ушкодження ендотелію лежать в основі, принаймні, ще одного грізного критичного стану — прееклампсії (гестозу). Якщо враховувати й ті зміни, які виникають в організмі вагітної жінки («норма вагітності»), то стають очевидними проблеми в діагностиці у вагітних ознак SIRS як компонента діагнозу «Сепсис». Згідно з дефі-

ніцією Sepsis-3, сепсис — це органна дисфункція, яка викликана порушенням регуляції реакції організму хворого на інфекцію та загрожує життю людини, а септичний шок визначається як стан циркуляторних, клітинних і метаболічних порушень, що виникають в організмі хворого внаслідок сепсису.

Фізіологічні особливості вагітної жінки вносять корективи в класичну картину діагностики та лікування у вищевказану настанову.

Натомість проблема сепсису залишається сьогодні дуже гострою, у тому числі в акушерстві. Нині у світі інфекції посідають третє місце у структурі материнської летальності і становлять близько 15 %. У Росії материнська летальність, пов'язана із сепсисом під час пологів і в післяопераційному періоді, у загальній структурі материнської летальності становить 3,4 %. За даними А. В. Куликова і співавт. (2012), з усіх пацієнток акушерського профілю, які надходили в критичному стані до відділення АРІТ обласної клінічної лікарні Єкатеринбурга з лікувально-профілактичних закладів Свердловської області, у 43,2 % були гнійно-септичні ускладнення [1].

**Мета** дослідження — визначити особливості перебігу сепсису та токсико-септичного шоку у вагітних і породілей, враховуючи міжнародну настанову з лікування сепсису/септичного шоку (“Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016”).

### Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 14 хворих на сепсис, що виник унаслідок перитоніту на ґрунті хоріоамніоніту та післяпологового ендометриту, які надходили до клініки анестезіології та інтенсивної терапії Львівської обласної клінічної лікарні з 2010 по 2016 рр. Усім хворим було проведено інтенсивну терапію (волемічну ресусcitaцію, кардіореспіраторну підтримку, антибіотикотерапію та ін.) і операційне втручання (усунення причин перитоніту, санація та дренування черевної порожнини). Загальний стан хворих оцінювали в  $(14,5 \pm 1,5)$  бала за шкалою APACHE II, а стан поліорганної дисфункції — в  $(5,0 \pm 1,0)$  бала за шкалою SOFA.

### Результати дослідження та їх обговорення

В організмі жінки вже на початку вагітності виникають фізіологічні зміни, які можна вважати «нормою вагітності», але які суттєво впливають на діагностику та лікування сепсису. Так, середнє прибавлення води за час вагітності в організмі жінки становить від 6 до 8 л, з яких 4–6 л припадає на позаклітинний простір (рис. 1).

Якщо ще враховувати особливості антибіотикотерапії вагітних, то стає очевидною проблема як діагностики, так і інтенсивної терапії сепсису у даної категорії хворих (табл. 1):

1. Більш легкому перебігу сепсису у вагітних сприяють молодий вік, як правило, відсутність фонового захворювання, обмежене джерело інфекції (у більшості випадків порожниною малого таза), національна програма надання допомоги вагітним і породіллям.

2. Швидкий прогрес септичного процесу може бути зумовлений зниженням активності клітинної ланки імунітету у вагітних (зміни співвідношення Th1 : Th2), схильністю до внутрішньоклітинних збудників (бактерії, віруси, паразити), лейкоцитозом, збільшенням кількості D-димерів, дисфункцією ендотелію, зниженням рівня АТ III, протеїнів С і S, активності фібринолізу, зростанням під час пологів прозапальних цитокінів. До цього ще слід додати наявність запальної реакції при усклад-



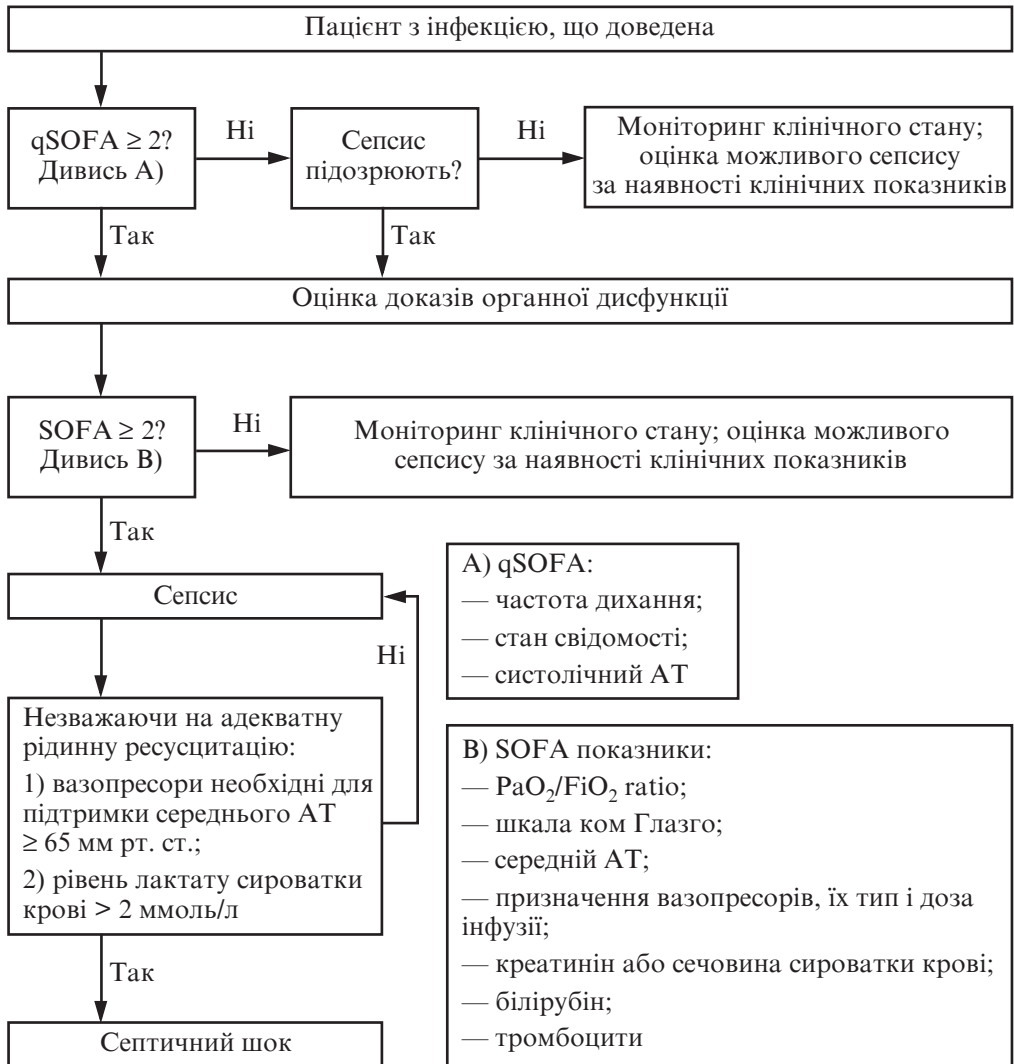


Рис. 1. Алгоритм діагностики сепсису згідно із SEPSIS-3: qSOFA — частота дихання, ментальний статус, АТ<sub>С</sub>; SOFA — Pa/FiO<sub>2</sub>, шкала ком Глазго, САТ, інотропна та вазопресорна підтримка, креатинін, білірубін, тромбоцити

неннях вагітності (пreekлампсія, еклампсія, HELLPЕ-синдром) — «материнська відповідь на запалення» (MSIR —maternal system icinflammatory response).

3. Системні прояви сепсису (у тому числі розвиток поліорганної дисфункції) можуть значно випереджати локальні зміни гнійного джерела.

4. Можна погодитися з А. В. Куликовим і співавт. (2012), що розвиток сепсису/септичного шоку при первинному джерелі інфекції в матці далеко не завжди супроводжується симптомами «класичного» метроендометриту, що утруднює діагностику та затримує радикальну санацію джерела інфекції, сприяючи прогресу поліорганної дисфункції [1].

**Критерії діагностики сепсису і органних дисфункцій  
згідно із “Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for  
Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012; 2016”**

Загальні ознаки	Запальні ознаки
Температурна реакція: $\geq 38,5$ °C або $\leq 36$ °C	Лейкоцити $\geq 12$ тис. кл. або $\leq 4$ тис. кл. Нормальна кількість лейкоцитів, але більше 10 % незрілих форм
Частота серцевих скорочень $\geq 90/\text{хв}^{-1}$	C-реактивний білок плазми більше ніж удвічі перевищує показник норми
Частота дихальних рухів	Прокальцитонін у плазмі більше ніж удвічі перевищує показник норми
Змінений психічний статус	
Гіпергідратація або позитивний баланс рідини ( $\geq 20$ мл/кг протягом 24 год)	
Гіперглікемія (цукор крові $\geq 140$ мг/дл, або 7,7 ммоль/л) за відсутності цукрового діабету	
Гемодинамічні зміни	
Артеріальна гіпотензія: $\text{AT}_{\text{сист.}} \leq 90$ мм рт. ст.; $\text{САТ} \leq 70$ мм рт. ст.; зниження $\text{AT}_{\text{сист.}}$ більше ніж на 40 мм рт. ст. від вікової норми	
Показники органної дисфункції	
<i>Респіраторна:</i> артеріальна гіпоксемія: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$	
<i>Ниркова:</i> Гостра олігурія: темп сечовиділення $\leq 0,5$ мл/(кг·год) щонайменше 2 год, незважаючи на волемічну ресусцитацію Зростання креатиніну: $\geq 0,5$ мг/дл, або 0,442 ммоль/л	
<i>Коагуляція:</i> INR: $\geq 1,5$ і/або АЧТТ $\geq 60$ с Тромбоцитопенія: $\leq 100$ тис. кл.	
<i>ШКТ:</i> відсутність перистальтики	
<i>Печінка:</i> білірубін $\geq 4$ мг/дл (70 мкмоль/л)	
Ознаки гіперфузії тканин	
<i>Гіперлактатемія:</i> $\geq 1$ ммоль/л	
<i>Знижена швидкість наповнення нігтьового ложа</i>	

Питання про санацію первинного джерела інфекції оптимально потрібно вирішити у перші 6 год перебування вагітної/породіллі у відділенні АРІТ [3]. При розвитку тяжкого сепсису/септичного шоку йдеться не про локальне гнійне джерело, а про загальну відповідь організму на запалення. У цьому разі традиційні симптоми післяпорогового ендометриту можуть бути стертими і невиразними. Слід зауважити, що ні бімануальне дослідження, ні ультразвунографія матки не завжди надають необхідну інформацію. Також існує велика ймовірність вторинного інфікування.

Нижче наведено не абсолютні показання до гістеректомії, а ті клінічні ситуації, які потребують відповіді на питання про необхідність проведення операційного втручання.

1. Крім матки, не виявлено інших джерел інфекції, які б були причиною тяжкості стану.

2. При невідповідності погіршення стану пацієнтки і симптомів основного захворювання (наростання органної дисфункції).

3. Наростання симптомів загальної відповіді організму на запалення, незважаючи на адекватну інтенсивну терапію.

4. Наростання рівня С-реактивного білка та прокальцитоніну.

5. Антенатальна смерть плода на фоні інфекційного процесу будь-якої локалізації.

6. Ознаки, появи або прогресування поліорганної дисфункції.

Первинним джерелом сепсису в акушерстві, зазвичай, є вагітна, післяабортна або післяпорогова матка. У класичної «септичної матки» наявність гнійного або гнійно-некротичного запалення децидуальної оболонки і міометрія, як правило, поєднується з тромбофлебітом вен матки та малого таза. Морфологічними наслідками SIRS є васкуліти, інтерстиційне запалення, гіперплазія лімфоїдної тканини й органів кровотворення. Компонентом септичного шоку зазвичай є ДВЗ-синдром. Залежно від переважаючого процесу (коагуляція або фібриноліз) проявами ДВЗ-синдрому є утворення фібринових згустків у мікроциркуляторному руслі або коагулопатичні кровотечі.

Клінічні ситуації, при яких слід прийняти рішення про доцільність органозберігаючої тактики, такі:

1. Верифіковане/сановане інше джерело інфекції, яке зумовлювало тяжкість стану хворої.

2. Стабільні показники SIRS.

3. Не прогресує синдром поліорганної недостатності.

4. Не зростає рівень прокальцитоніну.

5. Живий плід.

6. Немає клініки септичного шоку.

Проаналізувавши загальноклінічні ознаки сепсису, слід зауважити, що у вагітних і породілей є певні особливості. У першому триместрі вагітності задишка турбує близько 15 % жінок. До 19-го тижня вагітності прояви задишки є у 50 % жінок, а до 31-го тижня — у 75 %. У 60 % вагітних задишка виникає тільки при фізичному навантаженні, а у 20 % — у спокої (табл. 2).

Збільшення ЧСС є нормальним проявом третього механізму регуляції серцевого викиду (ОЦК — перший, скоротлива здатність міокарда — другий), це так звана ритмоінотропна залежність. Вона характеризується підвищенням сили серцевих скорочень зі збільшенням їх частоти. (Тахікардію вагітних, крім патологічних тахікардій, — не КОРИГУВАТИ!)

В організмі вагітної іони натрію накопичуються в позаклітинному просторі (інтерстицій та внутрішньосудинне русло), у результаті чого тканини стають гідрофільними, розвиваються «фізіологічні набряки».

Розглядаючи ознаки запалення як критерії діагностики сепсису, слід зауважити, що при нормально перебігаючій вагітності збільшується кількість лейкоцитів. До 30-го тижня вагітності кількість лейкоцитів зростає до 12–16 тис. кл. (табл. 3).

## Загальноклінічні ознаки сепсису та їх «корекція» під час вагітності

Ознаки	«Фізіологія вагітних»
1. $t \geq 38,3$ °C або $\leq 36$ °C	Норма
2. ЧСС $\geq 90$ /хв або більше ніж два стандартних відхилення над нормальним значенням для даного віку	$\uparrow$ ЧСС
3. Тахіпное	$\uparrow$ ЧД
4. Порушення свідомості	Сонливість
5. Значні набряки або позитивний баланс рідини ( $\geq 20$ мл/кг/24 год)	«Фізіологічні набряки»
Гіперглікемія (цукор крові $\geq 140$ мг/дл, або 7,7 ммоль/л) за відсутності цукрового діабету	Норма

Таблиця 3

## Ознаки запалення

Невагітні	Вагітні
Лейкоцити $\geq 12$ тис. кл. або $\leq 4$ тис. кл.	Лейкоцити $\uparrow$ з третього триместру (5–12 тис. кл.), досягаючи максимального значення до 30-го тижня вагітності (інколи до 16 тис. кл.), з початком переймів — до 25–30 тис. кл.
Нормальна кількість лейкоцитів, але незрілих їх форм більше 10 %	Лейкоцитарна формула: $\uparrow$ гранулоцитоз (у крові — до 3 % мієлоцитів та метамієлоцитів), кількість лімфоцитів і моноцитів — const
С-реактивний білок плазми крові вищий, ніж два стандартних відхилення від норми	Показовий
Прокальцитонін плазми крові вищий, ніж два стандартних відхилення від норми	Показовий

Волемічна ресусцитація досі викликає чимало дискусій у літературі [2]. E. P. Riversetal (2001) у надзвичайно рейтинговому журналі “N Eng J Med” опублікували статтю, яка й нині цитується різними авторами. На її основі було розроблено загальноновідомий алгоритм волемічної та інотропної терапії хворих на сепсис/септичний шок. В основі цього алгоритму — досягнення рівня ЦВТ 8–12 мм рт. ст. Ми вважаємо, що оптимальними орієнтирами інфузійної терапії, що адекватно проводиться, є САТ  $> 65$ –70 мм рт. ст. і темп сечовиділення  $> 0,5$ –1 мл/(кг·год). При дослідженні ЦВТ ми вимірюємо лише внутрішньосудинний тиск, але не можемо судити про внутрішньосудинний об'єм. Лише знаючи ЦВТ — ТМТ (Ppl), ми дістанемо уяву про наповнення центрального венозного руслу. На нашу думку, ЦВТ має значення як динамічний показник і може надати лікарю інформацію про адекватний темп інфузійної терапії для конкретного хворого. J. H. Boydetal (2011) вказує, що ЦВТ у хворих на септичний шок корелював з водним балансом лише у перші 12 год ін-

фузійної терапії. У наступні 4 дні позитивний водний баланс, який ґрунтувався на ЦВТ, був пов'язаний з ризиком збільшення летальності. Автор робить висновок, що ЦВТ можна використовувати для контролю інфузійної терапії тільки у перші 12 год [5]. Р. Е. Marik et al. на основі великого метааналізу роблять висновок про те, що моніторинг ЦВТ не може передбачити відповідь на волемічне навантаження при проведенні інфузійної терапії, і тому для таких цілей у клініці недоцільно використовувати ЦВТ [6], а М. Cessoni et al. (2011) відмічає, що АТ, ЦВТ і темп сечовиділення є грубими індикаторами гемодинамічного статусу. «Золотим стандартом» для моніторингу відповіді на інфузійну терапію є постійне вимірювання серцевого викиду [6–8].

J. L. Vincent, D. De Backer (2013) у своїй статті “Circulatoryshock” у журналі “N Engl J Med” виділили кілька етапів інфузійної терапії та визначили її цілі на кожному етапі. На етапі волемічної ресусцитації основною метою є корекція шоку та рятування життя. Тривалість цього етапу, як правило, оцінюється хвилинами, а інфузійна терапія проводиться болюсним введенням рідини. На етапі оптимізації протягом годин необхідно забезпечити тканинну перфузію шляхом титрування інфузії рідини плюс fluid challenge. У фазі стабілізації необхідно забезпечити нейтральний або від'ємний баланс рідини шляхом мінімальної підтримувальної інфузії, якщо неможливо забезпечити оральне вживання рідини. У подальшому (de-escalation) необхідно забезпечити виведення з організму надмірної рідини та проведення нутритивної терапії (табл. 4).

На етапі ресусцитації у хворих на септичний шок, інфузійну терапію проводили за ліберальною технологією і при введенні кристалоїдних препаратів дозою 25–30 мл/кг маси тіла та недосягненні САТ > 70 мм рт. ст. приєднували інотропні препарати. На етапі оптимізації інфузійна терапія нами проводилася за рестриктивною технологією (1–1,5 мл/кг маси тіла) та контролювалася темпом сечовиділення пацієнтки.

Стартовими розчинами для волемічної реанімації сьогодні розглядаються кристалоїди. Найважливішими характеристиками кристалоїдів є ступінь збалансованості та наявність носіїв резервної лужності. Звичайно, що найменш збалансовані

Таблиця 4

**Фази інфузійної терапії**

Показник	Ресусцитація	Оптимізація	Стабілізація	Деескалація
Принцип	Рятування життя	Рятування порушених вітальних функцій	Підтримка органних функцій	Органне видужання
Ціль	Корекція шоку	Оптимізація та підтримка тканинної перфузії	Нейтральний або від'ємний баланс рідини	Мобілізація надлишку рідини
Тривалість	Хвилини	Години	Дні	Дні (тижні)
Технологія інфузійної терапії	Швидкі болюси	Титрування інфузії рідини плюс fluid challenge	Мінімальна підтримувальна інфузія, якщо оральне вживання неадекватне	Оральне вживання, уникнення по можливості внутрішньовенних інфузій

ним є 0,9 % розчин NaCl, але при гіперкаліємії, гіпохлоремічному алкалозі він має безперечну перевагу порівняно зі збалансованими розчинами. Носії резервної лужності (лактат, ацетат, малат, фумарат) — це речовини, які в процесі метаболізму перетворюються в гідрокарбонат. Збалансовані кристалоїди з високим вмістом цих речовин протипоказані хворим з алкалозом і тяжкою печінковою дисфункцією.

Недоліком усіх кристалоїдів є низький волемічний ефект і невеликий час їх перебування в судинному руслі. Для «затримки» рідини в судинному руслі застосовували гідроксіетилкрахмаль (ГЕК) дозою не більше 5–10 мл/кг маси тіла. Незважаючи на те, що в настанові “Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016” не рекомендується (але і не забороняється), ми використовували ГЕКи у хворих на сепсис на фоні попередньо застосованих кристалоїдів. Таким чином, нам вдавалося швидше відновити ОЦК і забезпечити ліпшу перфузію периферичних органів (відновлення темпу сечовиділення > 0,5–1 мл/(кг·год); зменшення часу наповнення капілярного ложа нігтя до 2 с; зниження рівня лактату крові до 2–2,5 ммоль/л).

Респіраторну терапію проводили за технологією “step by step”.

1. При  $SpO_2 < 90\%$  — інгаляція зволоженого кисню від 4–6 до 10–15 л/хв.
2. За неефективності й при подальшому  $SpO_2 < 90\%$  — неінвазивна механічна вентиляція легень — МВЛ (CPAP або BiPAP).
3. При  $SpO_2 < 90\%$ , участі в акті дихання допоміжної мускулатури та/або появи ознак церебральної дисфункції — інвазивна ШВЛ.
4. При  $SpO_2 < 90\%$  — інвазивна ШВЛ + РЕЕР + IVR.
5. При  $SpO_2 < 90\%$  — інвазивна ШВЛ + РЕЕР + IVR +  $FiO_2 0,6$ .
6. При  $SpO_2 < 90\%$  — інвазивна ШВЛ + РЕЕР + IVR +  $FiO_2 0,6$  + фуросемід 0,5–1 мг/кг.
7. При  $SpO_2 < 90\%$  — інвазивна ШВЛ + РЕЕР + IVR +  $FiO_2 1,0$  (не більше 24 год).

Інвазивна МВЛ проводилася в режимі PCV. Намагалися досягнути цільових показників оксигенації з допомогою параметрів PCV (табл. 5).

Якщо вищевказані параметри МВЛ не забезпечували досягнення бажаних показників оксигенації, проводили їх корекцію шляхом “step by step”.

При незадовільній оксигенації:

↑РЕЕР до 10–14 см вод. ст., ↑Ti до 1,7–2,5 с (I : E = 1 : 1)

Таблиця 5

**Цільові параметри оксигенації та штучної вентиляції легень у режимі PCV**

Оксигенація	Параметри МВЛ
$SaO_2 \geq 90\%$	$P_{insp} (P_{peak}) \leq 35$ см вод. ст.
$PaO_2 \geq 65$ мм рт. ст.	$P_{control} \leq 27$ см вод. ст., РЕЕР $\leq 15$ см вод. ст., $P_{mean} \leq 20$ см вод. ст.
$PaO_2/FiO_2 \geq 200$	I : E = 1 : 1,5–1 : 1 (Ti = 1,5–2,5 с)
$PvO_2 \geq 30$ мм рт. ст.	$FiO_2 \leq 60\%$
$SvO_2 \geq 65\%$	$V_e = 100–140$ мл/(кг·хв) VTE = 6–8 мл/кг

Якщо і це не приводить до бажаного  $\uparrow \text{SaO}_2$  і  $\text{PaO}_2$ :

$\uparrow \text{Pcontrol}$  до 28–30 см вод. ст.,  $\uparrow \text{FiO}_2$  до 65–70 %

У подальшому доцільно  $\text{Pcontrol}$  утримувати в межах 20–25 см вод. ст.

За даними FDA, немає жодного «безпечного» антибіотика. До «умовно безпечних» належать пеніциліни, цефалоспорины, монобактами, макроліди/азаліди (крім кларитроміцину), фосфоміцин, трометалол, ніфуроксазид, карбапенеми. «Потенційно небезпечними» визнано рифампіцин, гентаміцин, кларитроміцин, нітрофурани, сульфаніламід, нітросолін, метронідазол, ізоніазид, піразинамід, етамбутол. Аміноглікозиди, тетрацикліни, фторхінолони та хлорамфенікол вважаються небезпечними антибактеріальними препаратами у вагітних жінок.

Виходячи з даних літератури, крім анаеробів, більше ніж у 80 % випадків збудниками сепсису є бактерії з родини *Enterobacteriaceae* (*E. coli* — 45 %, *K. pneumoniae* — 17 %). У нашому випадку *E. coli* виділяли у 40 %, а *K. pneumoniae* — у 23 % хворих. Враховуючи те, що продукція ESBL була виявлена у 21 % позалікарняних і 59 % нозокоміальних штамів бактерій з родини *Enterobacteriaceae*, при тяжкому сепсисі препаратами вибору, до отримання результатів бактеріологічного обстеження, ми вважали карбапенеми.

За фармакокінетикою та фармакодинамікою антибіотики поділено на так звані доза-залежні та час-залежні (табл. 6).

Для час-залежних антибіотиків фактором, який визначає їх клінічну ефективність, є термін, протягом якого концентрація препарату в плазмі крові перевищує мінімально пригнічуючу концентрацію (МПК) для певного збудника. Клінічна ефективність дозо-залежних антибіотиків визначається площею під фармакокінетичною кривою  $\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$  (рис. 2).

Антибіотикотерапію призначали за деескалаційною технологією, беручи до уваги нозокоміальну або позалікарняну етіологію сепсису (табл. 7, 8).

Віддавали перевагу моноантибіотикотерапії, за винятком інфікування грамнегативними неферментуючими паличками.

### Висновок

1. В організмі вагітної і породіллі відбуваються важливі зміни («фізіологічна норма вагітної»), які потрібно враховувати, підозрюючи у них сепсис/септичний шок.

2. Пріоритетними ознаками сепсису у вагітних і породілей є температурна реакція, рівень С-реактивного білка та прокальцитоніну.

Таблиця 6

#### Фармакодинамічна класифікація антибіотиків

Доза-залежні	Час-залежні
АМГ	$\beta$ -лактами
Макроліди (азитроміцин, кларитроміцин)	Еритроміцин
ФХ	Глікопептиди
Амфотерицин В	Кліндаміцин
Метронідазол	
Стрептограміни (хінупрістин/дальфопрістин)	

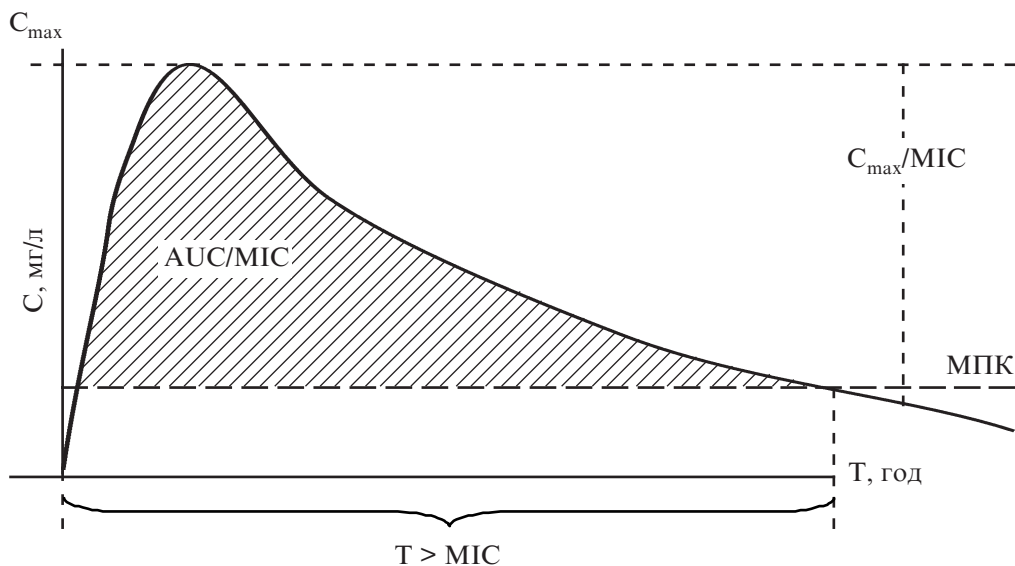


Рис. 2. Фармакокінетика та фармакодинаміка антибіотиків: С — концентрація антибіотика; Т — час; МПК — мінімально пригнічувальна концентрація, мг/л; АUC — площа під концентрацією антибіотика протягом певного часу;  $C_{\max}$  — максимальна концентрація антибіотика;  $T > MIC$  — час, протягом якого концентрація антибіотика перевищує МПК

3. Критеріями адекватної інфузійної терапії слід вважати досягнення САТ > 65–70 мм рт. ст. та темпу сечовиділення > 0,5–1,0 мл/(кг·год).

4. Респіраторну терапію слід проводити методом “step by step”, а за необхідності інвазивної механічної вентиляції легень — presser control ventilation.

5. При нозокоміальному сепсисі, зумовленому неферментуючими грамнегативними паличками, доцільно застосовувати комбінацію двох антибактеріальних препаратів, до яких вони зберігають активність.

6. При призначенні антибактеріальних препаратів слід враховувати їх дозу або час-залежний ефект.

Таблиця 7

**Стартова антибіотикотерапія у вагітних і породілей при позалікарняному сепсисі/септичному шоці**

Імовірні збудники	Антибіотикотерапія
<i>S. pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> *	Цефалоспорин III покоління (без антисиньогнійної активності)
Рідко: <i>Pseudomonas spp.</i>	Цефтріаксон, цефотаксим або карбапенем без антисиньогнійної активності

Примітка. \* — при MRSA — лінезолід.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. *Особенности септического шока в акушерстве* / А. В. Куликов, А. В. Спиринов, А. Л. Левит, О. Г. Малкова // *Анестезиология и реаниматология*. – 2012. – № 6. – С. 58–62.

2. *Шифман Е. М. Гиповолемический шок во время беременности* / Е. М. Шифман // *Анестезиология и реаниматология*. – 2012. – № 6. – С. 63–66.

3. *Серов В. Н. Неотложная помощь в акушерстве* / В. Н. Серов. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2011. – 254 с.

4. *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of Sepsis and sep-*



**Стартова антибіотикотерапія у вагітних і породілей  
при нозокоміальному сепсисі/септичному шоці**

Імовірні збудники	Антибіотикотерапія
<p><i>Enterobacteriaceae</i>  <i>Pseudomonas spp.</i>  <i>Acinetobacter spp.</i>  <i>S. aureus</i> (MSSA/MRSA)  <i>Enterococcus spp.</i>            Колонізація <i>Pseudomonas spp.</i> зростає з терміном госпіталізації хворих: за 7 діб колонізується 23 % хворих, а за 14 діб — 60 % (Z. Rybicki, 2014)</p>	<p>Карбапенеми з антисиньогнійною активністю, або інгібітор-захищений цефалоспорин з антисиньогнійною активністю, або інгібітор-захищений уреїдопеніциліни з антисиньогнійною активністю плюс (за наявності грам-позитивної флори) лінезолід або ванкоміцин</p>

tic shock / A. Rhodes, L. Evans, W. Alhazzani [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2017. – № 45 (3). – P. 1–67.

5. *Fluid resuscitation in septic shock* / J. Boyd, A. Avila, C. Eliezer [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 39, № 2. – P. 259–265.

6. *Marik P. E.* Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense / P. E. Marik, M. Baram, B. Vahid // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41. – Is. 7. – P. 1774–1781.

7. *Cessoni M.* What is fluid challenge? / M. Cecconi, A. K. Parsons, A. Rhodes // *Current opinion in CC*. – 2011. – Vol. 17. – P. 290–295.

8. *Fluid re suscitation in septic shock the effect of increasing fluid balance on mortality* / F. Sadaka, M. Juarez, S. Naydenov, J. O'Brien // *J. Int Care Med.* – 2013. – doi:10.1177/885066613478899

#### REFERENCES

1. Kulikov A.V., Spirin A.V., Levit A.L., Malkova O.G. Features of septic shock in obstetrics. *Anest and Reanimatology* 2012; 6: 58-62.

2. Shifman E.M. *Gipovolemicheskiy shok vo vremya beremennosti* [Hypovolemic shock during pregnancy] *Anest and Reanimatology*. 2012; 6: 63-66.

3. Serov V.N. *Neotlozhnaya pomoshch v akusherstve* [Emergency care in obstetrics]. GEOTAR-Media. 2011;254.

4. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of Sepsis and septic shock. 2016. *Critical Care Medicine*. 2017; 45(3):1-67.

5. Boyd J., et al. Fluid resuscitation in septic shok. *Crit. Care Med.* 2011; 39:259-265.

6. Marik P.E. et al. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Care Med.* 2013; 41:1774-1781

7. Cessoni M., et al. What is fluid challenge? *Current opinion in CC*. 2011;17:290-295.

8. Sadaka F., et al. Fluid re suscitation in septic shock the effect of increasing fluid balance on mortality. *J. Int Care Med.* 2013 doi:10.1177/0885066613478899

*Надійшла до редакції 18.08.2017*

*Рецензент канд. мед. наук, доц. І. Л. Басенко,  
дата рецензії 25.08.2017*

Б. Я. Підгірний

## АНТИКОАГУЛЯНТНО-ПРОТИЗАПАЛЬНА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ

*Львівська обласна клінічна лікарня, Львів, Україна*

УДК 616.37-002-036.11-07:616.155.2-07

Б. Я. Підгірний

### АНТИКОАГУЛЯНТНО-ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Патофизиологические механизмы развития острого панкреатита (ОП) до сих пор окончательно не изучены, а лечение больных ОП часто носит симптоматический характер. Согласно международным рекомендациям, симптоматическая терапия состоит из инфузионной терапии, обезболивающих, антибиотиков по показаниям и лечения органной дисфункции (искусственная вентиляция легких, гемофильтрация, кардициркуляторная поддержка и др.). Однако в разных странах существуют свои подходы, часто противоположные, к лечению больных ОП. Главными целями терапии при ОП является предотвращение системных осложнений заболевания, предупреждение инфицирования при развитии некроза.

Улучшение результатов лечения тяжелого ОП в последние годы связано не столько с совершенствованием техники хирургических вмешательств и проведения интенсивной терапии, сколько с разработкой рациональной стратегии ведения этих больных. Очень важным моментом было понимание того факта, что панкреонекроз, даже инфицированный, не является показанием к срочному хирургическому вмешательству.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, терапия, эноксапарин.

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

В. Я. Підгірний

### ANTICOAGULANT-ANTI-INFLAMMATORY THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

The pathophysiological mechanisms of development of the AP by this time have not been fully understood, and treatment of patients with hypertension is often symptomatic. According to international recommendations, symptomatic therapy consists of infusion therapy, analgesics, antibiotics on indications, and treatment of organ dysfunction (artificial ventilation of lungs, hemofiltration, cardiocirculatory support, etc.). However, different countries have their own approaches, often opposite, to the treatment of patients with hypertension. The main goals of therapy in acute pancreatitis are the prevention of systemic complications of the disease, prevention of infection in the development of necrosis.

Improvement of the results of treatment of severe acute pancreatitis in recent years is due not so much to the improvement of techniques of surgical intervention and intensive care, but with the development of a rational strategy for the management of these patients. A very important point was the understanding of the fact that pancreatic necrosis, even infected, is not indicative of urgent surgical intervention.

**Key words:** acute pancreatitis, therapy, enoxaparin.

## Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 98 хворих на гострий панкреатит (ГП) середньої тяжкості, які знаходилися на лікуванні в анестезіолого-реанімаційному та хірургічних відділеннях Львівської обласної клінічної лікарні з 2013 по 2017 рр. У 35 хворих (основна група) на ГП середньої тяжкості в комплексі лікування використовували еноксапарин дозою 0,5 мг/кг підшкірно раз на добу протягом 12–14 діб. Геморагічних ускладнень і тромбоцитопенії при цьому не спостерігали. Результати лікування порівнювали із хворими, які отримували подібне лікування, але без еноксапарину (63 хворих — група порівняння). Групи були тотожними за вихідними параметрами при надходженні до лікарні. Контрольна група — 11 практично здорових людей.

Для дослідження системи гемостазу визначали: протромбіновий індекс (ПТИ), тромбіновий індекс (ТИ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), міжнародне нормалізаційне співвідношення (МНВ), розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК), антитромбін III (АТ III), використовуючи мануальні методики з діагностичними наборами фірми «ТЕХНОЛОГИЯ-СТАНДАРТ» (Росія); для дослідження часу XIIа-залежного фібринолізу застосовували діагностичний набір фірми «РЕНАМ» (Росія); рівень D-димерів визначали кількісними методами з допомогою діагностичних наборів фірми «SIEMENS» на напівавтоматичному коагулометрі «SYSMEX 560».

Враховуючи те, що ініціаторами розвитку загальної відповіді на запалення є молекулярні медіатори запалення, з-поміж прозапальних цитокінів визначали фактор некрозу пухлини (ФНП) та інтерлейкіни 2 і 6 (IL-2, IL-6). Цитокіни визначали з допомогою твердофазового хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу за допомогою тестів «ЦИТОКИН-СТИМУЛ-БЕСТ» А8756 (ФНП- $\alpha$ ), А8772 (IL-2) та А8768 (IL-6).

## Результати дослідження та їх обговорення

Гострий панкреатит супроводжується загальною відповіддю організму на запалення, гіперкоагуляцією і порушенням мікроциркуляції у підшлунковій залозі й інших органах. Тому у комплексну терапію частини хворих на ГП середньої тяжкості з метою поєднаної антикоагуляційної та протизапальної дії включалися низькомолекулярні гепарини (НМГ), враховуючи їх подвійну дію.

При ГП середньої тяжкості в основній групі АЧТЧ знижувався протягом 7 діб, досягаючи показників нижче норми, а до кінця 2-го тижня повертався до вихідних нормальних значень (табл. 1). Водночас він був вірогідно нижчим з 3-ї по 14-ту добу, ніж у групі порівняння.

Протромбіновий індекс вірогідно зріс у хворих при лікуванні еноксапарином до кінця 1-го тижня й утримувався у сталих величинах до 14-ї доби, проте він був нижчим за показники здорових осіб, але перевищував у цей період рівень групи порівняння (див. табл. 1).

Подібні до показників протромбінового індексу були зміни і МНВ в основній групі порівняно з групою порівняння (див. табл. 1). Проте МНВ було істотно більшим від норми протягом усіх двох тижнів.

Тромбіновий час (ТЧ) у пацієнтів з ГП середньої тяжкості практично не змінився при лікуванні еноксапарином, втім весь час перевищує показники норми (див. табл. 1) — в 1,49–1,66 разу. З 3-ї доби ТЧ у хворих основної групи був істотно нижчим, ніж у групі порівняння, — в 1,27–1,41–1,37 разу.

Еноксапарин істотно не впливав на концентрацію фібриногену у плазмі крові хворих на ГП середньої тяжкості, оскільки його рівень нормалізовувався в обох групах пацієнтів уже на 7-му добу, а в групі порівняння — навіть на 3-тю (див. табл. 1).

**Система гемостазу  
у плазмі крові хворих на гострий панкреатит  
середньої тяжкості при лікуванні еноксапарином**

Показник	Термін обстеження, доба	ГП середньої тяжкості		Контроль, n=11
		З НМГ, n=14	Без НМГ, n=10	
АЧТЧ, с	1-ша	35,29±9,69	36,60±2,99	38,82±1,66
	3-тя	31,88±7,54♦	43,00±2,91*	
	7-ма	29,57±4,91*♦#	41,70±4,19*	
	14-та	36,71±5,85♦Δ∅	45,50±2,55*	
Протромбіновий індекс, %	1-ша	67,79±13,20*	70,30±12,42*	97,27±3,61
	3-тя	69,64±13,43*	70,90±8,05*	
	7-ма	76,57±9,03*♦#Δ	67,30±2,91*	
	14-та	75,57±9,05*♦	65,80±2,57*	
МНВ	1-ша	1,46±0,29*	1,40±0,26*	1,04±0,23
	3-тя	1,51±0,38*	1,27±0,08*	
	7-ма	1,82±0,35*♦#Δ	1,50±0,17*	
	14-та	1,95±0,40*♦#Δ	1,58±0,16*	
Тромбіновий час, с	1-ша	53,14±6,40*	54,20±4,76*	33,87±2,61 (n=15)
	3-тя	56,36±6,28*♦	71,80±6,56*	
	7-ма	50,36±4,25*♦Δ	71,20±6,27*	
	14-та	51,43±9,06*♦Δ	70,70±6,57*	
Фібриноген, г/л	1-ша	3,96±1,24*	3,82±0,74*	2,83±0,43
	3-тя	3,48±0,73*	3,25±0,86	
	7-ма	3,11±0,45#	2,75±1,29	
	14-та	2,71±1,05#Δ	2,79±0,68	
Активність АТ III, %	1-ша	67,00±3,49*	66,50±2,88*	91,45±13,18
	3-тя	69,86±3,46*♦	62,50±4,01*	
	7-ма	70,71±2,43*♦#	63,80±4,29*	
	14-та	77,71±2,92*♦#Δ∅	65,90±3,11*	
Час ХПа-залежного фібринолізу, хв	1-ша	219,64±27,51*	228,90±18,40*	10,64±4,34
	3-тя	180,50±20,32*♦#	218,90±20,32*	
	7-ма	172,50±23,63*♦#	200,90±49,79*	
	14-та	158,64±24,15*♦#Δ∅	218,20±46,90*	
РФМК, мг/л	1-ша	96,21±14,70*	98,60±15,52*	32,09±4,61
	3-тя	88,50±11,80*♦	119,60±11,69*	
	7-ма	81,79±10,74*♦#Δ	134,30±5,36*	
	14-та	73,57±11,02*♦#Δ∅	120,70±7,54*	
D-димери, нг/мл	1-ша	5675,50±573,38*	5612,10±337,67*	90,55±50,37
	3-тя	4912,93±501,93*♦#	5960,50±485,87*	
	7-ма	3725,50±719,21*♦#Δ	6425,00±605,81*	
	14-та	2578,07±616,99*♦#Δ∅	6839,90±649,13*	

*Примітка.* У табл. 1–3: вірогідність різниці: \* — порівняно з контролем (p<0,05); # — порівняно з 1-ю добою (p<0,05); Δ — порівняно з 3-ю добою (p<0,05); ∅ — порівняно з 7-ю добою (p<0,05); ♦ — порівняно з групою порівняння (p<0,05).

Активність АТ III у хворих при застосуванні еноксапарину вірогідно зростала від 7-ї до 14-ї доби, перевищуючи показники групи порівняння на 3-тю, 7-му, 14-ту добу, проте не досягаючи активності, яка спостерігалася у здорових осіб (див. табл. 1). Наприкінці 2-го тижня активність АТ III у пацієнтів основної групи була нижчою від норми в середньому на 17,75 %.

Призначення НМГ хворим на ГП середньої тяжкості також зменшувало час ХПа-залежного фібринолізу, починаючи з 3-ї доби від початку введення, зменшившись до кінця 2-го тижня в 1,38 разу (див. табл. 1). Проте час лізису еуглобулінових згустків залишався значно вищим від норми, хоча і вірогідно нижчим від показників групи порівняння.

Застосування еноксапарину також сприяло зниженню у хворих з 3-ї доби концентрації D-димерів, а з 7-ї — РФМК (див. табл. 1). Причому з 3-ї доби ці показники активування згортання крові були істотно нижчими в основній групі, ніж у групі порівняння.

Таким чином, включення у комплекс лікування хворих на ГП середньої тяжкості еноксапарину підвищувало активність АТ III, ПТІ, покращувало фібриноліз, зменшувало кількість продуктів деградації фібрину.

Водночас вважається, що НМГ мало впливають на тромбоцити. Проте оцінювання деяких компонентів тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ГП середньої тяжкості при застосуванні еноксапарину дозволило відзначити нормалізацію у пацієнтів наприкінці 2-го тижня лікування відсотка дискоцитів, активованих форм тромбоцитів (табл. 2). Втім ще залишалася збільшеною кількість тромбоцитів, залучених в агрегати, хоча вона і зменшилася вірогідно, порівняно з початком лікування. Зниження прокоагуляційного впливу тромбоцитів було істотним порівняно з хворими, які не отримували НМГ.

Враховуючи також протизапальний вплив НМГ, були оцінені маркери запалення, включаючи концентрації прозапальних цитокінів у хворих на ГП середньої тяжкості. Рівень IL-2 у сироватці крові пацієнтів при застосуванні еноксапарину зни-

Таблиця 2

**Морфологічно-функціональний стан тромбоцитів у крові хворих на гострий панкреатит середньої тяжкості при лікуванні еноксапарином**

Тромбоцити	Термін обстеження, доба	ГП середньої тяжкості		Контроль, n=12
		З НМГ, n=14	Без НМГ, n=10	
Дискоцити	1-ша	56,29±5,22*	56,60±4,81*	87,40±2,69
	3-тя	65,00±4,24*♦#	59,50±5,52*	
	7-ма	73,93±4,12*♦#Δ	63,60±3,69*	
	14-та	85,00±3,40♦#Δ∇	63,70±6,63*	
Активовані форми	1-ша	43,71±5,22*	43,40±4,81*	12,60±2,69
	3-тя	35,64±4,10*♦#	40,50±5,52*	
	7-ма	26,07±4,12*♦#Δ	36,40±3,69*	
	14-та	15,00±3,40♦#Δ∇	36,30±6,63*	
Тромбоцити, залучені в агрегати	1-ша	13,71±1,33*	12,50±1,58*	7,15±1,36
	3-тя	11,36±1,50*#	11,80±1,69*	
	7-ма	9,29±1,54*♦#Δ	11,00±1,24*	
	14-та	9,29±1,54*#Δ	10,60±1,51*	

**Показники запалення у крові хворих на гострий панкреатит  
середньої тяжкості при лікуванні еноксапарином**

Показник	Термін обстеження, доба	ГП середньої тяжкості		Контроль, n=11
		З НМГ, n=14	Без НМГ, n=10	
ІЛ-2, пг/мл	1-ша	4,29±0,36*	4,22±0,40*	2,49±0,15
	3-тя	4,34±0,39*	4,25±0,93*	
	7-ма	3,96±0,68*♦	3,39±0,46*	
	14-та	3,30±0,64*#Δ	2,85±0,45	
ІЛ-6, пг/мл	1-ша	103,34±11,32*	96,56±14,38*	7,64±3,44
	3-тя	93,35±16,13*♦#	128,46±32,96*	
	7-ма	47,79±15,44*♦#Δ	182,62±50,17*	
	14-та	20,56±5,51*♦#Δ∇	46,44±13,09*	
ФНП-α, пг/мл	1-ша	6,28±0,66*	6,10±0,34*	2,82±1,01
	3-тя	7,30±0,87*♦#	7,90±0,74*	
	7-ма	5,03±0,81*♦#Δ	8,07±0,79*	
	14-та	3,07±0,65*♦#Δ∇	4,61±0,43*	
С-реактивний білок, мг/л	1-ша	205,99±39,65*	189,94±57,86*	1,36±0,06
	3-тя	155,67±42,95*#	169,93±74,74*	
	7-ма	91,50±30,91*♦#Δ	146,00±74,78*	
	14-та	58,02±31,37*♦#Δ∇	120,05±73,50*	
Гідроген сульфід, мкмоль/л	1-ша	75,02±3,52*	74,62±4,21*	87,34±4,99
	3-тя	77,17±3,82*	77,37±9,98*	
	7-ма	80,12±4,15*#	80,48±7,45*	
	14-та	86,11±3,49*♦#Δ∇	77,54±9,66*	

звився на 14-ту добу, проте не досягнув нормальних величин, водночас дещо перевищуючи концентрацію у хворих групи порівняння (табл. 3).

Концентрація ІЛ-6 при введенні НМГ вірогідно знижувалася у сироватці крові хворих уже з 3-ї доби, сягаючи зменшення на 14-ту добу в 5,03 рази і перевищуючи показники здорових осіб у 2,71 рази. У групі порівняння на 3-тню, 7-му, 14-ту добу рівень ІЛ-6 був вищим за концентрацію в основній групі в 1,38; 3,82; 2,26 рази (див. табл. 3).

Рівень ФНП-α вірогідно зростав у хворих на ГП середньої тяжкості при лікуванні еноксапарином на 3-тню добу, але потім істотно знижувався вже наприкінці 1-го тижня і нормалізувався до кінця 2-го (див. табл. 3). Позитивний вплив еноксапарину на зменшення ФНП-α, враховуючи групу порівняння, виявлявся вже з 3-ї доби.

Позитивний вплив при введенні НМГ у комплекс лікування хворих на ГП середньої тяжкості проявлявся також істотним зменшенням з 3-ї доби концентрації у сироватці крові цих пацієнтів С-реактивного білка і зростанням протизапального газотрансмітера — гідрогену сульфідну на 7-му добу, з нормалізацією його рівня на 14-ту (див. табл. 3). Вірогідність різниці з групою порівняння виявлялася для С-реактивного білка вже на 7-му добу, H<sub>2</sub>S — на 14-ту.

Отже, застосування еноксапарину у хворих на ГП середньої тяжкості сприяло покращанню показників гемостазу і мало протизапальний ефект (рис. 1–3).

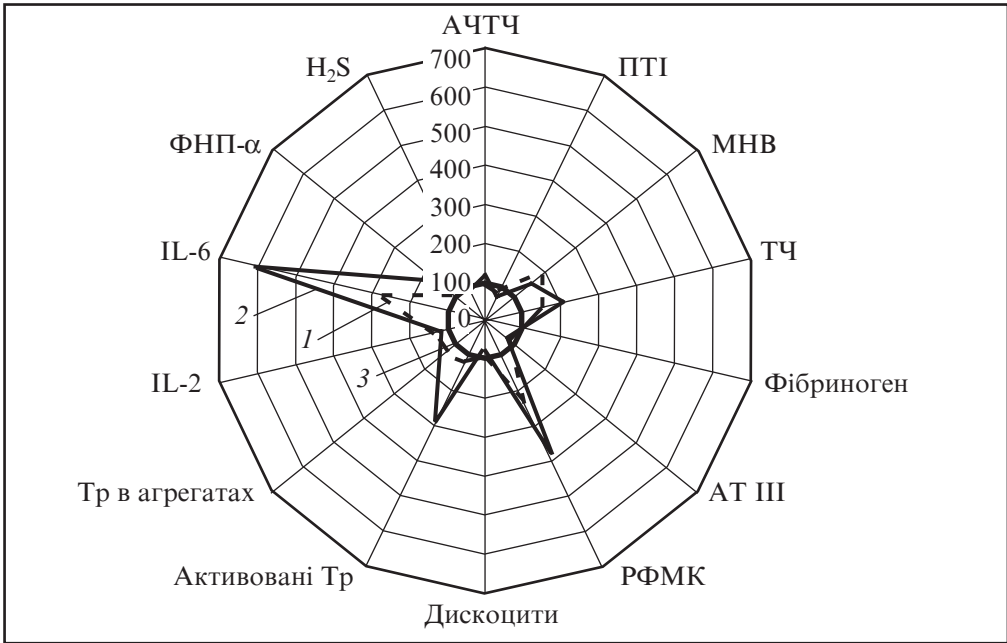


Рис. 1. Динаміка показників гемостазу і запалення у хворих на гострий панкреатит середньої тяжкості після лікування еноксапарином. На рис. 1–3: 1 — основна група; 2 — група порівняння; 3 — контроль

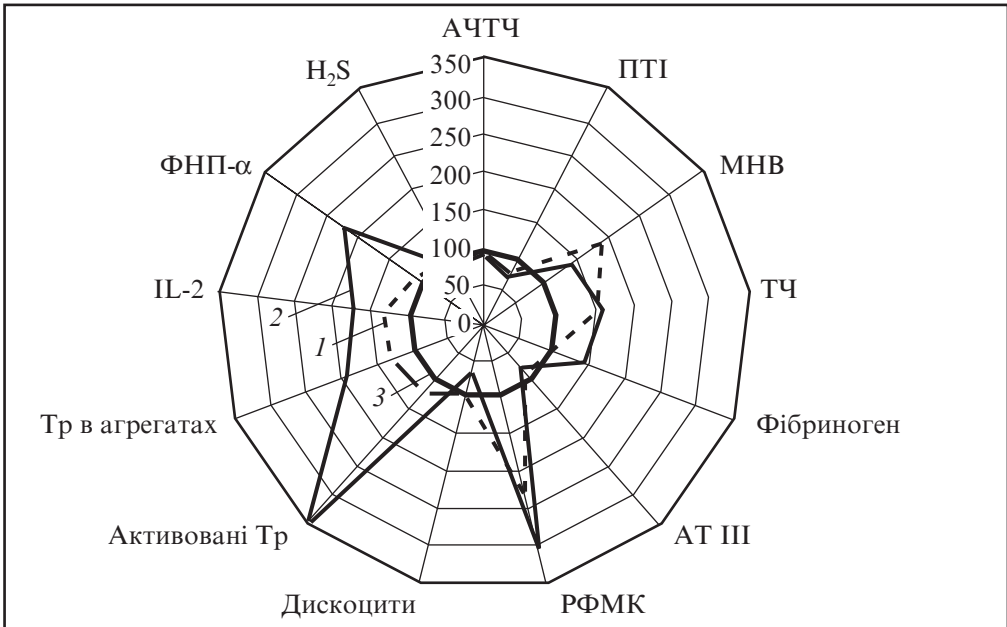


Рис. 2. Динаміка показників гемостазу і запалення у хворих на гострий панкреатит середньої тяжкості при лікуванні еноксапарином

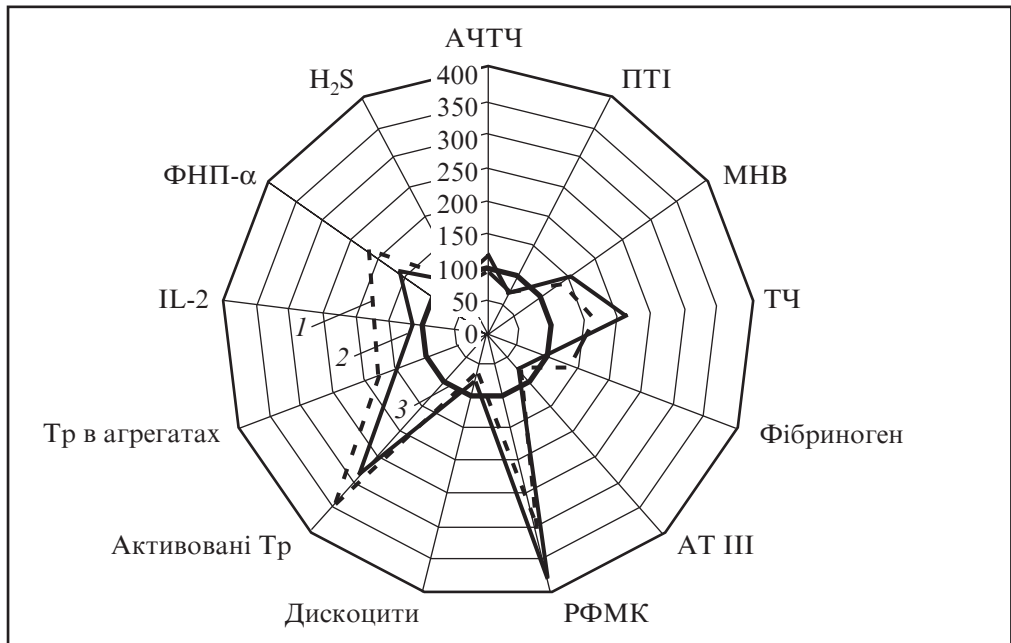


Рис. 3. Динаміка показників гемостазу і запалення у хворих на гострий панкреатит середньої тяжкості при базисному лікуванні

Із 98 хворих на ГП середньої тяжкості померло 6 (6,12 %). Зокрема, померли 1 (2,86 %) хворий із 35, у яких у комплексі лікування застосовувався еноксапарин, і 5 (7,94 %) із 63, у лікування яких НМГ не вводили. Отже, призначення еноксапарину у пацієнтів цієї групи приводило до зменшення летальності від 7,94 до 2,86 %, проте ця різниця не була вірогідною ( $\chi^2=1,01$ ;  $p=0,3149$ ).

**Таблиця 4**  
Динаміка тяжкості стану хворих на гострий панкреатит середньої тяжкості за шкалою АРАСНЕ II при лікуванні еноксапарином,  $M \pm SD$

Термін обстеження, доба	Група обстежених	
	з НМГ, n=35	без НМГ, n=63
1-ша	9,54±1,01	9,48±1,01
3-тя	8,94±1,21#♦	9,86±1,55#
7-ма	7,63±1,46#Δ♦	9,05±1,94#Δ
14-та	5,52±1,31#Δ♦♦	7,49±1,58#Δ♦
	(n=31)	(n=41)

Примітка. Вірогідність різниці: \* — порівняно з 1-ю добою ( $p<0,05$ ); Δ — порівняно з 3-ю добою ( $p<0,05$ ); ♦ — порівняно з 7-ю добою ( $p<0,05$ ); ♦♦ — порівняно з групою порівняння ( $p<0,05$ ).

Водночас введення НМГ покращувало стан хворих, зменшуючи тяжкість перебігу патологічного процесу. Для цього проведено оцінку тяжкості стану хворих за шкалою АРАСНЕ II. Уже з 3-ї доби від початку введення еноксапарину тяжкість стану хворих на ГП істотно зменшувалася як щодо вихідних показників, так і щодо групи порівняння (табл. 4).

Одним із ключових механізмів некрозу підшлункової залози при панкреатиті вважається інфаркт через порушення мікроциркуляції та місцеве або розповсюджене формування мікротромбів. Отже, антикоагулянти можуть бути застосовані для запобігання мікротромбозу і відновлення мікроциркуляції. Експериментальні та клінічні дослідження показали, що введення гепарину або НМГ



(зазвичай у низьких дозах) може привести до збільшення коефіцієнта виживання, прискорення підшлункової регенерації низької частоти енцефалопатії, а також поліпшення панкреатичної мікроциркуляції. Одночасно НМГ можуть запобігати кишковій мікроциркуляційній дисфункції, а також мікротромбозу. Унаслідок цього запобігається бактеріальна транслокація і можливість інфікування некрозів.

У 35 хворих на ГП середньої тяжкості було виконано операційні втручання. У 4 пацієнтів, у яких застосовувався еноксапарин, проведено некрсеквестректомію, доповнену в одного хворого спленектомією. Релaparотомію для повторної некрсеквестректомії застосовано в одного хворого. Лапароскопічне дренивання черевної порожнини з приводу панкреатогенного асциту виконано двом пацієнтам.

3-поміж 63 хворих 20 особам, які не отримували в комплексі лікування НМГ, знадобилася хірургічна операція. Проте тільки у 19 виконано традиційне лапаротомне втручання. У 6 хворих проведено лапароскопічне дренивання черевної порожнини при панкреатогенному асциті, у 4 хворих після попередньої ендоскопічної папілосфінктеротомії здійснено лапароскопічну холецистектомію. У 19 пацієнтів при некрсеквестректомії також було виконано холецистектомію (n=3), спленектомію (n=2), резекцію тонкої кишки (n=2), спленектомію і холецистектомію (n=1). Двом хворим потім виконано релaparотомії внаслідок розповсюдження гнійно-некротичного паранекротиту.

Таким чином, операційні втручання з приводу інфікованого панкреонекрозу застосовувалися рідше у хворих на ГП середньої тяжкості, яким вводили еноксапарин ( $\chi^2=4,39$ ;  $p=0,0361$ ).

### Висновки

Застосування НМГ у комплексній терапії хворих на гострий панкреатит сприяє збільшенню коефіцієнта виживання, прискоренню підшлункової регенерації, зниженню частоти енцефалопатії, а також поліпшенню панкреатичної мікроциркуляції. Одночасно НМГ можуть запобігати кишковій мікроциркуляційній дисфункції мікротромбозу. Унаслідок цього запобігається бактеріальна транслокація і можливість інфікування некрозів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Эффективность* различных режимов гепаринотерапии и антиоксидантов у больных деструктивным панкреатитом / И. Н. Пасечник, В. Ю. Рыбинцев, Е. Н. Скобелев, А. В. Сычев // Вестник интенсивной терапии. – 2009. – № 2. – С. 76–81.
2. *Анализ* прокоагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической активности крови на ранних стадиях течения острого деструктивного панкреатита / Г. Р. Самигулина, Е. А. Спиридонова, Е. В. Ройтман [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2014. – № 1. – С. 40–44.
3. *Cuthbertson C. M.* Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis / C. M. Cuthbertson, C. Christophi // BrJSurg. – 2006. – Vol. 93, N 5. – P. 518–530.
4. *Takeda K.* Antiproteases in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: continuous regional arterial infusion / K. Takeda // JOP. – 2007. – Vol. 8. – Suppl. 4. – P. 526–532.
5. *Enoxaparin sodium* prevents intestinal microcirculatory dysfunction in endotoxemic rats / Y. C. Yeh, M. J. Wang, C. P. Lin [et al.] // CritCare. – 2012. – Vol. 16, N 2. – P. R59.

### REFERENCES

1. Pasechnik I.N., Rybintsev V.Yu., Skobelev E.N., Sychev A.V. Effect of different regimes of heparin therapy and antioxidants in patients with pancreatitis by the endocrine agent. *West of Intensive Therapy*, 2009; 2: 76-81.

2. Samigulina G.R., Spiridonova E.A., Roytman E.V. Analysis of the procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic activity of blood in the early stages of the course of acute destructive pancreatitis. *Bulletin of Intensive Therapy*, 2014; 1: 40-44.

3. Cuthbertson C.M., Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *BrJSurg*, 2006; 93(5): 518-530.

4. Takeda K. Antiproteases in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: continuous regional arterial infusion. *JOP*. 2007; 8(4): 526-532.

5. Yeh Y.C., Wang M.J., Lin C.P., Fan S.Z., Tsai J.C., Sun W.Z., Ko W.J. Enoxaparin sodium-inhibiting intestinal microcirculatory dysfunction in endotoxemic rats. *CritCare*. 2012; 16(2): 59.

*Надійшла до редакції 14.08.2017*

*Рецензент канд. мед. наук, доц. А. Л. Бобир,  
дата рецензії 23.08.2017*

**УДК 616.14-005.6/.7-035.7:616-089-052-056.257**

**С. І. Воротинцев<sup>1</sup>, О. О. Тарабрін<sup>2</sup>**

## **ЗАПОБІГАННЯ ВЕНОЗНОМУ ТРОМБОЕМБОЛІЗМУ У ХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ З ОЖИРІННЯМ**

<sup>1</sup> *Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна,*

<sup>2</sup> *Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

**УДК 616.14-005.6/.7-035.7:616-089-052-056.257**

**С. И. Воротынцеv, О. А. Тарабрин**

### **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЭМБОЛИЗМА У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ**

Венозная тромбоземболия (ВТЭ) — одна из основных причин заболеваемости и смертности у госпитализированных пациентов. Там где это уместно, основанные на доказательствах методы профилактики используются, и количество ВТЭ может быть существенно снижено. Ожирение, в том числе морбидное, связано с высоким риском ВТЭ и, к сожалению, фиксированные дозы рекомендуемых антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов и ингибиторов фактора Ха, не могут обеспечить оптимальный способ профилактики ВТЭ у этих пациентов. Увеличивающийся объем литературы и накопление доказательств свидетельствуют о том, что для оптимизации фармакодинамической активности антикоагулянта и уменьшения риска ВТЭ доза препарата у пациентов с ожирением должна корректироваться индивидуально. Для решения этого вопроса мы предлагаем использовать “Point of Care” мониторинг гемостаза с помощью низкочастотной пьезотромбоэластографии.

**Ключевые слова:** ожирение, венозный тромбоземболизм, тромбопрофилактика, РОС-мониторинг.

**UDC 616.14-005.6/.7-035.7:616-089-052-056.257**

**S. I. Vorotyntsev, O. O. Tarabrin**

### **VENOUS THROMBOEMBOLISM PREVENTION IN SURGICAL PATIENTS WITH OBESITY**

Venous thromboembolism (VTE) is one of the main causes of morbidity and mortality of hospitalized patients. Evidence-based prevention methods are used where it is appropriate and the amount of VTE can be significantly reduced. Obes-

© С. І. Воротинцев, О. О. Тарабрін, 2017

ity is an independent risk factor for VTE for both men and women. This relates to hemostasis disorders characterized in general as a prothrombotic state and requiring adequate perioperative correction to prevent VTE. Unfortunately, fixed doses of recommended anticoagulants including unfractionated heparin, low-molecular heparins and inhibitors of Xa factor can't provide an optimal way to prevent VTE in patients with obesity. Increasing amount of literature and evidences accumulation indicate that the dose of the drug in patients with obesity should be individually corrected to optimize pharmacodynamic activity of the anticoagulant and to reduce the risk of VTE, possibly by using "Point of Care" (POC) monitoring. However, thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) are not available in everyday practice and are used more often in critical situations. To solve this issue we propose to use POC monitoring of hemostasis with low-frequency piezothromboelastography (LPTEG).

**Key words:** obesity, venous thromboembolism, thromboprophylaxis, POC-monitoring.

## Вступ

Венозна тромбоемболія (ВТЕ), у тому числі тромбоз глибоких вен (ТГВ) і емболія легеневої артерії (ТЕЛА), є однією з основних причин захворюваності та смертності пацієнтів у світі. У США клінічні та субклінічні форми ВТЕ виникають в 1 млн осіб, а летальність від цієї недуги становить більше 200 тис. випадків на рік [1]. Важливо відзначити, що більше половини випадків ВТЕ трапляються в медичних закладах або при хірургічних втручаннях. Крім того, дослідження, у яких аналізувалися дані аутопсії, показують, що 10–15 % летальних випадків у лікарні можна зарахувати до фатальної ТЕЛА, яка сьогодні вважається найбільш поширеною попереджувальною причиною госпітальної смерті хворих [2]. Саме на профілактиці ВТЕ наголошують фахівці у «Заклику до дій, щоб запобігти тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії» (2008 р., США) [1]. Також було показано, що хімічна тромбопрофілактика значно зменшує ризик ВТЕ у терапевтичних і хірургічних пацієнтів [2; 3].

Ожиріння є незалежним чинником ризику ВТЕ у чоловіків і жінок [4]. Дані опитування NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2008 р. показали, що 33,8 % дорослого населення США страждають на ожиріння — індекс маси тіла (ІМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, а 5,7 % мають морбідне ожиріння (ІМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>) [5]. На жаль, розуміння того, як забезпечити адекватну профілактику ВТЕ для вказаного контингенту, кількість якого зростає, обмежене, оскільки, за виключенням пацієнтів для бариатричної хірургії, хворі на ожиріння недостатньо представлені в дослідженнях тромбозів. Саме тому в даній роботі ми вирішили надати актуальну інформацію про основні патофізіологічні механізми підвищеного тромбоутворення та ризик ВТЕ у хворих на ожиріння, специфіку фармакологічних і механічних методів профілактики тромбозів у них, а також висвітлити значущість адекватного безперервного моніторингу системи гемостазу в цій спеціальній популяції пацієнтів за допомогою методів "Point of Care" (POC) діагностики.

## Ожиріння — фактор ризику венозної тромбоемболії

Ожиріння розглядається як протромботичний стан і, на думку експертів, кілька розладів нормального гемостазу роблять свій внесок у цей процес (табл. 1).

У дослідженнях на тваринах з ожирінням надпродукція адипокінів (лептин й адипонектин), резистентність до інсуліну і хронічний помірний запальний стан були пов'язані з підвищеною активністю тромбоцитів [6; 7]. Лептин, що також було про-

**Запропонований механізм тромбоутворення  
при ожирінні (за L. Freeman, 2010 [6])**

Параметр	Характеристика
Підвищена активність тромбоцитів	Адипокіни (лептин і адипонектин) Інсулінова резистентність Помірне запалення Стаз крові з утворенням UL-vWF
Стан прокоагуляції	Підвищений рівень тканинних факторів Підвищений рівень фібриногену, фактора VII та фактора VIII Підвищена генерація тромбіну
Порушення фібринолізу	Надмірна продукція PAI-1 та TAFI
Активация ендотеліальних клітин	Тканинна гіпоксія

*Примітка.* PAI-1 — інгібітор-1 активатора плазміногену; TAFI — інгібітор фібринолізу, активований тромбіном; UL-vWF — надвеликі мултимери фактора фон Віллебранда.

демонстровано *in vitro*, який запускає коагуляцію шляхом підвищення регуляції експресії тканинного фактора в мононуклеарних клітинах периферичної крові та циркулюючих прокоагулянтних тканинних факторах, був ідентифікований у циркулюючих моноцитах і мікрочастинках у підвищених рівнях у пацієнтів з морбідним ожирінням [8]. Доведено, що генерація тромбіну, маркера загального коагуляційного потенціалу, збільшується у пацієнтів з патологічним ожирінням, знижується після втрати маси і відбувається паралельно з відомим зниженням серцево-судинного ризику [9]. Іншим важливим механізмом є інгібування фібринолізу надпродукцією інгібітора-1 активатора плазміногену з адипоцитів і гепатоцитів за рахунок зростання циркулюючих вільних жирних кислот, прозапальних цитокінів, адипокінів і навіть відносної гіпоксії у жировій тканині при ожирінні [10]. Нарешті, венонний застій є загальним при ожирінні, що сприяє ендотеліальній активації та зумовлює схильність пацієнтів до тромбозу [11]. Низький потік при стазі може також призвести до накопичення протромботичних речовин, таких як тромбін, у великих судинах, а не змиватися течією з послідуною інактивациєю. Це сприяє гіпоксичній активації ендотеліальних клітин у стінці судини і зменшує здатність металопротеази ADAMS13 розщеплювати гіперадгезивні надвеликі мултимери фактора фон Віллебранда [11].

Ще на початку ХХ ст. лікарі висловлювали припущення про ожиріння як фактор ризику ВТЕ у пацієнтів, що померли від фатальної післяопераційної ТЕЛА [12]. Проте консенсусу щодо ожиріння як незалежного фактора ризику ВТЕ було досягнуто тільки нещодавно. У 2005 р. Stein et al. [3] показали, що відносний ризик (ВР) розвитку ТЕЛА і ТГВ у пацієнтів з ожирінням удвічі більший, ніж у хворих без ожиріння (ТЕЛА: ВР 2,18; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 2,16–2,19; ТГВ: ВР 2,50; 95 % ДІ 2,49–2,51), а також у п'ять разів вищий у пацієнтів віком понад 40 років (ТЕЛА: ВР 5,19; 95 % ДІ 5,11–5,28; ТГВ: ВР 5,2; 95 % ДІ 5,15–5,25). Згідно з дослідженням Kabrhel et al. [12], у жінок ІМТ має сильний лінійний зв'язок з роз-

витком ТЕЛА, майже із шестиразовим збільшенням ризику при ІМТ=35 кг/м<sup>2</sup> і більше.

Ожиріння також істотно додає до інших відомих факторів ризику ВТЕ. У 2010 р. Severinsen et al. [13] досліджували субкогорту ВТЕ з метою виявлення комбінованого впливу ожиріння і генетичних мутацій F5 G1691A (фактор V Лейдена) і F2 G20210A (протромбін) на ризик виникнення першого ВТЕ. Ожиріння подвоювало ВР для розвитку ВТЕ у пацієнтів з фактором V Лейдена (ВР 5,27; 95 % ДІ 2,74–10,14 порівняно з ВР 2,63; 95 % ДІ 1,62–4,28) і більше ніж у чотири рази збільшувало цей ризик у пацієнтів з протромбіновою мутацією (ВР 6,89; 95 % ДІ 1,18–40,22 порівняно з ВР 1,43; 95 % ДІ 0,44–4,63). Крім того, було показано, що використання оральних контрацептивів (ОСР) і наявність ожиріння збільшували відношення шансів ТГВ від 5,2 до 7,8 порівняно з жінками з ожирінням, які не приймали ОСР, та перевищували на 3,1 одиниці порівняно з жінками без ожиріння, які приймали ОСР [14]. І, нарешті, хворі на ожиріння мають істотно більший ризик рецидиву ВТЕ порівняно з групою пацієнтів з нормальною масою. Eichinger et al. [15] показали, що серед 1107 хворих після першого неспровокованого ВТЕ і припинення введення антикоагулянтів імовірність рецидиву ТЕЛА сягала 9,3 % у пацієнтів з нормальною масою, 16,7 % серед пацієнтів з надмірною масою (ІМТ = 25–29 кг/м<sup>2</sup>) і 17,5 % серед пацієнтів з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>).

### **Нефармакологічна профілактика венозної тромбоемболії**

Нефармакологічні стратегії профілактики ВТЕ традиційно включають механічні пристрої (МП), такі як градуйовані компресійні панчохи, насоси для стискання вен ступень і переривчасті пневматичні компресійні пристрої. Ці механічні методи мають перевагу щодо зниження ризику ВТЕ без збільшення ризику кровотеч. Втім, хоча МП запроваджені як додаткові до фармакологічної профілактики в баріатричній хірургії та для нехірургічних хворих на морбідне ожиріння [16], вони не були достатньо вивчені у великих рандомізованих, добре оснащених і спроектованих дослідженнях як монотерапія у таких пацієнтів. Крім того, МП можуть бути менш ефективними, ніж фармакологічні засоби профілактики ВТЕ [17], що пов'язано з відносним недотриманням правил їхнього використання в реальних умовах, і, отже, рекомендуються для застосування тільки як доповнення до хіміопрфілактики або як монотерапія у пацієнтів з високим ризиком кровотечі. У результаті, згідно з рекомендаціями Американського коледжу пульмонологів (АССР), використання одних тільки МП для профілактики ВТЕ у пацієнтів з морбідним ожирінням не може бути бажаним, якщо високий ризик кровотеч не виключає застосування фармакологічної профілактики [2].

Оскільки пацієнти, що підлягають баріатричній хірургії, можуть мати високий ризик розвитку ВТЕ в післяопераційному періоді, і багато з цих ускладнень виникають, незважаючи на фармакологічну профілактику [18], фільтри нижньої порожнистої вени (IVCFs) використовуються з наростаючою частотою. Так, відносно недавнє дослідження показало, що використання IVCFs як засобів профілактики ВТЕ під час баріатричної хірургії збільшилося приблизно у вісім разів протягом 10-річного періоду [19]. Проте, з огляду на обмеженість доказової бази щодо виникнення ТЕЛА при використанні IVCFs, а також потенційні короткострокові та довгострокові ускладнення, пов'язані з IVCFs, рутинне використання IVCFs у баріатричній хірургії не підтримується за наявними даними [20].

## Фармакологічна профілактика венозної тромбоемболії

Хімічна тромбопрофілактика з використанням нефракціонованого гепарину (НФГ), низькомолекулярних гепаринів (НМГ) та інгібітора Ха-фактора фондапаринуксу зменшують ВР ВТЕ на 45–63 % у всіх пацієнтів, що надійшли до лікарні, і принаймні на 60 % у хірургічних пацієнтів, порівняно з відсутністю профілактики [2]. Тимчасом як фармакологічне дозування цих агентів було добре охарактеризовано для пацієнтів з нормальною масою тіла, дозування у пацієнтів з ожирінням становить низку проблем у зв'язку зі зміною як перерозподілу ліків, так і їхньої фармакокінетики. Пацієнти з ожирінням мають підвищений відсоток жиру на кілограм загальної маси тіла (ЗМТ), що призводить до збільшення об'єму перерозподілу ліпофільних лікарських засобів. Проте відносне зниження васкуляризації жирової тканини може призвести до передозування лікарських препаратів з великим судинним розподілом при дозуванні за ЗМТ [21].

У рекомендаціях АССР (2008) щодо профілактики ВТЕ пропонується використовувати або НФГ, НМГ, або фондапаринукс для профілактики тромбозів у пацієнтів помірного і високого ризику в загальній хірургії, бариатричній хірургії та нехірургічних пацієнтів з такими факторами ризику ВТЕ, як наявність активного раку, попередній ВТЕ, ішемічний інсульт і запальне захворювання кишечника [2]. Проте в більшості фармакодинамічних і клінічних дослідженнях тромбозів з використанням цих агентів пацієнти, які страждають на ожиріння ( $\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) і патологічне ожиріння ( $\text{ІМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$ ), представлені недостатньо.

Сучасні дослідження показують, що стандартні фіксовані дози ліків для тромбопрофілактики у пацієнтів з ожирінням є недостатніми [22]. У зв'язку з цим для НФГ рекомендується підвищення дози до 7500 МО тричі на день, для НМГ дозування залежить від ЗМТ [23] (табл. 2), а фондапаринукс слід вводити в стандартній дозі 2,5 мг підшкірно (п/ш) один раз на день, оскільки ще немає повідомлень про його безпеку у підвищених дозах.

### Моніторинг ефективності тромбопрофілактики

Лабораторний моніторинг антикоагулянтної активності НМГ у більшості пацієнтів не потрібний [24]. Однак оскільки початкові випробування, у яких досліджували ефективність і безпеку НМГ, включали ретельно відібраних пацієнтів, Американський коледж патології та АССР усе ж таки рекомендують розглянути лабораторний моніторинг для деяких пацієнтів, які отримують НМГ, у тому числі тих, хто мають надмірну масу [24]. Найбільш послідовним і широко використовуваним лабораторним тестом для НМГ є аналіз активності анти-FXa, а для НФГ, на додаток до рівня анти-FXa, відстежують значення активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ). Для терапевтичного дозування НМГ двічі на день рекомендований діапазон для пікової активності анти-FXa через 4 год після введення препарату становить 0,6–1,0 МО/мл. Для профілактичного дозування оптимальний піковий рівень анти-FXa

Таблиця 2

### Профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів

Препарат	Загальна маса тіла, кг			
	< 50	50–100	100–150	> 150
Еноксапарин, мг	20 (1 р/д)	40 (1 р/д)	40 (2 р/д)	60 (2 р/д)
Дальтепарин, МО	2500 (1 р/д)	5000 (1 р/д)	5000 (2 р/д)	7500 (2 р/д)
Тинзапарин, МО	3500 (1 р/д)	4500 (1 р/д)	4500 (2 р/д)	6750 (2 р/д)

Примітка. р/д — разів на день; МО — міжнародні одиниці.

невідомий, оскільки моніторинг профілактичних доз НМГ, як правило, не виконується. Проте пікові рівні анти-FXa 0,2–0,5 МО/мл були запропоновані деякими авторами [25]. Дані G. Egan і M. H. Ensom [26] показують, що концентрація анти-Xa при використанні НМГ у хворих з ожирінням не має сильного зв'язку з виникненням тромбозів або кровотеч і тому не може застосовуватися рутинно.

Останнім часом для об'єктивізації роботи системи гемостазу все більше дослідників використовують тромбоеластографію (ТЕГ) у класичному варіанті, сучасну ротаційну тромбоеластометрію (ROTEM). Так, за даними Hincker et al. [27], передопераційна оцінка гемостазу за допомогою ROTEM може виявити пацієнтів з підвищеним ризиком тромбоемболічних ускладнень у великій некардіальній хірургії. D. Dias et al. [28] показують, що ТЕГ є ефективним методом дослідження гемостазу у хворих, що приймають нові оральні антикоагулянти. Ці методи можна застосовувати для безперервного РОС-моніторингу компонентів гемостазу, щоб забезпечити: об'єктивний скринінг пацієнтів, які мають підвищений потенціал тромбоутворення; своєчасний початок профілактики та лікування тромбозів; раціональний вибір препаратів і дискретність їхнього застосування та найголовніше — моніторинг ефективності терапії протягом усього лікування. Проте як ТЕГ, так і ROTEM не є доступними в повсякденній анестезіологічній практиці, а використовуються частіше в критичних ситуаціях. За даними I. I. Тютріна і співавт. [29], низькочастотна п'єзотромбоеластографія (НПТЕГ) є доброю технологією РОС-моніторингу гемостатичного потенціалу (ГП) пацієнтів з доведеною високою кореляцією параметрів відносно агрегато-, коагуло- та тромбоеластометричного методів дослідження. У доступній нам літературі ми не знайшли даних про РОС-моніторинг системи гемостазу у хворих на ожиріння, тому за допомогою НПТЕГ провели дослідження вихідного рівня ГП перед плановим небаріатричним хірургічним втручанням у пацієнтів з ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, яким не призначалися будь-які препарати (табл. 3, рис. 1).

Таблиця 3

**Основні показники системи гемостазу у хворих на ожиріння**

Показник	Вихідний рівень, n=24	Референтні значення
A0, ум. од.	200 [200; 242]	187 [146; 212]
T1, хв	1,0 [0,85; 1,5]	0,8 [0,6; 1,3]
ІКК, ум. од.	15,66* [12,41; 19,0]	26 [16; 36]
КТА, ум. од.	33,33 [29,41; 38,46]	30 [25; 40]
T3, хв	5,95* [5,2; 8,1]	8,0 [5,9; 9,0]
ІКД, ум. од.	43,05* [40,16; 49,45]	38 [28; 46]
ІПЗ, ум. од.	16,60* [10,85; 18,1]	18,5 [15,4; 22,5]
T5, хв	27,95 [22,3; 47,05]	34 [27; 38]
МА, ум. од.	522 [477; 592]	510 [450; 650]
ІТЗ, ум. од.	17,84 [9,71; 21,18]	15,6 [14,0; 18,1]
ІРЛЗ, ум. од.	0,20 [0,0; 3,62]	0,29 [0,27; 2,3]
КСПА, ум. од.	2,90* [2,48; 3,9]	2,2 [1,8; 2,5]

*Примітка.* A0 — початкова амплітуда контактної фази коагуляції; T1 — час контактної фази коагуляції; ІКК — інтенсивність контактної фази коагуляції; КТА — константа тромбінової активності; T3 — час згортання крові; ІКД — інтенсивність коагуляційного драйва; ІПЗ — інтенсивність полімеризації згустка; T5 — час досягнення максимальної амплітуди згустка; МА — максимальна амплітуда згустка; ІТЗ — інтенсивність тотального згортання; ІРЛЗ — інтенсивність ретракції та лізису згустка; КСПА — коефіцієнт сумарної проти-згортальної активності; \* — p<0,05.

Представлені дані свідчать про те, що передопераційний ГП у хворих на ожиріння має тенденцію до помірної структурної та хронометричної гіперкоагуляції (так зване зміщення кривої вгору та вліво), з інтенсифікацією фібриногенезу на етапі формування поперечно-зшитого фібрину (ІТЗ=17,84 ум. од.). На протеолітичному етапі фібриногенезу відмічається достовірний гіперкоагуляційний тренд ГП, що підтверджується зменшенням значення ТЗ на 26 % та підвищенням значення ІКД на 13 % відносно референтних величин даних показників ( $p < 0,05$ ). Втім у подальшому, можливо компенсуючи активність попереднього етапу, процес латеральної зборки фібрину уповільнюється (ІПЗ=16,6 ум. од.;  $p < 0,05$ ), що призводить до збільшення показника сумарної протизгортальної активності на 24,2 % ( $p < 0,05$ ), адекватного вихідному стану гіперкоагуляції ГП. Привертає увагу той факт, що на фоні нормальної суспензійної стабільності крові її агрегаційна активність була зниженою на 40 % порівняно з референтними величинами (ІКК=15,66 ум. од.;  $p < 0,05$ ), що суперечить сучасним уявленням про розлади тромбоцитарної ланки коагуляції при ожирінні. Можна припустити, що така виражена дезагрегація також є компенсацією загального гіперкоагуляційного стану системи гемостазу. Проте це припущення потребує подальшого вивчення так само, як і дослідження ефективності різноманітних схем тромбопрофілактики у хворих на ожиріння за допомогою НПТЕГ.

Амплітуда, відн. од.

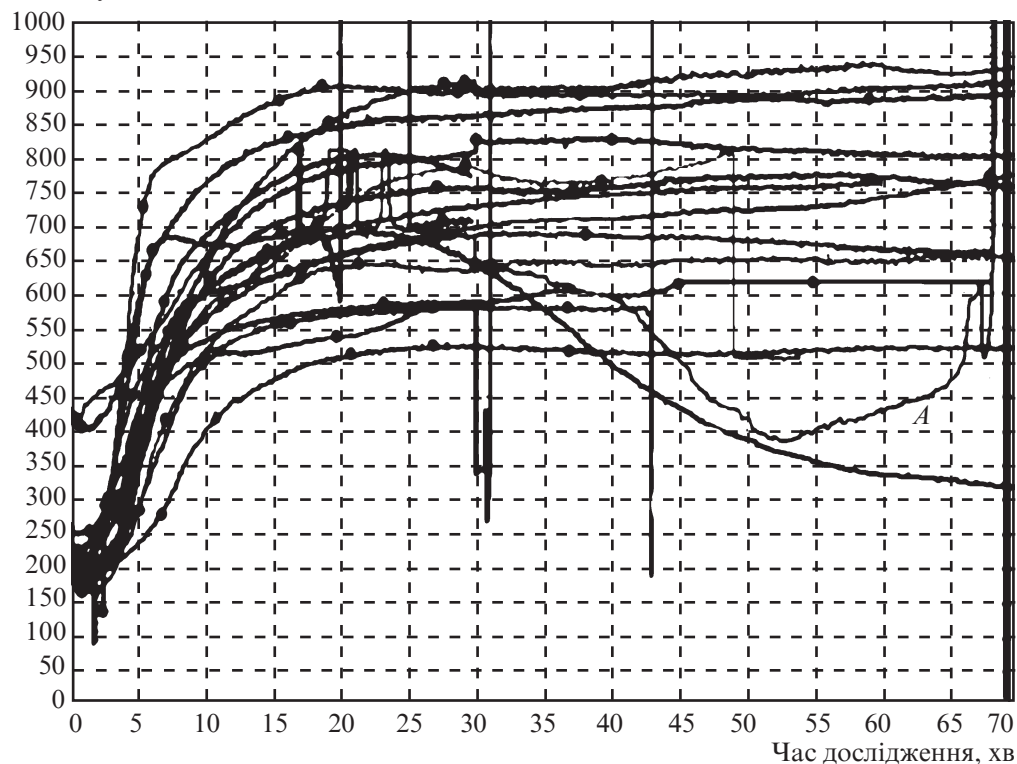


Рис. 1. Показники низькочастотної п'єзотромбоеластографії хворих на ожиріння та інтегральної кривої здорової людини (A)



## Заключна частина

Венозна тромбоемболія, у тому числі зі смертельними наслідками ТЕЛА, є катастрофічним медичним станом, що в більшості випадків тісно пов'язана з такими періодами посиленого ризику, як госпіталізація і хірургічне втручання. Рутинне використання тромбопрофілактики у цих пацієнтів є ефективним, безпечним, економічно обґрунтованим методом рятування тисяч життів щороку в усьому світі. Проте ефективна профілактика ВТЕ, оскільки це пов'язано з хіміопротифілактикою, передбачає використання препаратів відповідною дозою, з відповідним інтервалом і тривалістю. Для багатьох таке дозування є явним і ґрунтується на результатах високоякісних рандомізованих клінічних досліджень.

Пацієнти з ожирінням є важливою групою ризику у зв'язку зі збільшенням поширеності ожиріння у світі, зростанням внеску ожиріння в ризик ВТЕ і відносною недопредставленістю цих пацієнтів у клінічних дослідженнях з тромбопрофілактики. Існує все більше впевненості в тому, що у затверджених схемах тромбопрофілактики для пацієнтів з ожирінням фіксованої дози недостатньо, проте оптимальне дозування ліків у цих хворих залишається невизначеним. Сучасні практичні рекомендації АССР для пацієнтів, що проходять стаціонарну бариатричну хірургію, засновані на більш високих дозах НМГ або низьких дозах НФГ замість звичайних доз, що використовуються для пацієнтів без ожиріння. З практичної точки зору і на основі обмежених опублікованих даних, лікарі можуть вибрати один з кількох варіантів, коли стикаються з цими пацієнтами:

1. Підшкірний НФГ застосовується тричі на день дозою щонайменше 5000 ОД одноразово (більш високі дози можуть бути показані, але наявні дані не дають конкретних рекомендацій щодо дозування). Як альтернативу дози гепарину можна регулювати для досягнення рівня анти-FXa або АЧТЧ у цільовому діапазоні (анти-FXa рівень приблизно 0,1–0,4 МО/мл або АЧТЧ на верхній межі норми). Ця стратегія показала свою ефективність у ортопедичних хворих, але не була оцінена конкретно при ожирінні [2].

2. Низькомолекулярні гепарини, введені або у фіксованих підвищених дозах (наприклад, еноксапарин дозою 40 мг кожні 12 год або дальтепарин 5000 МО кожні 12 год), або, переважно, на основі розрахунку дозування на фактичну масу тіла (наприклад, анти-FXa 40–75 МО/кг один раз на день), з безпиковим моніторингом анти-FXa рівня або без нього.

3. Фондапаринукс 2,5–5 мг п/ш один раз на день. Важливо: є обмежені дані для коригування дози фондапаринуксу щодо ожиріння і завдяки тривалому часу напіввиведення цього препарату, поряд з відсутністю антидоту, необхідні додаткові дані, перш ніж може бути рекомендована корекція дози.

Поки немає порівняльних даних клінічних результатів, рішення про те, яку стратегію використовувати, повинне залежати від ризику окремого пацієнта щодо тромбозу і кровотечі, досвіду клініциста, наявності лабораторного моніторингу та вартості. У зв'язку із постійним зростанням ожиріння у світі майбутні клінічні дослідження з тромбопрофілактики повинні проводитися таким чином, щоб забезпечити адекватне представництво в них пацієнтів з ожирінням і розробити специфічні протоколи для цієї групи хворих, застосовуючи сучасні методи моніторингу гемостазу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Geerts W. H. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / W. H. Geerts, D. Bergqvist, G. F. Pineo // Chest. – 2008. – Vol. 133. – P. 381–453.*

2. *Spyropoulos A. C.* Emerging strategies in the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical patients / A. C. Spyropoulos // *Chest*. – 2005. – Vol. 128. – P. 958–969.
3. *Stein P. D.* Obesity as a risk factor in venous thromboembolism / P. D. Stein, A. Beemath, R. E. Olson // *Am J Med*. – 2005. – Vol. 118. – P. 978–980.
4. *Prevalence* and trends in obesity among US adults, 1999–2008 / K. M. Flegal, M. D. Carroll, C. L. Ogden, L. R. Curtin // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303. – P. 235–241.
5. *Freeman A. L.* Prevention of venous thromboembolism in obesity / A. L. Freeman, R. C. Pendleton, M. T. Rondina // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. – 2010. – Vol. 8 (12). – P. 1711–1721.
6. *Faber D. R.* Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis / D. R. Faber, P. G. de Groot, F. L. Visseren // *Obes Rev*. – 2009. – Vol. 10. – P. 554–563.
7. *Napoleone E.* Leptin induces tissue factor expression in human peripheral blood mononuclear cells: a possible link between obesity and cardiovascular risk? / E. Napoleone, A. Dis, C. Amore // *J Thromb Haemost*. – 2007. – Vol. 5. – P. 1462–1468.
8. *Ay L.* Thrombin generation in morbid obesity: significant reduction after weight loss / L. Ay, H. P. Kopp, J. M. Brix // *J Thromb Haemost*. – 2010. – Vol. 8. – P. 759–765.
9. *Hosogai N.* Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation / N. Hosogai, A. Fukuhara, K. Oshima // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56. – P. 901–911.
10. *Lopez J. A.* Pathophysiology of venous thrombosis / J. A. Lopez, J. Chen // *Thromb Res*. – 2009. – Vol. 123. – P. 30–34.
11. *Snell A. M.* The relation of obesity to fatal post-operative pulmonary embolism / A. M. Snell // *Arch Surg*. – 1927. – Vol. 15. – P. 237–244.
12. *Kabrhel C.* Prospective study of BMI and the risk of pulmonary embolism in women / C. Kabrhel, R. Varraso, S. Z. Goldhaber // *Obesity*. – 2009. – Vol. 17. – P. 2040–2046.
13. *Severinsen M. T.* Genetic susceptibility, smoking, obesity and risk of venous thromboembolism / M. T. Severinsen, K. Overvad, S. P. Johnsen // *Br J Haematol*. – 2010. – Vol. 149. – P. 273–279.
14. *Stein P. D.* Obesity and thromboembolic disease / P. D. Stein, J. Goldman // *Clin Chest Med*. – 2009. – Vol. 30. – P. 489–493.
15. *Eichinger S.* Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism / S. Eichinger, G. Hron, C. Bialonczyk // *Arch Intern Med*. – 2008. – Vol. 168. – P. 1678–1683.
16. *Simone E. P.* Comparison of two low-molecularweight heparin dosing regimens for patients undergoing laparoscopic bariatric surgery / E. P. Simone, A. K. Madan, D. S. Tichansky // *Surg Endosc*. – 2008. – Vol. 22. – P. 2392–2395.
17. *Turpie A. G.* Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression vs. intermittent pneumatic compression alone for prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery: a randomized, double-blind comparison / A. G. Turpie, K. A. Bauer, J. A. Caprini // *J Thromb Haemost*. – 2007. – Vol. 9. – P. 1854–1861.
18. *Fatal* pulmonary embolism after bariatric operations for morbid obesity: a 24-year retrospective analysis / J. A. Sapala, M. H. Wood, M. P. Schuhknecht [et al.] // *Obes Surg*. – 2003. – Vol. 13. – P. 819–825.
19. *Barba C. A.* Status of venous thromboembolism prophylaxis among bariatric surgeons: have we changed our practice during the past decade? / C. A. Barba, C. Harrington, M. Loewen // *Surg Obes Relat Dis*. – 2009. – Vol. 5. – P. 352–356.
20. *Inferior* vena cava filters for prevention of venous thromboembolism in obese patients undergoing bariatric surgery / S. Rowland, B. Dharmarajah, H. Moore [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2015. – Vol. 261. – P. 35–45.

21. Hanley M. J. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans / M. J. Hanley, D. R. Abernethy, D. J. Greenblatt // *Clin Pharmacokinet.* – 2010. – Vol. 49. – P. 71–87.
22. *Efficacy* and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese in patients / T. F. Wang, P. E. Milligan, C. A. Wong [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2014. – Vol. 111 (1). – P. 88–93.
23. *Guidelines* for peri-operative management of the obese surgical patient / C. E. Nightingale, M. P. Margaron, E. Shearer [et al.] // *Anaesthesia.* – 2015. – Vol. 70. – P. 859–876.
24. Tripodi A. Laboratory monitoring of anticoagulation: where do we stand? / A. Tripodi, A. van den Besselaar // *Semin Thromb Hemost.* – 2009. – Vol. 35. – P. 34–41.
25. Lim W. Using low molecular weight heparin in special patient populations / W. Lim // *J Thromb Thrombolysis.* – 2010. – Vol. 29. – P. 233–240.
26. Egan G. Measuring Anti-Factor Xa Activity to Monitor Low-Molecular-Weight Heparin in Obesity: A Critical Review / G. Egan, M. H. H. Ensom // *Can J Hosp Pharm.* – 2015. – Vol. 68 (1). – P. 33–47.
27. *Rotational* thromboelastometry predicts thromboembolic complications after major non-cardiac surgery / A. Hincker, J. Feit, R. N. Sladen [et al.] // *Critical Care.* – 2014. – Vol. 18. – P. 549.
28. *Use of* Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants / J. D. Dias, K. Norem, D. D. Doorneweerd [et al.] // *Arch Pathol Lab Med.* – 2015. – Vol. 139. – P. 665–673.
29. *Применение* нового метода исследования функционального состояния системы гемостаза в клинической практике / И. И. Тютрин, О. А. Тарабрин, А. И. Стеценко [и др.] // *Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаєва.* – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 156–160.

#### REFERENCES

1. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2008; 133: 381-453.
2. Spyropoulos A.C. Emerging strategies in the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Chest* 2005; 128: 958-969.
3. Stein P.D., Beemath A., Olson R.E. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005; 118: 978-980.
4. Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.L., Curtin L.R. Prevalence and trends in obesity among US adults. *JAMA* 2010; 303: 235-241.
5. Freeman A.L., Pendleton R.C., Rondina M.T. Prevention of venous thromboembolism in obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8 (12): 1711-1721.
6. Faber D.R., de Groot P.G., Visseren F.L. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obes Rev* 2009; 10: 554-563.
7. Napoleone E., Dis A., Amore C. Leptin induces tissue factor expression in human peripheral blood mononuclear cells: a possible link between obesity and cardiovascular risk? *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1462-1468.
8. Ay L., Kopp H.P., Brix J.M. Thrombin generation in morbid obesity: significant reduction after weight loss. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 759-765.
9. Hosogai N., Fukuhara A., Oshima K. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 2007; 56: 901-911.

10. Lopez J.A., Chen J. Pathophysiology of venous thrombosis. *Thromb Res* 2009; 123: 30-34.
11. Snell A.M. The relation of obesity to fatal post-operative pulmonary embolism. *Arch Surg* 2007; 15: 237-244.
12. Kabrhel C., Varraso R., Goldhaber S. Z. Prospective study of BMI and the risk of pulmonary embolism in women. *Obesity* 2009; 17: 2040-2046.
13. Severinsen M. T., Overvad K., Haematol S. P. Genetic susceptibility, smoking, obesity and risk of venous thromboembolism. *Johnsen* 2010; 149: 273-279.
14. Stein P.D., Goldman J. Obesity and thromboembolic disease. *Clin Chest Med* 2009; 30: 489-493.
15. Eichinger S., Hron G., Bialonczyk C. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1678-1683.
16. Simone E.P., Madan A.K., Tichansky D.S. Comparison of two low-molecularweight heparin dosing regimens for patients undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Surg Endosc* 2008; 22: 2392-2395.
17. Turpie A.G., Bauer K.A., Caprini J.A. Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression vs. intermittent pneumatic compression alone for prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery: a randomized, double-blind comparison. *J Thromb Haemost* 2007; 9: 1854-1861.
18. Sapala J.A., Wood M.H., Schuhknecht M.P. Fatal pulmonary embolism after bariatric operations for morbid obesity: a 24-year retrospective analysis. *Obes Surg* 2003; 13: 819-825.
19. Barba C.A., Harrington C., Loewen M. Status of venous thromboembolism prophylaxis among bariatric surgeons: have we changed our practice during the past decade? *Surg Obes Relat Dis* 2009; 5: 352-356.
20. Rowland S., Dharmarajah B., Moore H. Inferior vena cava filters for prevention of venous thromboembolism in obese patients undergoing bariatric surgery. *Annals of Surgery* 2015; 261: 35-45.
21. Hanley M.J., Abernethy D.R., Greenblatt D.J. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 71-87.
22. Wang T.F., Milligan P.E., Wong C.A. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients. *Thromb Haemost* 2014; 111 (1): 88-93.
23. Nightingale C.E., Margaron M.P., Shearer E. Guidelines for peri-operative management of the obese surgical patient. *Anaesthesia* 2015; 70: 859-876.
24. Tripodi A., van den Besselaar A. Laboratory monitoring of anticoagulation: where do we stand? *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 34-41.
25. Lim W. Using low molecular weight heparin in special patient populations. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 29: 233-240.
26. Egan G. Ensom M.H.H. Measuring Anti-Factor Xa Activity to Monitor Low-Molecular-Weight Heparin in Obesity: A Critical Review. *Can J Hosp Pharm* 2015; 68 (1): 33-47.
27. Hincker A., Feit J., Sladen R.N. Rotational thromboelastometry predicts thromboembolic complications after major non-cardiac surgery. *Critical Care* 2014; 18: 549.
28. Dias D., Norem K., Doorneweerd D.D. Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139: 665-673.
29. Tyutrin I.I., Tarabrin O.A., Stetsenko A.I. et al. Application of a new method for studying the functional state of the hemostasis system in clinical practice. *Ukrainian Journal of Extreme Medicine* 2010; 4: 156-160.

Надійшла до редакції 17.08.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. Ю. І. Карпенко,  
дата рецензії 28.08.2017

І. М. Кузьмич, О. О. Тарабрін, С. С. Щербаков,  
Б. М. Тодуров, М. Г. Мельник

## ПРОФІЛАКТИКА ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З НИЗЬКОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПІД КОНТРОЛЕМ НИЗЬКОЧАСТОТНОЇ П'ЄЗОВІСКОЗИМЕТРІЇ

*ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ, Україна*

УДК 612.1

І. Н. Кузьмич, О. А. Тарабрин, С. С. Щербаков, Б. М. Тодуров, Н. Г.  
Мельник

### ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОД КОНТРОЛЕМ НИЗКОЧАСТОТНОЙ ПЬЕЗОВИСКОЗИМЕТРИИ

У кардиохирургических больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка риск периоперационных тромботических осложнений повышен. Возникновение указанных осложнений у данных пациентов значительно ухудшает прогноз выживаемости в раннем и позднем послеоперационных периодах. С целью определения адекватности проведения тромбопрофилактики было выполнено обсервационное исследование системы гемостаза с помощью низкочастотной пьезовискозиметрии у 42 пациентов исследуемой группы в раннем послеоперационном периоде. Полученные результаты свидетельствуют, что проведенная профилактика возникновения тромботических осложнений (постоянная внутривенная инфузия малых доз нефракционированного гепарина) является адекватной. Для усовершенствования методов профилактики возникновения тромботических осложнений необходимы дальнейшие исследования.

**Ключевые слова:** фракция выброса левого желудочка, тромботические осложнения, кардиохирургия.

UDC 612.1

### I. M. Kuzmich, O. O. Tarabrin, S. S. Scherbakov, B. M. Todurov, M. G. Melnyk PREVENTION OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION UNDER THE CONTROL OF LOW-FREQUENCY VISCOMETRY

In patients with reduced left ventricular ejection fraction who underwent cardiac surgery, risk of perioperative thrombotic complications is elevated. The emergence of these complications in patients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) significantly impairs the survival in early and late postoperative periods. In order to determine the adequacy of thromboprophylaxis, an observational study of the hemostasis system was performed using low-frequency viscometry in 42 patients of the study group in the early postoperative period. The obtained results indicate that the prevention of thrombotic complications carried out with continuous intravenous infusion of small doses of unfractionated heparin is adequate. Further research is needed to improve the methods of preventing the thrombotic complications.

**Key words:** left ventricular ejection fraction, thrombotic complications, cardiac surgery.

## Вступ

Сьогодні проблема розвитку тромботичних і тромбоемболічних ускладнень після хірургічних втручань залишається актуальною. Кардіохірургія все частіше пропонується літнім пацієнтам з високою коморбідністю. Безсумнівно, що частота тромбоемболічних ускладнень надалі зростатиме [1; 4].

У США щороку на венозний тромбоемболізм (ВТЕ) страждають близько 0,5 млн госпіталізованих пацієнтів [2; 7]. Сам факт госпіталізації є значним фактором ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень [2; 7]. Близько 40 % пацієнтів з ВТЕ мають симптоматику тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). Випадки ТЕЛА в 30–40 % виявляються фатальними [3; 7].

Наприклад, локалізація тромбозів та емболій при інфаркті міокарда, згідно з даними розтину, у порядку спадання частоти така: пристінковий тромбоз порожнини серця (22,4 %), тромбоемболія в систему судин нирок і селезінки (11,7 %), судин легень (6,3 %), мозку (1,7 %), мезентеріальних судин (0,7 %), клубових артерій і артерій нижніх кінцівок (0,3 %) [1; 5].

Питання оптимальних режимів тромбoproфілактики досі залишається відкритим. У кардіохірургічній практиці завжди існує дилема: з одного боку, застосування антикоагулянтів і антитромботичних засобів у ранньому післяопераційному періоді може призвести до зростання частоти виникнення великих кровотеч і тампонади серця, з другого — відтермінування ранньої тромбoproфілактики веде до зростання випадків як ВТЕ, так і утворення тромбів у порожнинах серця або на імплантованих пристроях (протези клапанів, електроди електрокардіостимуляторів та ін.) [6–8].

Також застосовуються прийоми інтраопераційної профілактики утворення тромбів у порожнинах серця. Тромбоз у лівому передсерді (ЛП) є нерідким явищем у пацієнтів з хронічним захворюванням мітрального клапана і фібриляцією передсердь (ФП) [1; 6]. Зниження піка передсердної систолічної хвилі розглядається деякими авторами як предиктор формування передсердного тромбу навіть в умовах синусового ритму. За даними інших досліджень, при ФП швидкість систолічного кровотоку у вушці ЛП різко падає (менше 20–26 см/с). У зв'язку з цим дослідники обґрунтовано вважають перев'язку (резекцію, кліпування) вушк ЛП необхідною процедурою в профілактиці кардіогенних тромбоемболічних ускладнень [3–5]. Враховуючи те, що мітральні вади в більшості випадків ускладнюються ФП, було б логічно припустити, що перев'язка вушк ЛП може сприяти зниженню частоти тромбоемболічних ускладнень у віддаленому післяопераційному періоді.

Пацієнти після оперативних втручань на відкритому серці в умовах штучного кровообігу (ШК) априорі знаходяться в протромботичному статусі, адже ШК призводить до зростання концентрації фібриногену, збільшення продукції тромбіну, тканинних факторів активації коагуляції, зниження активності системи фібринолізу. Стан підвищеного коагуляційного потенціалу починається з першого дня після операції, досягає максимуму на 3–5-й день і триває до 30 днів [7].

За даними літератури, частота розвитку асимптоматичного ВТЕ досягає 10–14 %, частота розвитку ТЕЛА становить приблизно 0,6 %. Близько половини випадків ТЕЛА є фатальними [4; 5].

Визначені фактори ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень у передопераційному, інтраопераційному та в ранньому післяопераційному періоді.

### ***Передопераційні фактори ризику:***

1. Випадки ВТЕ в анамнезі.
2. Літній вік.
3. Ожиріння.
4. Право- та лівошлуночкова серцева недостатність (СН).
5. Пролонгований ліжковий режим.
6. Пролонгована штучна вентиляція легень (ШВЛ).
7. Наявність центральних венозних катетерів (ЦВК).
8. Відміна антикоагулянтної або антиагрегантної терапії.

### ***Інтраопераційні фактори ризику:***

1. Глибока гіпотермія під час ШК.
2. Трансплантація серця.

### ***Післяопераційні фактори ризику:***

1. Гостра лівошлуночкова недостатність.
2. Ліжковий режим більше 3 діб.
3. ШВЛ більше 3 діб.
4. Повторні інтубації трахеї.
5. Наявність ЦВК більше 7 діб.
6. Погано функціонуючий ЦВК.
7. Трансфузії.
8. Ліво-, право- і бівентрикулярні пристрої механічної підтримки кровообігу.
9. Процедура екстракорпоральної мембранної оксигенації.
10. Відсутність антикоагулянтної терапії у ранньому післяопераційному періоді.

У всьому світі загальноприйнятим є застосування тромбoproфілактики у ранньому післяопераційному періоді за допомогою нефракціонованого гепарину або низькомолекулярних гепаринів. Профілактичні заходи часто посилюються застосуванням антитромботичних препаратів (аспірин, клопідогрель, тикагрелор та ін.). Тривала тромбoproфілактика найчастіше проводиться за допомогою комбінації засобів різноспрямованої дії — непрямих антикоагулянтів й антиагрегантів.

Контроль цільових рівнів адекватності антикоагулянтної терапії здійснюється за допомогою як моніторингу показників коагулограми, як-от: міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), фібриноген, активований тромбopластинний час (АЧТЧ), — так і інтегральних методів дослідження системи коагуляції (тромбоеластографія, низькочастотна п'єзовіскозиметрія).

**Мета** дослідження — визначити, чи є режим антикоагуляції за допомогою інфузії малих доз нефракціонованого гепарину — 10–15 тис. МО на добу або 5–7 МО/(кг·год) — у ранньому післяопераційному періоді достатнім для профілактики тромботичних і тромбоемболічних ускладнень.

### **Матеріали та методи дослідження**

За період з 1.10.2016 р. по 1.08.2017 р. в ДУ «Інститут серця МОЗ України» у відділенні інтенсивної терапії для дорослих обстежено 42 пацієнти з низькою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) після коригувальних операцій на відкритому серці в умовах ШК. У ранньому післяопераційному періоді всі пацієнти отримували постійну інфузію малих доз нефракціонованого гепарину. Ефективність ан-

тикоагулянтної терапії контролювали за допомогою низькочастотної п'єзовіскозиметрії.

Усі пацієнти мали вихідну ФВ ЛШ  $< 35\%$ , що свідчило про виражене зниження систолічної функції серця. За NYHA, усі пацієнти належали до III–IV функціонального класу. Хворим виконані коригувальні операції на серці (табл. 1).

У 42 пацієнтів були визначені фактори ризику розвитку тромботичних і тромбоемболічних ускладнень, які підсумовані у табл. 2.

Пацієнтів транспортували з операційної до відділення інтенсивної терапії (ІТ) для дорослих у стані медикаментозного сну з підтримкою ШВЛ. Під час операції повна гепаринізація досягалася введенням гепарину дозою 3 мг/кг. Контроль гепаринізації здійснювався за допомогою визначення активованого часу згортання крові (АСТ — activated clotting time), цільові значення якого утримувалися на рівні  $> 400$  с. Реверсія антикоагуляції досягалася введенням протаміну дозою 1 МО на 1 МО введеного гепарину. При досягненні АСТ  $< 120$  с реверсія вважалася повною.

У відділенні ІТ перші 12 год антикоагулянтна терапія не застосовувалася. Пріоритет віддавали контролю гемостазу. Через 12 год після виїзду пацієнта з операційної розпочиналася інфузія гепарину зі швидкістю 3 МО/(кг·год) без застосування насичувальної дози за умови досягнення адекватного гемостазу й отримання нормальних показників віскозиметрії (швидкість виділення дренажами менше 0,5 мл/кг за останні 2 год). Якщо через 2 год після початку інфузії гепарину швидкість ексудації не збільшувалася, дозу гепарину підвищували до 5 МО/(кг·год), і така швидкість інфузії зберігалася весь час перебування пацієнта у відділенні ІТ.

Контроль гепаринотерапії проводився за допомогою методу низькочастотної п'єзовіскозиметрії через 1 год після виїзду пацієнта з операційної, наступні виміри — через 12, 24 та 48 год. Результати вимірювань наведені у табл. 3.

Згідно з даними п'єзовіскозиметрії, нами відзначена динаміка показників коагуляційного й агрегантного статусу системи гемостазу. У першу годину показники системи згортання перебували в зоні незначної гіпокоагуляції та легкої гіпоагрегації. Про гіпокоагуляцію свідчить зменшення КТА, ІКД, ІПС. Ознакою гіпоагрегації є зміщення ІКК вліво. Імовірні причини цих змін — неповний реверс гепарину, введеного під час ШК, і порушення функції тромбоцитів, викликане механічним ушкодженням апаратом ШК і гіпотермією. Через 12 год стан системи гемостазу нормалізувався у 36 (85,7 %) пацієнтів, у 6 (14,4 %) пацієнтів зберігалися ознаки незначної гіпо-

*Таблиця 1*  
**Види оперативних втручань, виконаних у пацієнтів досліджуваної групи, n=42**

Вид операції	Кількість пацієнтів, абс. (%)
АКШ + ПЛАЛШ	7 (16,6)
АКШ + ПЛМК (кільце)	8 (19)
АКШ + РАЛШ + т/е з ЛШ	6 (14,2)
АКШ + ЕАЕ з ВСА	7 (16,6)
ПАМК + ПЛТК	10 (23,8)
ПАК	4 (9,5)

*Примітка.* АКШ — аорто-коронарне шунтування; ПЛАЛШ — пластика аневризми лівого шлуночка; ПЛМК — пластика мітрального клапана; РАЛШ — резекція аневризми лівого шлуночка; т/е з ЛШ — тромбектомія з лівого шлуночка; ЕАЕ з ВСА — ендартеректомія з внутрішньої сонної артерії; ПАМК — протезування аортального та мітрального клапанів; ПЛТК — пластика трикуспідального клапана; ПАК — протезування аортального клапана.



## Фактори ризику тромбоемболічних ускладнень, n=42

Фактор ризику	Кількість пацієнтів	
	абс.	%
СН (Низька ФВ ЛШ/ГЛШН/ГПШН)	42	100
ВТЕ в анамнезі	3	7,1
Ожиріння	15	35,7
Літній вік (> 65 років)	31	73,8
МА/ТП	11	26,1
Ліжковий режим (> 3 діб)	16	38
ШВЛ (> 3 днів)	6	14,3
Невдала спроба екстубації/реінтубації	10	23,8
ЦВК (> 7 діб)	16	38
Погано функціонуючий ЦВК	8	19
Трансфузії	38	90,4
ВАБК	4	9,5
Відсутність антикоагулянтної терапії в ранньому післяопераційному періоді	7	16,6

*Примітка.* СН — серцева недостатність; ФВ ЛШ — фракція викиду лівого шлуночка; ГЛШН — гостра лівошлуночкова недостатність; ГПШН — гостра правошлуночкова недостатність; ВТЕ — венозна тромбоемболія; МА — миготлива аритмія; ТП — тріпотіння передсердь; ШВЛ — штучна вентиляція легенів; ЦВК — центральний венозний катетер; ВАБК — внутрішньоаортальна балонна контрпульсація.

Таблиця 3

## Дані низькочастотної п'єзовіскозиметрії у пацієнтів досліджуваної групи, n=42

Показник	Час після оперативного втручання, год			
	1	12	24	48
ІКК	-38 [-25; -12]	-21 [-24,2; -11]	-39 [-24,1; -11,2]	-41 [-23,8; -11,1]
КТА	18,57 [21; 35]	24,33 [20,5; 33]	22,17 [20,5; 31,5]	17,47 [20,4; 31,1]
ІКД	30,10 [25,2; 46,3]	32,78 [23; 43,7]	28,68 [22,4; 41,5]	28,53 [22,2; 41]
ІПС	14,2 [11; 18,2]	16,4 [10,7; 17,1]	15,2 [10,5; 16,9]	14,9 [10,2; 16,3]
МА	452 [320; 567,5]	476 [318; 532,9]	446 [316,7; 515]	442 [313,1; 509,7]
ІРЛС	1,46	0,81	0,32	0,12

*Примітка.* ІКК — інтенсивність контактної коагуляції; КТА — константа тромбінової активності; ІКД — інтенсивність коагуляційного драйву; ІПС — інтенсивність полімеризації згустка; МА — максимальна амплітуда згустка; ІРЛС — інтенсивність ретракції та лізису згустка.

коагуляції за незначної кровоточивості дренажами, що потребувало додаткового введення свіжозамороженої плазми. Через 24 год на тлі інфузії гепарину проводився повторний віскозиметричний контроль. Отримані дані свідчили про наявність ознак помірної гіпокоагуляції, на що вказує зменшення КТА, ІКД, ІПС нижче нормальних величин, а також зміщення графіка віскозиметрії вправо і вниз. В останньому вимірі показників згортальної системи (через 48 год) відзначено збе-

реження як стану помірної гіпокоагуляції, так і незначного зниження агрегаційної здатності крові, що відображено в прогресуючому зниженні показників віскозиметрії.

З другої доби призначали непрямі антикоагулянти — варфарин у початковій дозі 5 мг під контролем МНВ (цільові рівні 2–2,5), антиагреганти (аспірин, клопідогрель або їх комбінація) або варфарин і клопідогрель.

У подальшому проведено контроль випадків розвитку тромботичних і тромбоемболічних ускладнень, що виникли у перші 30 днів після оперативного втручання (табл. 4).

### Результати дослідження та їх обговорення

Усі 42 (100 %) пацієнти мали низьку ФВ ЛШ (< 35 %), що є значущим фактором ризику виникнення тромбів у порожнинах серця. Вік більше 65 років мав 31 (73,8 %) пацієнт, 11 (26,1 %) пацієнтів мали порушення серцевого ритму у вигляді фібриляції або тріпотіння передсердь, що призводить до виникнення тромбів у передсердях і, найчастіше, їх емболізації в систему артеріальних судин великого кола кровообігу. Трансфузії отримали в інтра- або післяопераційному періоді 38 (90,4 %) пацієнтів.

Таким чином, усі пацієнти досліджуваної групи, без винятку, мали високий ризик тромботичних ускладнень у післяопераційному періоді. Практично всі хворі мали по кілька значущих факторів ризику одночасно (порушення ритму, літній вік, трансфузії). Ознаки гострої СН виявлені у всіх пацієнтів, отже, їм усім була необхідна інотропна підтримка. Це зумовлено як початково зниженою скоротливістю серця, так і гібернацією міокарда внаслідок впливу процедури ШК.

Періоди гіпотензії та гіподинамічного кровообігу також призводять до тромботичних і тромбоемболічних епізодів.

#### Випадки тромботичних і тромбоемболічних ускладнень у післяопераційному періоді, n=42

Ускладнення	Кількість пацієнтів
Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК)	0
Тромбоз штучних клапанів серця	0
Тромбоз верхівки ЛШ	1
Тромбоз вушка правого і лівого передсердь	0
Емболія артерій НК	1
Тромбоз глибоких вен НК	1
ТЕЛА	0
Тромоз вен ВК	0
Тромбоз ЦВК	1

Відкладення тромботичних мас можливе в усіх камерах серця, а також на сторонніх тілах, що знаходяться в кровотоці. Найчастіше джерелами тромбозів є штучні клапани серця, ЦВК, балони для внутрішньоаортальної контрпульсації, ендокардіальні електроди. Емболізація можлива як у судини малого кола кровообігу (ТЕЛА), так і в судинні басейни великого кола (ГПМК за ішемічним типом, емболії в нирки і селезінку, систему мезентеріального кровотоку, артерії кінцівок).

З другого боку, всім пацієнтам виконані великі кардіохірургічні операції з обсяжною зоною судинних швів. Отже, всі пацієнти мали ризик виникнення великих кровотеч.

Нами використовувалася тактика постійного внутрішньовенного введення гепарину малими дозами (5 МО/(кг·год)

або 8–15 тис. МО на добу). У будь-який момент, при виникненні кровотечі, ми залишали можливість нівелювання дії гепарину протаміном і відновлення гемостатичної терапії.

Для збереження прохідності аортокоронарних шунтів з другого післяопераційного дня ми починали подвійну антитромбоцитарну терапію (клопідогрель 75 мг на добу й аспірин 80 мг на добу). Така ж тактика застосовувалася до пацієнтів з ендартеректомією з сонних артерій. Пацієнтам з резекцією аневризми ЛШ, тромбектомією з ЛШ, чужорідними імплантатами (кільця Карпентьє, штучні клапани серця) з другого дня починали паралельно з гепарином антикоагулянтну терапію непрямыми антикоагулянтами (варфарин 5 мг на добу).

Контроль ефективності антитромботичної терапії проводився за допомогою як рутинних тестів, так і низькочастотної п'єзовіскозиметрії. Для визначення ефективності антиагрегантної терапії рутинні методики не використовувалися, застосування антиагрегантів мало емпіричний характер. Дозування непрямих антикоагулянтів підбирали під контролем МНВ після переведення пацієнтів з відділення ІТ. Цільові рівні МНВ становили 2,5–3,5 залежно від виду операції. Контроль гепаринотерапії проводився під контролем АЧТЧ. При референтних значеннях 25–35 с у 34 (81 %) пацієнтів АЧТЧ залишалось у межах нормальних величин. У 8 (19 %) пацієнтів АЧТЧ було трохи подовжене і становило  $(38 \pm 4)$  с.

При контролі ефективності гепаринотерапії за допомогою низькочастотної п'єзовіскозиметрії у всіх 42 пацієнтів зафіксовано ознаки помірної гіпокоагуляції та гіпоагрегації.

У 4 (9,5 %) пацієнтів досліджуваної групи виявлені тромботичні ускладнення. У 1 (2,4 %) пацієнта виявлено тромбоз верхівки лівого шлуночка на фоні низького серцевого викиду і зниженої скоротливої функції міокарда (ФВ ЛШ < 19 %). Тромботичні нашарування були виявлені при контрольній ехокардіографії, що потребувало збільшення швидкості інфузії гепарину до 30 тис. МО на добу. Через 4 дні при контрольній ехокардіографії тромбів не виявлено (спонтанний лізис). У 1 (2,4 %) пацієнта розвинулася клініка тромбоемболії загальної стегнової артерії на тлі проведення внутрішньоаортальної балонної контрпульсації, з приводу чого виконана тромбекстракція. У 1 (2,4 %) пацієнта виявлено субклінічний тромбоз глибоких вен гомілки при контрольному дуплексному дослідженні, ще у одного пацієнта — тромботичні відкладення на верхівці ЦВК, який був видалений без наслідків для хворого. Життєзагрожуючих тромбозів і тромбоемболій у пацієнтів досліджуваної групи не зареєстровано.

### Висновки

Постійна інфузія низьких доз нефракціонованого гепарину (5 МО/(кг·год)) є прийнятною тактикою тромбопрофілактики в кардіохірургії, особливо у пацієнтів з високим ризиком великих кровотеч і тромботичних ускладнень. Особливо ретельно тромбопрофілактику потрібно проводити пацієнтам з низькою ФВ ЛШ, що мають клініку гострої серцевої недостатності.

Метод низькочастотної п'єзовіскозиметрії є ефективним інструментом контролю антитромботичної терапії. З його допомогою можна виявляти зміни як тромбоцитарної, так і коагуляційної ланок гемостазу. Він дозволяє контролювати активність фібринолітичної системи, є більш чутливим до змін коагуляційного статусу порівняно зі звичайною методикою контролю АЧТЧ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Hospitalization for arrhythmias in the United States: importance of atrial fibrillation: importance of atrial fibrillation / D. Bially, M. Lehmann, D. Schumacher [et al.] // J Am Coll Cardiol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 41A.
2. *Blackshear J. L. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation / J. L. Blackshear, J. A. Odell // Ann Thorac Surg.* – 1996. – Vol. 61. – P. 755–759.
3. *Cerebral Embolism Task Force. Cardogenic brain embolism (2nd report) // Arch Neurol.* – 1989. – Vol. 46. – P. 727–743.
4. *Davis C. A. Compliance of left atrium with and without left atrial appendage / C. A. Davis III, J. C. Rembert, J. C. Greenfield, Jr. / Am J Physiol.* – 1990. – Vol. 72, N 1. – P. 1006–1008.
5. *Disesa V. J. Ligation of the left atrial appendage using an automatic surgical stapler // V. J. Disesa, S. Tam, L. H. Cohn // Ann Thorac Surg.* – 1988. – Vol. 46. – P. 652–653.
6. *European Atrial Fibrillation Trial Study Group (EAFT). Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke // Lancet.* – 1993. – Vol. 342. – P. 1258–1262.
7. *Fiore L. D. Anticoagulation: risks and benefits in atrial fibrillation / L. D. Fiore // Geriatrics.* – 1996. – Vol. 51, N 6. – P. 71–83.
8. *Fisher C. M. Reducing risk of cerebral embolism / C. M. Fisher // Geriatrics.* – 1979. – Vol. 34. – P. 59–66.

## REFERENCES

1. Bially D., Lehmann M., Schumacher D. et al. Hospitalization for arrhythmias in the United States: importance of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 41A.
2. Blackshear J.L., Odell J.A. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 755-759.
3. Cerebral Embolism Task Force. Cardogenic brain embolism (2nd report), 1989. *Arch Neurol* 1989; 46: 727-743.
4. Davis C.A. III, Rembert J.C., Greenfield J.C., Jr Compliance of left atrium with and without left atrial appendage. *Am J Physiol* 1990; 72(1): 1006-1008.
5. Disesa V.J., Tam S., Cohn L. H. Ligation of the left atrial appendage using an automatic surgical stapler. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 652-653.
6. European Atrial Fibrillation Trial Study Group (EAFT). Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1258-1262.
7. Fiore L.D. Anticoagulation: risks and benefits in atrial fibrillation. *Geriatrics* 1996; 51(6): 71-83.
8. Fisher C.M. Reducing risk of cerebral embolism. *Geriatrics* 1979; 34: 59-66.

Надійшла до редакції 27.08.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. В. Суслов,  
дата рецензії 13.09.2017

УДК 617-089.5-032:611.14/611.2]-06

О. О. Тарабрін, О. І. Ткаченко, А. Л. Бобир, В. Є. Максимовський,  
О. О. Дузенко, Ю. О. Потапчук, Д. С. Сажин

## ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РОЗВИТКУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ НУДОТИ ТА БЛЮВАННЯ ПРИ ТОТАЛЬНІЙ ВНУТРІШНЬОВЕННІЙ АНЕСТЕЗІЇ ТА ІНГАЛЯЦІЙНІЙ АНЕСТЕЗІЇ СЕВОФЛЮРАНОМ ПІД ЧАС АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ГІПЕРТЕРМІЧНОЇ ХІМІОПЕРФУЗІЇ

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 617-089.5-032:611.14/611.2]-06

О. А. Тарабрин, А. И. Ткаченко, А. Л. Бобырь, В. Е. Максимовский,  
А. А. Дузенко, Ю. А. Потапчук, Д. С. Сажин

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ТОШНОТЫ И РВОТЫ ПРИ ТОТАЛЬНОЙ ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕ- ЗИИ И ИНГАЛЯЦИОННОЙ АНЕСТЕЗИИ СЕВОФЛЮРАНОМ ВО ВРЕ- МЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ГИПЕРТЕРМИЧЕ- СКОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ

В работе приведена сравнительная оценка послеоперационной тошноты и рвоты при тотальной внутривенной анестезии и ингаляционной анестезии севофлюраном во время анестезиологического обеспечения процедуры гипертермической химиоперфузии у онкологических больных. Установлено, что анестезиологическое обеспечение циторедуктивных оперативных вмешательств с процедурой HIPEC сопровождается значительным риском возникновения послеоперационной тошноты и рвоты. Также определено, что тотальная внутривенная анестезия пропофолом и фентанилом сопровождается достоверно более низкой частотой возникновения послеоперационного эметического комплекса по сравнению с ингаляционной анестезией севофлюраном.

**Ключевые слова:** анестезия, онкология, гипертермическая химиоперфузия.

UDC 617-089.5-032:611.14/611.2]-06

О. О. Tarabrin, O. I. Tkachenko, A. L. Bobyr, V. Ye. Maksimovsky, O. O. Du-  
zenko, Yu. O. Potapchuk, D. S. Sazhyn

### COMPARATIVE EVALUATION OF THE DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING IN TOTAL INTRAVENOUS ANESTHESIA AND INHALATION ANESTHESIA WITH SEVOFLURANE DURING ANESTHESIA OF HYPERTHERMIC CHEMO-PERFUSION

The paper compares postoperative nausea and vomiting with total intravenous anesthesia and inhalation anesthesia with sevoflurane during anesthetic maintenance of the hyperthermic chemo-perfusion procedure in cancer patients. It has been established that the anesthetic maintenance of cytoreductive surgical procedures with the HIPEC procedure is accompanied by a significant risk of postoperative nausea and vomiting. It has also been established that total intravenous anesthesia with propofol and fentanyl is accompanied by a significantly lower incidence of the postoperative set system compared with sevoflurane inhaled anesthesia.

**Key words:** anesthesia, oncology, hyperthermic chemo-perfusion.

Первинна хірургічна циторедукція в поєднанні з проведенням інтраопераційної перитонеальної хіміоперфузії цілком відображає сучасний підхід до терапії місцеворозповсюджених форм новоутворень черевної порожнини. Циторедуктивні оперативні втручання з перитонектомією вперше описані Полом Шугабейкером [4], з невеликими технічними варіаціями, у рамках 15-річного досвіду клініки Міланського університету [5].

Основні принципи комбінованого лікування перитонеального карциноматозу такі: відбір пацієнтів проводиться з урахуванням задовільного функціонального статусу, за відсутності паренхіматозних гематогенних і позаочеревенних метастазів. Виконувати циторедуктивне втручання повинен хірург, що має достатній досвід і прагне виконання повної адекватної циторедукції, без наявності залишкової тканини пухлини, що можна візуально визначити, або при залишкових вогнищах менше 1–2 мм (глибина penetрації хіміотерапевтичного препарату при внутрішньоочеревинному введенні). Пухлина видалається методом перитонектомії з можливими мультиорганними резекціями тонкої та товстої кишок, бурсоментектомією, спленектомією, холецистектомією, видаленням капсули печінки. Післяопераційна якість життя хворого забезпечується збереженням достатньої довжини тонкої кишки з мінімізацією ризику післяопераційних ускладнень.

Spratt et al. (1980) повідомили про перший випадок виконання циторедуктивного втручання в поєднанні з гіпертермічною хіміоперфузією черевної порожнини (CRS/HIPEC) у пацієнта з псевдоміксомною очеревини (PMP). З того часу CRS/HIPEC послідовно демонструє значне покращання результатів лікування в окремих пацієнтів з раком яєчника, колоректальною карциномою та мезотеліомною очеревини. У ретельно відібраних пацієнтів з колоректальним раком виконання CRS/HIPEC привело до значного покращання показників, порівняно з системною хіміотерапією, при 5-річній виживаності близько 45 % у пацієнтів без залишкової пухлини після виконання циторедукції. Крім того, у пацієнтів з псевдоміксомною очеревини, після виконання CRS/HIPEC, показник виживаності через 10 років, як повідомляється, досяг 63 %.

Місцеве підвищення температури до 40–42 °C викликає загибель клітин злоякісної пухлини, блокуючи синтез нуклеїнових кислот, викликаючи агрегацію і денатурацію білків, перешкоджаючи клітинному диханню та ін. Принциповою основою для включення штучної гіпертермії в програму багатокомпонентного лікування онкологічних хворих є використання фізіологічних особливостей пухлинних клітин, що відрізняють їх від клітин здорових тканин за низкою дуже важливих фізіологічних параметрів, насамперед, активністю процесів метаболізму. Зменшене поглинання цитотоксичних хіміопрепаратів через поверхню очеревини забезпечує зниження ризику системної токсичності, а можливість застосування збільшеної концентрації цитотоксичних хіміопрепаратів підвищує протипухлинну дію. Можливість локальної гіпертермічної перфузії хіміотерапевтичними засобами препарату зумовлює збільшення (залежно від конкретного препарату) не тільки цитотоксичної активності, а ще його здатності до проникнення в глибину клітинних шарів пухлини (до 3 мм). Це дозволяє використовувати протипухлинні препарати дозами, на порядки вищими, ніж дози, які можуть бути використані при системному введенні.

На базі хірургічного відділення Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) ОНМедУ з 2016 р. виконано процедуру HIPEC 37 пацієнтам (28 жінок і 9 чоловіків). Участь пацієнтів у дослідженні здійснювалася на підставі письмової згоди, у процесі лікування використовувалися лише зареєстровані

в Україні лікарські препарати та ліцензовані методики. Клінічні обстеження проводили з дотриманням конфіденційності особистої інформації про пацієнтів і вимог біоетики. Запорукою успіху при проведенні гіпертермічної хіміоперфузії є ретельний підбір хворих, тому кожного пацієнта, ще на амбулаторному етапі, обов'язково консультувала мультидисциплінарна команда в складі хірурга-онколога, хіміотерапевта-онколога, анестезіолога, терапевта і кардіолога.

На амбулаторному етапі проводився такий набір обов'язкових методів передопераційного обстеження пацієнтів: загальний аналіз крові, включаючи кількість тромбоцитів, загальний аналіз сечі, рентгенографія (флюорографія) грудної клітки, глюкоза крові, ЕКГ у спокої, оцінка гемостазу (протромбіновий час, активний частковий тромбіновий час, міжнародне нормалізоване відношення, фібриноген, кількість тромбоцитів, гемовіскозиметрія), оцінка функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації, кліренс креатиніну, калій, натрій, креатинін, сечовина). Для пацієнтів із супровідними соматичними захворюваннями виконували необхідні інструментальні дослідження: ехокардіографію, спірометрію тощо. Планування тактики оперативного втручання з виконанням циторедукції та оцінку можливості здійснення процедури НІРЕС проводили після ретельного вивчення даних комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії органів черевної порожнини.

Залежно від методики анестезії пацієнти були розподілені на дві групи: 1-ша — інгаляційна анестезія севофлюраном; 2-га — тотальна внутрішньовенна анестезія (ТВВА) пропофолом і фентанілом.

Хіміоперфузія черевної порожнини проводилася за допомогою апарата Performer цисплатином і доксорубіцином. Антропометричні та нозологічні характеристики пацієнтів обох груп наведені в табл. 1.

В операційній кожному пацієнту забезпечувався периферичний венозний доступ за допомогою встановлення венозного катетера і стандартний анестезіологічний моніторинг згідно з вимогами Гарвардського стандарту: електрокардіографія, термометрія (внутрішньостравохідна та нашкірна), неінвазивне вимірювання артеріального тиску, пульсоксиметрія, капнографія (монітор Mindray PM-9000 Express, Китай).

Таблиця 1

**Характеристика пацієнтів досліджуваних груп**

Показник	1-ша група (інгаляційна анестезія)	2-га група (ТВВА)	Разом
Кількість	12	25	37
Вік	54,3±5,7	53,2±5,1	—
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	24,3±3,7	23,9±4,1	—
ASA II/III	4/8	7/18	11/26
Рак яєчника	6	11	17
Рак шлунка	2	3	5
Колоректальний рак	2	5	7
Мезотеліома очеревини	2	3	5
Інші злоякісні ураження очеревини	—	3	3
Середня тривалість операційного втручання, хв	208,0±7,4	233,0±9,1	—

Методика індукції анестезії в обох групах не відрізнялася. Після проведення преоксигенації, що виконувалася протягом 3 хв чистим киснем (потік 5 л/хв) через лицьову маску наркозного апарата, індукція анестезії проводилася болусними (протягом 2–3 хв) введеннями пропофолу (2,5–3,0 мг/кг) та фентанілу (1–4 мкг/кг), після втрати мовного контакту та реакції на зовнішні подразники рівень необхідної міорелаксації досягався введенням атракурію бесилату (0,4–0,5 мг/кг). За створення відповідних умов виконували пряму ларингоскопію з інтубацією трахеї ендотрахеальною трубкою потрібного діаметра. Потім розпочинали штучну вентиляцію легенів у режимі контролю за тиском (PCV). Адекватність параметрів вентиляції оцінювали за цільовими показниками Et CO<sub>2</sub> 35–45 мм рт. ст.

Підтримання анестезії у пацієнтів 1-ї групи проводилося за допомогою інгаляції севофлюрану 1,8 об% та введення фентанілу дозою (1,5±0,4) мкг/(кг·год), а в 2-й групі — інфузією пропофолу за допомогою перфузора BBraun perfusor compact дозою 5,5 мг/(кг·год) і введенням фентанілу дозою (1,6±0,3) мкг/(кг·год).

Релаксанти припиняли вводити наприкінці виконання циторедуктивного етапу, до встановлення дренажів та ушивання черевної стінки перед початком проведення процедури НІРЕС. Середній час від останнього введення міорелаксантів до екстубації становив (100±13) хв, тому що виконання НІРЕС не потребує додаткової міорелаксації та може бути проведене в умовах самостійного дихання пацієнта. З моменту появи задовільних спроб адекватного дихання пацієнтів переводили в режим спонтанного дихання, адекватність вентиляції контролювалася за допомогою капнографії та пульсоксиметрії. Середній час вентиляції в режимі спонтанного дихання становив (55±12) хв. Наявність адекватного самостійного дихання протягом проведення НІРЕС дозволяла пробуджувати хворих відразу після закінчення процедури та безпечно екстубувати уві сні з подальшою інгаляцією кисню за допомогою носових канюль.

Нудота і блювання — найчастіші ускладнення анестезії та хіміотерапії. У США нудота і блювання в післяопераційному періоді зумовлюють зростання витрат на госпіталізацію на 415 доларів для одного пацієнта. Еметичний симптомокомплекс, що включає нудоту, позиви до блювання і блювання, є одним з частих ускладнень як самого пухлинного процесу, так і проведеної цитостатичної терапії. Нудота і блювання входять у так званий пухлиноасоційований диспептичний синдром, який відзначається у 32–68 % хворих на злоякісні пухлини і виражається анорексією, раннім насиченням, нудотою, блюванням, здуттям, запорами, відрижкою. Серед ускладнень протипухлинної терапії нудота і блювання, на думку самих хворих, є найбільш важкими. Психоемоційна драматичність цього синдрому така, що деякі хворі бояться його, тому відмовляються від потенційно ефективного протипухлинного лікування. Одним із препаратів з найбільш вираженим еметогенним ефектом (нудота і блювання більше як у 90 % хворих) є цисплатин, який саме використовується для проведення НІРЕС.

Враховуючи те, що застосування хіміотерапевтичних препаратів є значним незалежним фактором ризику розвитку післяопераційної нудоти і блювання, усіх пацієнтів розцінювали за 4-м пунктом відповідно до шкали Апфеля та проводили стандартну профілактику нудоти і блювання: метаклопрамід 25 мг, дексаметазон 8 мг й ондасетрон 4 мг внутрішньовенно до початку та за 30 хв до екстубації, а також планову антиеметичну терапію в післяопераційному періоді. В обох групах хворих оцінку розвитку нудоти і блювання виконували медичні сестри в післяопе-



раційній палаті з фіксацією факту нудоти і блювання у листі післяопераційного нагляду. Про вибір методу анестезії вони не були проінформовані. Частоту виникнення післяопераційної нудоти і блювання наведено в табл. 2.

### Висновки

1. Анестезіологічне забезпечення циторедуктивних оперативних втручань із процедурою НІРЕС супроводжується значним ризиком виникнення післяопераційної нудоти та блювання.
2. Пацієнти, яким планується проведення процедури НІРЕС, повинні апріорі отримувати вищий ступінь ризику виникнення нудоти і блювання за шкалою Апфеля.
3. Тотальна внутрішньовенна анестезія пропофолом і фентанілом супроводжується вірогідно нижчою частотою виникнення післяопераційного еметичного комплексу порівняно з інгаляційною анестезією севофлюраном.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Беляев А. М.* Внутривентриальная химиотерапия злокачественных опухолей / А. М. Беляев, С. Ф. Багненко, Н. В. Рухляда. – СПб. : ЭЛБИ, 2007. – 238 с.
2. *Еропкин П. В.* Применение интраоперационной внутриспиральной химиотерапии с гипертермией в профилактике возникновения местных рецидивов колоректального рака / П. В. Еропкин, М. В. Алексеев // Колопроктология. – 2008. – № 1. – С. 42–49.
3. *Стамов В. И.* Тотальная внутривенная и комбинированная общая анестезия / В. И. Стамов, А. А. Бунытиян // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 2. – С. 4–7.
4. *Sugarbaker P. H.* Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery / P. H. Sugarbaker. – Washington, 1998. – 59 p.
5. *Sugarbaker P. H.* Peritonectomy procedures / P. H. Sugarbaker // *Ann. Surg.* – 1995. – Vol. 221, № 1. – P. 29–42.
6. *Surgical technique of parietal and visceral peritonectomy for peritoneal surface malignancies* / M. Deraco, D. Baratti, S. Kusamura [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 100, № 4. – P. 321–328.

### REFERENCES

1. *Belyaev A. M., Bagnenko S. F., Ruhlyada N. V.* *Vnutribryushinnaya himioterapiya zlokachestvennykh opuholey* [Intraperitoneal chemotherapy of malignant tumors] SPb. ELBI. 2007; 238 pp.
2. *Eropkin P.V., Alekseev M.V.* The use of intraoperative intracavitary chemotherapy with hyperthermia in preventing the occurrence of local recurrences of colorectal cancer *Coloproctology*. 2008; 1: 42-49.
3. *Stamov V.I., Bunyatyan A.A.* Total intravenous and combined general anesthesia. *Anaesthesiology and Reanimatology* 2012; 2: 4-7.
4. *Sugarbaker P.H.* Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery. Washington, 1998; 59 p.
5. *Sugarbaker P.H.* Peritonectomy procedures. *Ann. Surg.* 1995; 221: 29-42.
6. *Deraco M., Baratti D., Kusamura S.* Surgical technique of parietal and visceral peritonectomy for peritoneal surface malignancies. *J. Surg. Oncol.* 2009; 100 (4): 321-328.

Надійшла до редакції 11.07.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. В. Суслов,  
дата рецензії 28.08.2017

С. О. Дудукіна, Л. В. Усенко, Ю. Ю. Кобеляцький  
**ЕФЕКТИВНІСТЬ НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ  
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ  
ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія», Дніпро, Україна*

УДК 616.831-005.4-089.5:615.211

С. А. Дудукина, Л. В. Усенко, Ю. Ю. Кобеляцкий  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ  
ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

**Цель исследования.** Определить влияние фармакологического preconditionирования тиопенталом натрия и пропофолом на течение экспериментальной ишемии головного мозга.

**Материалы и методы исследования.** Экспериментальное исследование проведено на 43 беспородных белых крысах, которым моделировали ишемию головного мозга: 20 крысам анестезиологическое обеспечение проводили тиопенталом натрия, 20 — пропофолом. Изучали состояние сенсомоторной зоны коры головного мозга.

**Результаты.** При экспериментальной ишемии головного мозга уже в течение первого часа происходят существенные изменения морфофункционального состояния головного мозга. Применение внутривенных анестетиков, в частности тиопентала натрия и пропофола, не сопровождалось выраженным нейропротективным эффектом.

**Ключевые слова:** ишемия мозга, нейропротекция, тиопентал натрия, пропофол.

UDC 616.831-005.4-089.5:615.211

С. О. Dudukina, L. V. Usenko, Yu. Yu. Kobelyatsky  
**THE EFFECTIVENESS OF NEUROPROTECTION UNDER EXPERIMENTAL  
CEREBRAL ISCHEMIA**

**Objective:** to determine the effect pharmacologic preconditioning with thiopental sodium, propofol on the course of experimental cerebral ischemia

**Materials and Methods.** An experimental study conducted in 43 outbred white rats with thromboembolic ischemia model. In 20 rats total intravenous anesthesia (TIVA) using thiopental sodium was made, in other 20 — propofol was used. There was studied the morpho-functional state of the senso-motor cortex.

**Results.** In experimental cerebral ischemia, already since the first hour of the course, significant changes in functional senso-motor cortex state took place. As under thiopental sodium anesthesia as well as under propofol anesthesia is the first hours of stroke, which is characterized by changes in the structure of intracerebral microvessels perivascular edema with symptoms of astrocytes neuroglia and atrophy, degenerative changes endothelium with destroying of the intracellular organelles structure and decrease micropinocytosis activity. As a result of degenerative changes in neurons observed changes in the neurocytes processes, particularly in the synaptic apparatus, which undoubtedly leads to the violation of their functional state.

The use of intravenous anesthetics, both propofol and thiopental sodium, did not show pronounced antiischemic properties as neuroprotective agents preparation.

**Key words:** cerebral ischemia, neuroprotection, sodium thiopental, propofol.

Різноманітні нейрохірургічні втручання супроводжуються розвитком церебральної ішемії. Запобігання розвитку ішемії можливе тільки внаслідок вдосконалення хірургічної техніки та/або застосування нейропротекції. Пошуки ефективних нейропротекторів нині безрезультатні, особливо це стосується специфічної фармацевтичної продукції. Ефективність різноманітних препаратів з потенційною нейропротективною дією доведена тільки в експерименті [1; 2]. Лабораторні дослідження показують ефективність не терапевтичних методів, а, власне, стратегій гіпотермії та ішемічного прекодиціонування [3; 4]. Можливо, визначення ефекту фармакологічного прекодиціонування — введення потенційних нейропротекторів до розвитку ішемії в експерименті — приведе до розробки методів її профілактики при оперативних втручаннях на головному мозку.

Вивчення нейропротективних ефектів тіопенталу та пропофолу триває [5–7].

**Мета** дослідження — визначити вплив фармакологічного прекодиціонування тіопенталом натрію та пропофолом на перебіг експериментальної ішемії головного мозку.

### Матеріали та методи дослідження

Експериментальне дослідження проведене на 43 безпородних білих щурах, яким моделювали тромбоемболічну ішемію мозку шляхом введення в загальну сонну артерію водного розчину сульфату барію ( $BaSO_4$ ) у пропорції 4 : 5 за методикою Л. В. Бондар [8], перевагами якої є швидкість виконання, тромбоемболічний шлях формування інфаркту мозку, що відповідає патофізіологічній моделі гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом. Оперативні втручання проводилися під загальним знеболюванням. Залежно від варіанта анестезіологічного забезпечення оперативного втручання тварини були розподілені на дві групи. Тваринам першої групи ( $n=20$ ) для анестезіологічного забезпечення операції внутрішньоочередово вводили тіопентал натрію дозою 10 мг/кг маси тіла, тваринам другої групи ( $n=20$ ) — пропофол дозою 5 мг/кг. Було виділено два періоди дослідження: ранній — протягом 1-ї години після моделювання тромбоемболічної ішемії і віддалений — 24 год після оперативного втручання. Тварин забивали методом декапітації, після якої протягом 5 хв брали тканину головного мозку у ділянці сенсомоторної зони кори. У кожній групі за допомогою електронної мікроскопії досліджували премоторну зону ураженої півкулі головного мозку. Крім цього, у трьох тварин вивчали інтактну кору головного мозку, електронно-мікроскопічні показники якої були контрольними [9].

Усі досліді проводилися згідно з вимогами комісії з експериментальних тварин при Науковій медичній раді МОЗ України. Для електронно-мікроскопічного дослідження брали шматочок тканини головного мозку розміром 1 мм<sup>3</sup>, фіксували в суміші 4 % параформальдегіду, 2,5 % глютаральдегіду і 4 % сахарози на 0,1 молярному фосфатному буфері (рН=7,4) з подальшою дофіксацією в 1 % розчині осмієвої кислоти (Palladi, 1957), зневоднювали в спиртах висхідної міцності та оксипропіленом і заливали в суміш епоксидних смол (Епон-аралдит) за стандартними методиками (Г. Гайер, 1974).

Для прицільної ультратомії і більш поглибленої оцінки отриманих даних з епоксидних блоків виготовляли напівтонкі зрізи завтовшки 1 нм, забарвлювали метиленовим синім — піроніном за методикою, запропонованою лабораторією електронної мікроскопії Київського НДІ урології та нефрології, і переглядали у світлооптичному фотомікроскопі “Axiophot” фірми “OPTON” (Німеччина). Ультратон-

кі зрізи завтовшки 0,5–0,7 нм виготовляли на ультратомах “ЛКВ” (Швеція) і “Reicherd-Jung” (Австрія). Для поліпшення контрастності препарати забарвлювали ураніацетатом і нітратом свинцю за Reynolds (1963) і переглядали в електронному мікроскопі EM-400 T фірми “Phillips” (Голландія). В основу аналізу покладено морфометричні дослідження стану внутрішньоклітинних органел нейронів і синаптичного апарату нервових клітин, діаметра мікросудин і товщини маргінального набряку ендотеліоцитів, що дає підстави для поглибленої оцінки змін, які розвиваються в тканині мозку, а також дозволяє диференціювати наявні зміни при тромбоемболічній ішемії з урахуванням різних видів анестезіологічного забезпечення.

Структурні зміни, які спостерігалися в нейронах і мікросудинах головного мозку, оцінювали за допомогою морфометричної обробки електронограм на системі аналізатора зображення IBAS-2000 фірми “Kontron” (Німеччина) за такими критеріями: процентний вміст хроматину в ядрах нервових клітин кори з розрахунку 10 ядер на 1 випадок; співвідношення площі, яку займають інтактні мітохондрії, до площі ділянки цитоплазми з розрахунку 10 ділянок цитоплазми на кожний випадок; ступінь набряку мітохондрій з розрахунку 10 мітохондрій на кожний випадок; у синапсах відношення довжини активної синаптичної зони до довжини синаптичного контакту. Для підрахунку брали 10 синаптичних контактів на кожний випадок; кількість синаптичних везикул підраховували в 10 пресинаптичних закінченнях на кожний випадок; кількість лізосом з розрахунку 10 нейронів на кожний випадок; внутрішній діаметр мікросудин з розрахунку 10 мікросудин на кожний випадок; товщина ендотеліоцитів визначалася в нанометрах з урахуванням оцінки найменшої товщини маргінальної частини ендотеліоцита у розрахунку 10 ендотеліальних клітин на кожний випадок; кількість мікропіноцитозних везикул визначалася на цитоплазмі ендотеліоцита з розрахунку 10 ділянок на кожний випадок.

Статистичну обробку отриманих даних проводили на комп’ютері з використанням програми підрахунку, розробленої в лабораторії електронної мікроскопії Інституту нейрохірургії НАМН України. Вірогідність отриманих даних визначали за системою Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні сенсомоторної зони кори головного мозку шурів при використанні тіопенталу натрію для проведення анестезіологічного забезпечення операцій на сонних артеріях через 1 год після моделювання ішемії в структурі нейронів спостерігаються помірно виражені дистрофічні зміни.

У мітохондріях удвічі статистично збільшується ступінь набряку, відмічається порушення цілісності крист і оболонки, що призводить до часткової деструкції органел, у зв’язку з чим дещо зменшується відсоток площі, яку займають мітохондрії у цитоплазмі нейронів. Разом із внутрішньоклітинними органелами дистрофічні зміни відбуваються у цитоплазмі нервових клітин, про що свідчить вірогідне зростання кількості лізосом і автофагосом порівняно з контролем.

Втім, білоксинтезувальна функція нейронів залишається на досить високому рівні, що підтверджується достатньою кількістю вільних рибосом і полісом в їхній цитоплазмі, а в ядрах клітин відсоткове відношення хроматину щодо каріоплазми ядра залишається на рівні контрольних цифр.

У структурі синаптичного апарату спостерігаються явища набряку претерміналей зі статистичним зменшенням довжини активної зони синапсів і незначним — кількості синаптичних везикул у пресинаптичних закінченнях нейронів (табл. 1).

**Морфофункціональний стан внутрішньоклітинних органел нейронів  
і мікросудин кори головного мозку через годину  
після експериментальної ішемії мозку при тіопенталовому наркозі**

Органели	Норма	Перша група	p
Хроматин, % відношення	40,0±3,0	35,0±3,0	0,2
Мітохондрії, % відношення	35,0±2,5	28,0±2,5	0,05
Мітохондрії, ступінь набряку	0,10±0,02	0,20±0,02	0,0007*
Лізосоми, кількість	3,0±0,8	7,0±1,2	0,008*
Синапси, довжина активної зони, нм	0,80±0,02	0,50±0,02	0,0001*
Синапси, кількість везикул	80,0±4,0	70,0±4,5	0,1
Мікросудини, діаметр, мкм	7,5±1,5	9,0±1,5	0,31
Ендотеліоцити, товщина, нм	1,2±0,6	1,5±0,6	0,37
Мікропіноцитозні везикули, кількість	10,0±1,5	8,0±1,2	0,23

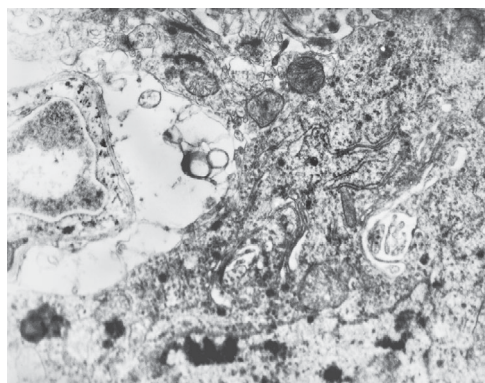
*Примітка.* У табл. 1 і 2: \* — статистичні відмінності показників (p<0,05).

Зміни в структурі мікроциркуляторного судинного русла через 1 год після ішемії зводяться до незначно вираженого набряку відростків астроцитарної нейроглії, просвітлення цитоплазми ендотеліоцитів на тлі помірно вираженого розширення просвіту мікросудин і явищ стазу еритроцитів (рис. 1). При цьому необхідно відзначити, що отримані морфометричні показники стану товщини ендотеліальної вистілки, а також мікропіноцитозної активності знаходяться в межах контрольних показників.

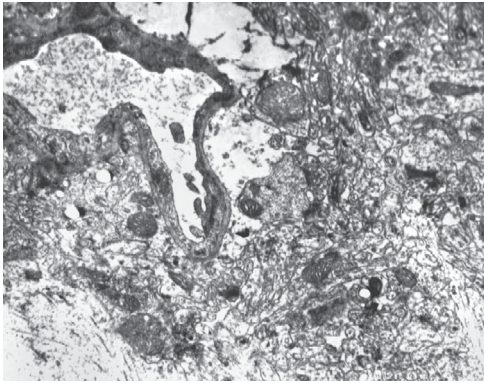
При дослідженні сенсомоторної зони кори головного мозку шурів при використанні пропофолу для проведення анестезіологічного забезпечення операцій на сонних артеріях уже через 1 год після введення в сонну артерію розчину барію в більшості мікросудин, при деякому розширенні їх просвіту у 1,4 разу, порівняно з контролем, відбувається стаз еритроцитів. При цьому в мікросудинах спостерігається сплюснення маргінальної частини ендотеліоцитів, а також вірогідне зниження мікропіноцитозної активності. Крім цього, у частині мікросудин відмічались явища перикапілярного набряку відростків астроцитарної нейроглії (рис. 2).

Порушення внутрішньомозкового кровообігу позначилися і на стані структурної цілісності основної маси нейронів. У нейронах превалювали явища внутрішньоклітинного набряку, що супроводжувалися статистично вірогідним збільшенням ступеня набряку мітохондрій у 2,5 рази (табл. 2).

При цьому у більшості з них порушувалася структура крист і цілісність як зовнішньої, так і внутрішньої мембрани.



*Рис. 1.* Година після моделювання тромбоемболічної ішемії на фоні тіопенталового наркозу. Помірно виражений перикапілярний набряк відростків астроцитарної нейроглії. Електроннограма  $\times 10\ 000$



*Рис. 2.* Година після тромбоемболічної ішемії на фоні пропофолового наркозу. Сплюснення маргінальної частини ендотеліоцита з явищами деструкції внутрішньоклітинних органел і перикапілярного набряку відростків астроцитарної нейроглії. Електронोगрама  $\times 10\ 000$

Крім цього, в околядерній зоні частковій деструкції піддається апарат Гольджі. Зміни в структурі мітохондрій призводять до їхнього розпаду, у зв'язку з чим вірогідно на 10 % зменшується площа, яку займають інтактні мітохондрії у цитоплазмі нейронів. На 10 % знижується площа, яку займає хроматин у каріоплазмі нейроцитів, що свідчить про зниження білоксинтезувальної функції нейроцитів. Унаслідок дистрофічних процесів у нейронах спостерігаються зміни у відростках нейроцитів і, зокрема, у синаптичному апараті, що, безсумнівно, призводить до порушення їхнього морфофункціонального стану. У синаптичних закінченнях виявляється деструкція активної зони синапсів і вірогідне щодо контролю зменшення синаптичних везикул у пресинаптичних закінченнях. При цьому спостерігається набряк претерміналей (рис. 3).

Отже, при експериментальній ішемії головного мозку на фоні і тіопенталового, і пропофолового наркозу протягом перших годин відбувається порушення мозкового кровообігу, яке характеризується змінами структури внутрішньомозкових мікросудин з явищами периваскулярного набряку астроцитарної нейроглії, а також атрофічно-дистрофічними змінами ендотелію з порушенням структури внутрішньоклітинних органел і зниженням мікропіноцитозної активності.

### Висновки

1. Незважаючи на використання тіопенталу натрію або пропофолу при експериментальній ішемії головного мозку, уже протягом 1-ї години її перебігу відбува-

*Таблиця 2*

### Морфофункціональний стан внутрішньоклітинних органел нейронів і мікросудин кори головного мозку через годину після експериментальної ішемії мозку при пропофоловому наркозі

Органи	Норма	Друга група	p
Хроматин, % відношення	40,0 $\pm$ 3,0	30,0 $\pm$ 3,0	0,02*
Мітохондрії, % відношення	35,0 $\pm$ 2,5	25,0 $\pm$ 2,0	0,003*
Мітохондрії, ступінь набряку	0,10 $\pm$ 0,02	0,25 $\pm$ 0,03	0,0001*
Лізосоми, кількість	3,0 $\pm$ 0,8	9,0 $\pm$ 1,5	0,0008*
Синапси, довжина активної зони, нм	0,80 $\pm$ 0,02	0,40 $\pm$ 0,03	0,0001*
Синапси, кількість везикул	80,0 $\pm$ 4,0	60,0 $\pm$ 3,0	0,0001*
Мікросудини, діаметр, мкм	7,5 $\pm$ 1,5	10,5 $\pm$ 1,2	0,11
Ендотеліоцити, товщина, нм	1,2 $\pm$ 0,6	0,9 $\pm$ 0,2	0,38
Мікропіноцитозні везикули, кількість	10,0 $\pm$ 1,5	6,0 $\pm$ 0,7	0,02*

ються значні зміни морфофункціонального стану сенсомоторної зони кори головного мозку.

2. Застосування внутрішньовенних анестетиків, зокрема тіопенталу натрію та пропофолу, не виявило виражених протиішемічних їхніх властивостей як нейропротективних препаратів.

3. Отримані дані свідчать про потребу подальших досліджень інших видів анестезії, зокрема інгаляційної, як методу фармакологічного прекондиціонування (нейропротекції) при оперативних втручаннях на головному мозку з ризиком розвитку ішемії.

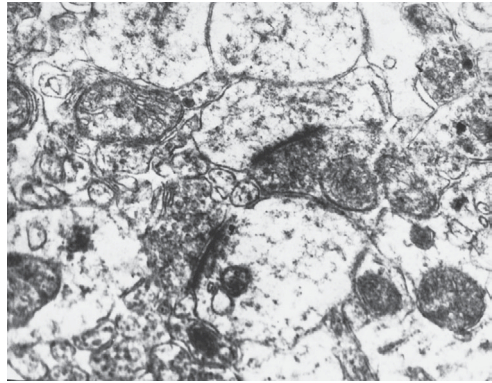


Рис. 3. Година після тромбоемболічної ішемії мозку на фоні пропофолового наркозу. Набряк і порушення цілісності синаптичних закінчень із зменшенням кількості синаптичних везикул у пресинаптичних закінченнях. Електроннограма.  $\times 22\,000$

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *UPEI-400*, a conjugate of lipoic acid and scopoletin, mediates neuroprotection in a rat model of ischemia/reperfusion / B. J. Connell, M. C. Saleh, D. Rajagopal, T. M. Saleh // *Food Chem Toxicol.* – 2017. – Vol. 100. – P. 175–182.
2. *Cannabidiol* reduces brain damage and improves functional recovery in a neonatal rat model of arterial ischemic stroke / M. Ceprián, L. Jiménez-Sánchez, C. Vargas [et al.] // *Neuropharmacology.* – 2016. – Vol. 21, № 116. – P. 151–159.
3. *Cortical spreading depression-induced preconditioning in the brain* / P. P. Shen, S. Hou, D. Ma [et al.] // *Neural Regen Res.* – 2016. – Vol. 11, № 11. – P. 1857–1864.
4. *Remote Ischemic Preconditioning Reduces Cerebral Oxidative Stress Following Hypothermic Circulatory Arrest in a Porcine Model* / O. Arvola, H. Naapanen, J. Herajärvi [et al.] // *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* – 2016. – Vol. 28, № 1. – P. 92–102.
5. *Protective effects of propofol against whole cerebral ischemia/reperfusion injury in rats through the inhibition of the apoptosis-inducing factor pathway* / T. Tao, C. L. Li, W. C. Yang [et al.] // *Brain Res.* – 2016. – Vol. 1, № 1644. – P. 9–14.
6. *Propofol Attenuates Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage in Rats* / S. S. Shi, H. B. Zhang, C. H. Wang [et al.] // *J Mol Neurosci.* – 2015. – Vol. 57, № 4. – P. 538–545.
7. *Badenes R. Cerebral protection during neurosurgery and stroke* / R. Badenes, S. E. Gruenbaum, F. Bilotta // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2015. – Vol 28, № 5. – P. 532–536.
8. *Бондар Л. В.* Трансплантація ембріональної нервової тканини в лікуванні гострої ішемії мозку в експерименті : автореф. дис. на здобуття вчен. ступеня канд. мед. наук / Л. В. Бондар. – К., 2000. – 20 с.
9. *Дудукіна С. О.* Стан адаптаційних механізмів та вибір методу анестезіологічного забезпечення операцій на сонних артеріях : автореф. дис. на здобуття вчен. ступеня канд. мед. наук / С. О. Дудукіна. – Дніпропетровськ, 2006. – 245 с.

#### REFERENCES

1. Connell B.J., Saleh M.C., Rajagopal D., Saleh T.M. UPEI-400, a conjugate of lipoic acid and scopoletin, mediates neuroprotection in a rat model of ischemia/reperfusion. *Food Chem Toxicol.* 2017; 100: 175-182.

2. Ceprian M., Jimenez-Sanchez L., Vargas C., Barata L., Hind W., Martinez-Orgado J. Canabidiol reduces brain damage and improves functional recovery in a neonatal rat model of arterial ischemic stroke. *Neuropharmacology*. 2016; 21 (116): 151-159.

3. Shen P.P., Hou S., Ma D., Zhao M.M., Zhu M.Q., Zhang J., Feng L., Cui L., Feng J. Cortical spreading depression-induced preconditioning in the brain. *Neural Regen Res*. 2016; 11 (11): 1857-1864.

4. Arvola O., Haapanen H., Herajarvi J., Anttila T., Puistola U., Karihtala P., Tuominen H., Anttila V., Juvonen T. Remote Ischemic Preconditioning Reduces Cerebral Oxidative Stress Following Hypothermic Circulatory Arrest in a Porcine Model. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 28 (1): 92-102.

5. Tao T., Li C.L., Yang W.C., Zeng X.Z., Song C.Y., Yue Z.Y., Dong H. Qian H Protective effects of propofol against whole cerebral ischemia/reperfusion injury in rats through the inhibition of the apoptosis-inducing factor pathway. *Brain Res*. 2016; 1 (1644): 9-14.

6. Shi S.S., Zhang H.B., Wang C.H., Yang W.Z., Liang R.S., Chen Y., Tu X.K. Propofol Attenuates Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage in Rats. *J Mol Neurosci*. 2015; 57 (4): 538-545.

7. Badenes R., Gruenbaum S.E., Bilotta F. Cerebral protection during neurosurgery and stroke. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015; 28 (5): 532-536.

8. Bondar L.V. *Transplantatsiia embrionalnoi nervovoi tkanyny v likuvanni hostroi ishemii mozku v eksperymenti* [Transplantation of embryonic nerve tissue in the treatment of acute cerebral ischemia in experiment]. : avtoref. dys. na zdobuttia vchen. stupeniu kand. med. nauk. Kuiv, 2000, 20 p. (In Ukrainian)

9. Dudukina S.O. *Stan adaptatsiinykh mekhanizmiv ta vybir metodu anesteziolohichnoho zabezpechennia operatsii na sonnykh artiriakh* [State of adaptive mechanisms and choice of anesthesia operations on carotid arteries] avtoref. dys. na zdobuttia vchen. stupeniu kand. med. nauk, Dnipropetrovsk, 2006, 245 p. (In Ukrainian)

Надійшла до редакції 17.08.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. В. Грубнік,  
дата рецензії 30.08.2017

UDC 617-089.168.1-06:616-009.7]-07

Natalia Belfi

## INTENSE POSTOPERATIVE PAIN — RISK FACTORS AND PREVENTION: PROSPECTIVE, COHORT STUDY

*Chair of Anesthesiology and Reanimatology “Valeriu Ghereg”,  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy,  
Chisinau, Republic of Moldova*

УДК 617-089.168.1-06:616-009.7]-07

Наталья Белфи

## ИНТЕНСИВНАЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ БОЛЬ — ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА: ПЕРСПЕКТИВНОЕ, КОГОРТНОЕ ИССЛЕ- ДОВАНИЕ

**Введение.** Неадекватное обезболивание в раннем послеоперационном периоде является широко распространенным явлением, которое поражает пациентов как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе, а интенсивная острая послеоперационная боль, как известно, — доказанный фактор риска для хронификации боли. Возможность точно оценивать и прогнозировать

© Natalia Belfi, 2017



вать риск развития интенсивной острой послеоперационной боли позволила бы предупредить хронификацию. Как правило, интенсивная острая послеоперационная боль ассоциируется с женским полом, возрастом < 55 лет, предоперационной болью и приемом анальгетиков, психоэмоциональным состоянием. В данной работе были исследованы ряд новых параметров на предмет их явления факторами риска (например, хирургическое вмешательство в ночное время, отсрочка операции, факторы окружающей среды, такие как искусственное или дневное освещение в послеоперационном периоде и т. д.).

**Материал и методы.** Прогнозное/перспективное, обсервационное, когортное исследование с согласием Научно-исследовательского Комитета по этике, а также пациента. В когорту были включены 296 совершеннолетних пациентов, I–II по шкале ASA. Проведен статистический анализ 292 полностью заполненных карт данных пациентов. Были зарегистрированы антропометрические параметры, тип операции, продолжительность анестезии, продолжительность хирургического вмешательства и ряд параметров, проверенных на предмет явления факторами риска для интенсивной послеоперационной боли (предоперационные, операционные и послеоперационные), которые непосредственно связаны с пациентом, с самим медицинским действием или назначенными лекарствами. Используемое статистическое программное обеспечение: GraphPad Prism, версия 6 (Graph Pad Software Inc., CA, США).

**Результаты.** Изучаемая хирургическая популяция однородна по массе тела, росту, продолжительности анестезии, хирургическому вмешательству и гендерно гетерогенна (преимущественно женщины), а также по типу операций (44,9 % — лапароскопическая холецистэктомия). Факторы риска для острой интенсивной послеоперационной боли: психоэмоциональное состояние (депрессия (RR=4,9; [95 % CI: 2,0–11,7], p=0,0093), предоперационная тревога (RR=6,6; [95 % CI: 3,3–13,2], p<0,0001), пессимизм (RR=6,4; [95 % CI: 2,9–13,8], p=0,001), страх боли (RR=3,0; [95 % CI: 1,4–6,4], p=0,0043)), катастрофизация боли (Шкала катастрофизации Боли  $\geq$  27) (RR=5,0; [95 % CI: 1,7–14,8], p=0,0033); наличие интенсивной предоперационной боли (RR=5,1; [95 % CI: 2,4–10,6]); предоперационное использование анальгетиков (RR=5,5; [95 % CI: 2,2–14,2], p=0,0156); острая интенсивная боль при пробуждении после анестезии (RR=4,6; [95 % CI: 2,2–9,5], p=0,0003); послеоперационная тревога (RR=5,0; [95 % CI: 2,2–11,2], p=0,0037); нейропатический компонент острой послеоперационной боли (RR=5,0; [95 % CI: (1,2–5,2), p=0,0225]; послеоперационная рвота (RR=4,4; [95 % CI: 1,8–10,9], p=0,0130); кишечный парез  $\geq$  48 ч (RR=7,8; [95 % CI: 3,5–17,8], p=0,0050); послеоперационная сонливость (RR=2,6; [95 % CI: 1,1–5,95], p=0,0414); послеоперационная бессонница (RR=8,1; [95 % CI: 4,1–15,9], p<0,0001) и лихорадка  $\geq$  38 °C (RR=4,9; [95 % CI: 2,0–11,8], p=0,0092).

**Выводы.** Плохой психоэмоциональный статус пациента, наличие интенсивной предоперационной боли, предоперационное использование анальгетиков и острая интенсивная боль при пробуждении после анестезии являются факторами риска для интенсивной послеоперационной боли. Длительная операция чревата использованием больших доз опиоидов и, как следствие, наблюдаются особо неблагоприятные явления, включая индукцию гипералгии и острой интенсивной послеоперационной боли.

**Ключевые слова:** острая послеоперационная боль, факторы риска.

UDC 617-089.168.1-06:616-009.7]-07

Natalia Belii

#### INTENSE POSTOPERATIVE PAIN — RISK FACTORS AND PREVENTION: PROSPECTIVE, COHORT STUDY

**Introduction.** Inadequate management of postoperative pain (POP) is a widespread phenomenon, that affects the patient both in the short and long term of surgery, and the intense postoperative pain (IPOP) is known to be a risk factor for chronification of pain. The ability to accurately assess and forecast the risk of developing an IPOP, would allow us a preemptive approach of this problem. IPOP

was associated with female gender, age < 55 years, pain and use of analgesics in preoperative, psychoemotional condition. In this study, there was investigated the quality of risk factor of a number of new proposed parameters (eg., night surgery, postponing the intervention, environmental factors such as artificial or natural illumination in the postoperative period, etc.).

**Material and methods.** Prospective, observational, cohort study. Research Ethics Committee and eligible patient's agreement — obtained. There were enrolled adult patients, ASA I–II. Complete data of 292 cards of patients were analyzed. There recorded anthropometric parameters, type of intervention, duration of anesthesia, duration of intervention and a set of hypothetical parameters, tested as risk factors for IPOP — factors (preoperative, intraoperative and postoperative) that are directly related to the patient or the medical act itself and the administered medication. Statistical software were used: GraphPad Prism, version 6 (Graph Pad Software Inc., CA, USA).

**Results.** Studied surgical population — homogeneous in terms of body mass, height, duration of anesthesia and surgical intervention; gender (predominantly women) and by type of surgery (44.9% laparoscopic cholecystectomies). Risk factors for IPOP: psychoemotional condition (depression (RR=4.9; [95% CI: 2.0–11.7], p=0.0093), preoperative anxiety (RR=6.6; [95% CI: 3.3–13.2], p<0.0001), pessimism (RR=6.4; [95% CI: 2.9–13.8], p=0.001), fear of pain (RR=3.0; [95% CI: 1.4–6.4], p=0.0043), hypervigilance personality (PCS=27), (RR=5.0; [95% CI: 1.7–14.8], p=0.0033); intense preoperative pain (RR=5.1; [95% CI: 2.4–10.6]; use of analgesics in preoperative (RR=5.5; [95% CI: 2.2–14.2], p=0.0156); intense pain on waking from anesthesia (RR=4.6; [95% CI: 2.2–9.5], p=0.0003); postoperative anxiety (RR=5.0; [95% CI: 2.2–11.2], p=0.0037); acute neuropathic pain following surgery (RR=5.0; [95% CI: (1.2–5.2); p=0.0225); postoperative vomiting (RR=4.4; [95% CI: 1.8–10.9], p=0.0130); intestinal paresis = 48 hours (RR=7.8; [95% CI: 3.5–17.8], p=0.0050); postoperative sleepiness (RR=2.6; [95% CI: 1.1–5.95], p=0.0414); postoperative insomnia (RR=8.1; [95% CI: 4.1–15.9], p<0.0001) and fever = 38°C (RR=4.9; [95% CI: 2.0–11.8], p=0.0092).

**Conclusions.** Patient's altered psycho-emotional status, intense pre-operative pain, preoperative analgesic use, and IPOP at awakening from anesthesia, are risk factors for IPOP. The long-term intervention, which involves a comparatively higher consumption of opioids, precipitates in specific adverse events, including the induction of hyperalgesia and IPOP.

**Key words:** acute postoperative pain, risk factors.

## Introduction

The discovery of sedating gases such as ether, chloroform and nitrous oxide, marks the beginning of a new era — where pain associated with surgery is no longer an inevitable fact. With innovations in anesthesia and surgery, the pharmaceutical (synthesis of morphine, aspirin) and technological (syringe invention) industry proposed new tools for pain management. However, even today, a large proportion of patients still experience intense postoperative pain (IPOP).

The International Association for the Study of Pain (IASP) defines pain as an “unpleasant sensory and emotional experience, determined or related to a real or potential tissue lesion, or described in terms of such injury”. Although, these terms are not found in the IASP taxonomy, chronologically, pain can be classified as acute and chronic. With regard to postoperative pain (POP), acute pain signifies the initial phase of the pathophysiological cascade, triggered by tissue damage and which, usually resolves as the postoperative wound heals. With the remark that this healing time may be variable, however, a large number of patients complains of persistent postoperative pain (PPOP), even after complete healing of the surgical lesion.

Although the arsenal of analgesics and anesthetic techniques are increasing, still reported unreasonably high prevalence of moderate or severe POP: 70% (2003) [1], 41% (2008) [2], 29.6–55% (2010) [3], 62% (2015) [4].

Risk factors and prevention strategies are still a hot topic of debate [5]. The most important reported predictors are: female sex [6], age [7], psychosocial factors [5], pain anamnesis: linked with present surgery or other localization [5]; type of surgery. The most commonly mentioned intraoperative factors are major surgery and general anesthesia [2]. IPOP induces anxiety and helplessness, depression, sleep disturbances, delayed recovery, prolonged stay in the hospital and increases the risk of developing PPOP.

It has been estimated, that in current economic and medico-social realities, 5–10% of the population underwent surgery every year and risk to have a IPOP experience. To point out the existence of this problem, 2017, the current year, was declared by IASP as the “*Global Year Against Postoperative Pain*”.

The purpose of the paper was to test the quality of risk factors for a series of perioperative parameters (patient-related, linked with the process of medical care or medication itself) for the development of IPOP.

## Material and methods

### *Design and parameters of the study*

The prospective, observational, cohort study, was conducted in March 2011 — April 2012 in Clinic of Anesthesia and Reanimation of the Medicine Institute of Emergency from Chisinau (Republic of Moldova) and enrolled 296 patients. The research protocol was approved by the Research Ethics Committee (REC) of the Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy (registered with No. 2 of 09.12.2010. President of the REC — Prof. Mihai Gavriluc). All enrolled patients signed the informed consent to participate in the study.

### Participants

There were evaluated for eligibility 608 patients; 312 of them were excluded. On the first postoperative day, were enrolled 296 patients. During primary 24 hours follow-up — 4 patients missed. Complete data of 292 cards analyzed. The CONSORT flow chart of enrolled patients is shown in Fig. 1.

The study inclusion criteria were:

- adult patient ( $\geq 18$  years) without preexisting chronic pain;
- signing the informed consent to participate in the study;
- ASA I-II;
- patients’ ability to understand and answer questions in the questionnaire in their native language;
- abdominal surgery and locomotor apparatus;
- minimum presence of 6 hours in the surgical unit (after transfer from the recovery room).

Exclusion criteria in the study were:

- patient’s desire to leave the study;
- failure to complete the questionnaire.

After receiving the informed consent, personal and clinical data such as comorbidities, preadmission analgesic therapy, type of surgery and details of anaesthesia were completed in the study record of the patient. On the day before surgery, patients completed the Pain Catastrophizing Scale (PCS). In the first 24 hours, patients assessed their pain with visual numeric scale (VNS) and completed internationally validated pain evaluation questionnaires, offered for completion in their native language (Romanian, Russian): PCS (Pain Catastrophizing Scale), DN4Interview (diagnosis questionnaire for neuropathic pain, fr. *Douleur Neuropathique*). A value of  $VNS \geq 5$  was considered as IPOP. The chronology of recording parameters is shown in the study diagram (Fig. 2).

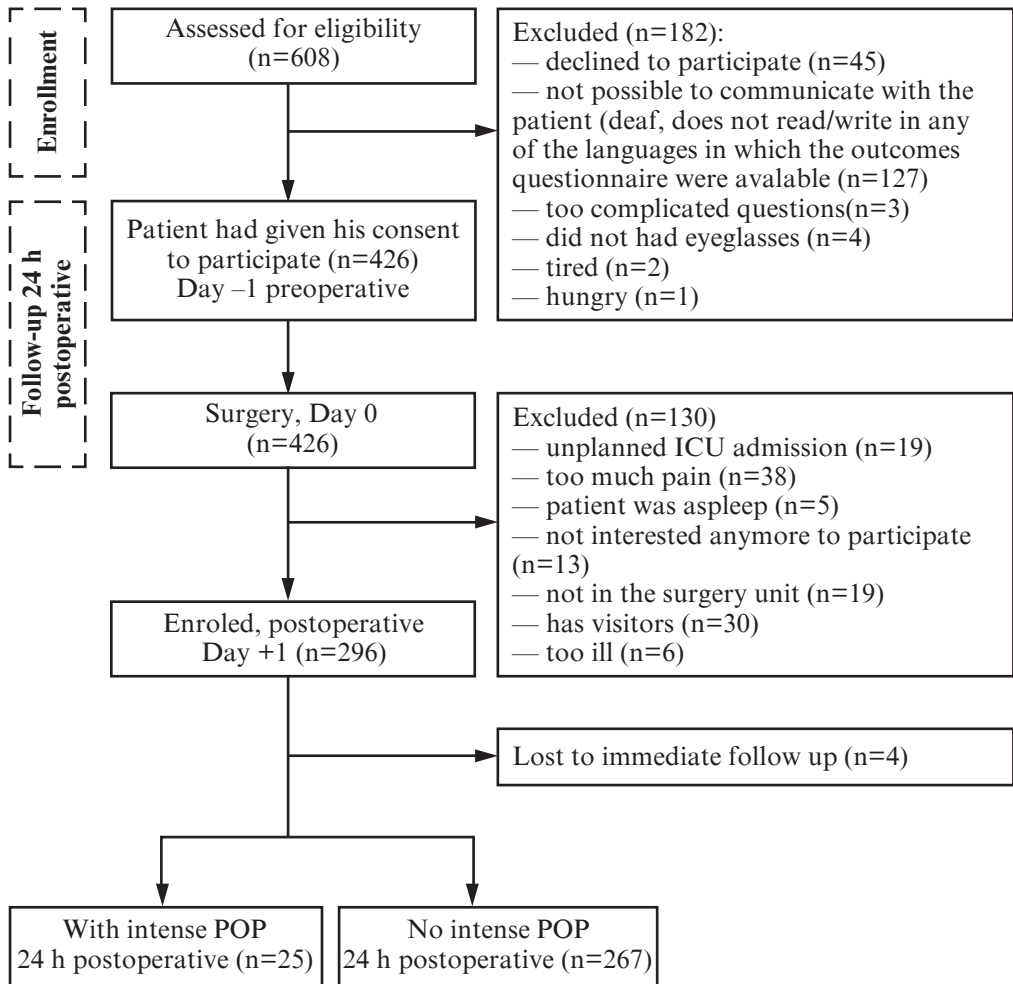


Fig. 1. CONSORT flow diagram of enrolled patients

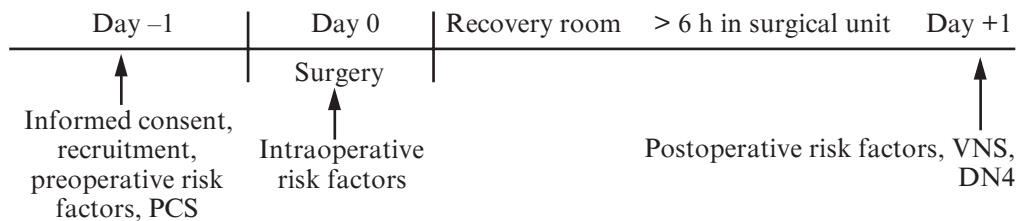


Fig. 2. Study design

The PCS questionnaire consists of 13 items, each being rated between 0 (never) and 4 (all time), the total score ranging from 0 to 52. PCS can be split into three other sub-scores by summarizing the items, specific to each emotional state: magnification (6, 7, 13 items), rumination (8–11 items) and helplessness (1–5, 12 items). A PCS score  $\geq 27$  denotes a hypervigilant personality. Magnification, rumination and helplessness were reported at  $\geq 5, \geq 11, \geq 13$ .

*DN4 Interview* is the adapted form for self-assessment of the DN4 Neuropathic Pain Diagnosis Questionnaire and consists of 7 characteristics, marked “yes” (presence) or “no” (absence), assuming a patient’s self-assessment of the sensations. A DN4 $\geq$ 4 score indicates a neuropathic pain.

#### *Anesthetic assistance*

Both, programmed (laparoscopic cholecystectomies) and emergency surgeries (appendectomies) received general inhalation anesthesia. Patients who have been scheduled for inguinal hernioplasty and knee arthroscopy, have received spinal anesthesia and/or epidural anesthesia. Postoperative analgesia was provided by the combination of NSAIDs and opioids (Table 1). In the hospital where this study was conducted, there is no Acute Pain Therapy Unit, so, in postoperative, analgesics have been prescribed according to the preference of each physician individually. We mention that 2 NSAIDs has not been combined.

#### *Recorded parameters and statistical analysis*

The recorded general parameters were: age, gender, height, body mass, type of intervention, duration of anesthesia, duration of intervention. Tested parameters as risk factors were: preoperative, intraoperative and postoperative, directly related to the patient or medical act and the administered medication — their nominal detalization is presented in Table 3. The parameter values were numbered in the Excel table and then imported in the statistical analysis software *GraphPad Prism, version 6, (Graph Pad Software Inc., CA, US)*. Data are presented as absolute and relative values, or average and 95% confidence interval of the mean. There have been calculated the relative risk (RR), sensitivity (Se), specificity (SP), positive prediction value (PPV), negative predictive value (NPV), and the veridicity report (VR). A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

### **Results**

The overall characterization of patients enrolled in the study, is presented in Table 2. The studied population was homogeneous after body mass and height and heterogenous by gender distribution. The mean duration of anesthesia (minutes) 114.2 (extreme: 30–300), [95% CI: 109.1–119.2] and mean duration of surgery (minutes) was 48.6 (extreme: 10–160), [95% CI: 45.8–51.5].

The studied surgical populations were: abdominal surgery — laparoscopic cholecystectomy (133/296 [44.9%]), appendectomy (105/296 [35.5%]), inguinal hernioplasty (30/296 [10.1%] hysterectomy (6/296 [2.0%]); surgery of the locomotor — knee arthroplasty (4/296 [1.4%], amputation fingers of the upper/lower member (6/296 [2.0%]), knee arthroscopy (12/296 [4.1%]).

The main outcome parameters of the study were a number of supposed risk factors that were investigated in the hypothesis of understanding whether their perioperative presence would be associated with IPOP in the immediate postoperative period (see Table 3). From the preoperative parameters, directly related to the patient, were confirmed as a risk factor for IPOP: psychoemotional factors (depression, anxiety, pessimism, fear of pain) and personality of the patient (hypervigilant personality, emotional states of PCS subscore: magnification, rumination, helplessness), intense preoperative pain and use of analgesics before surgery, intense pain when waking up from anesthesia. From postoperative risk factors for IPOP, were confirmed postoperative anxiety, intense pain when awakening from anesthesia, acute neuropathic pain following surgery and postoperative pathophysiological factors of post-surgical period (vomiting, intestinal paresis  $\geq$ 48 hours, fever  $\geq$ 38°C, sleepiness and postoperative insomnia).

**Local anesthetic doses, NSAIDs and opioid analgesic,  
used for postoperative analgesia**

Drug	Single dose	Administration way	24 hours sockets	Comments
NSAIDs				
Ketorolak	30 mg	i.m.	1–3 time/ 24 hours	Intra-anesthetic, wound closure, then — in the surgical unit
Ketoprofene	100 mg	i.m.	1–2 time/ 24 hours	Intra-anesthetic, wound closure, then — in the surgical unit
Dexketoprofene	50 mg	i.m.	1–3 time/ 24 hours	Intra-anesthetic, wound closure, then — in the surgical unit
Dexalgin	50 mg	i.m.	1–2 time/ 24 hours	Intra-anesthetic, wound closure, then — in the surgical unit
Metamizole	1000 mg	i.m.	1–3 time/ 24 hours	Intra-anesthetic, wound closure, then — in the surgical unit
Plenalgin*	5 ml	i.m.	1–3 time/ 24 hours	Intra-anesthetic, wound closure, then — in the surgical unit
Opioid analgesics				
Promedolum	20 mg	i.m.	1 time/ 24 hours	In the postoperative surveillance unit
Morphine	2 mg	i.v.	at VNS $\geq$ 5	In the postoperative surveillance unit, with pain reassessment at 5-10 min and repeating boluses until VNS=4
Tramadol	100 mg	i.m.	1–3 time/ 24 hours	In the postoperative surveillance unit as well as in the surgical unit
Omnoponi*	2% 1 ml	i.m.	1 time/ 24 hours	In the postoperative surveillance unit
Local anesthetics				
Bupivacaine	5 ml/h 0,25%	Epidural space		In the postoperative surveillance unit
Lidocaine	5 ml/h 0,5%	Epidural space		In the postoperative surveillance unit

*Note.* Combinations between NSAIDs and opioids in the studied series were random, \* — complex drug.

Table 2

## Personal data of patients enrolled in the study

Parameter	Values
Age, years	38,0 (18–80), [95% CI: 36,4–39,6]
18–24	67/296 (22.6%)
25–44	123/296 (41.6%)
45–64	103/296 (34.8%)
> 65	3/296 (1.0%)
Distribution by gender m/f	96/296 (32.4%)/200/296 (67.6%), raportul: 1/2,1
Body mass, kg	74,5 (26–126), [95% CI: 72.7–76.3]
BMI<30	214/258 (83%)
BMI>30 (obesity)	43/258 (17%)
Height, cm	169.0 (150–193.0), [95CI: 168.0–169.8]

Note. The data are presented as absolute and relative or average values and confidence interval — 95% CI.

Table 3

Perioperative risk factor quality testing for IDPO (VNS $\geq$ 5)

Parameters	RR	Se	Sp	PPV	NPV	VR	p
Depression	4.9 (2.0– 11.7)	0.16 (0.05– 0.36)	0.97 (0.95– 0.99)	0.36 (0.11– 0.69)	0.93 (0.89– 0.95)	6.1	0.0093
Perioperative pain > 5 VNS	5.1 (2.4– 10.6)	0.56 (0.35– 0.76)	0.83 (0.78– 0.88)	0.24 (0.14– 0.37)	0.95 (0.92– 0.98)	3.4	< 0.0001
Anxiety	6.6 (3.3– 13.2)	0.36 (0.18– 0.58)	0.95 (0.91– 0.97)	0.39 (0.20– 0.62)	0.94 (0.91– 0.97)	6.8	< 0.0001
Insomnia	3.5 (1.2– 9.8)	0.12 (0.03– 0.31)	0.97 (0.94– 0.99)	0.27 (0.06– 0.61)	0.92 (0.88– 0.95)	4.0	0.0589
Pessimistic patient	6.4 (2.9– 13.8)	0.20 (0.07– 0.41)	0.98 (0.95– 0.99)	0.46 (0.17– 0.77)	0.93 (0.89– 0.96)	8.9	0.001
Fear of pain	3.0 (1.4– 6.4)	0.62 (0.41– 0.80)	0.68 (0.62– 0.74)	0.16 (0.09– 0.25)	0.95 (0.91– 0.98)	1.9	0.0043
Intense pain at awakening from anesth	4.6 (2.2– 9.5)	0.40 (0.21– 0.61)	0.90 (0.86– 0.93)	0.27 (0.14– 0.44)	0.94 (0.91– 0.97)	4.0	0.0003
Absence of psychosocial support	3.2 (1.1– 9.1)	0.12 (0.03– 0.31)	0.97 (0.94– 0.98)	0.25 (0.06– 0.57)	0.92 (0.88– 0.95)	3.6	0.0734

Parameters	RR	Se	Sp	PPV	NPV	VR	p
Delayed intervention	2.7 (0.8–9.8)	0.08 (0.01–0.26)	0.97 (0.95–0.99)	0.22 (0.03–0.60)	0.92 (0.88–0.95)	3.0	0.1757
Perioperative analgesics	5.5 (2.2–14.2)	0.12 (0.03–0.31)	0.99 (0.96–1.00)	0.43 (0.10–0.82)	0.92 (0.89–0.95)	8.0	0.0156
Age < 55 years	1.9 (0.6–6.2)	0.88 (0.69–0.97)	0.21 (0.2–0.27)	0.10 (0.06–0.14)	0.95 (0.86–0.99)	1.1	0.4362
NSAIDs at the end of intervention	3.5 (1.0–12.1)	0.08 (0.01–0.26)	0.98 (0.96–0.99)	0.29 (0.04–0.71)	0.92 (0.88–0.95)	4.2	0.1147
Increased risk of thrombotic complications	2.2 (0.6–8.2)	0.08 (0.01–0.26)	0.96 (0.94–0.98)	0.18 (0.02–0.52)	0.92 (0.88–0.95)	2.4	0.2417
Total intravenous anesthesia	1.3 (0.2–9.1)	0.06 (0.001–0.27)	0.96 (0.92–0.98)	0.10 (0.003–0.45)	0.93 (0.88–0.96)	1.4	0.5517
Emergency intervention	0.6 (0.3–1.4)	0.76 (0.55–0.90)	0.15 (0.11–0.20)	0.08 (0.05–0.12)	0.87 (0.74–0.95)	0.9	0.2508
Locoregional anesthesia	1.1 (0.5–2.4)	0.38 (0.19–0.59)	0.64 (0.58–0.70)	0.09 (0.04–0.16)	0.92 (0.87–0.95)	1.04	1.0000
Neuraxial anesthesia	4.1 (1.2–13.6)	0.08 (0.01–0.26)	0.99 (0.96–0.99)	0.33 (0.04–0.78)	0.92 (0.88–0.95)	5.3	0.0864
Duration of the intervention ≥ 60 min	1.3 (0.5–3.5)	0.16 (0.05–0.36)	0.87 (0.83–0.91)	0.11 (0.03–0.25)	0.92 (0.88–0.95)	1.3	0.5478
Duration of the intervention ≥ 120 min	1.0 (0.4–2.3)	0.28 (0.12–0.49)	0.72 (0.66–0.78)	0.09 (0.04–0.17)	0.91 (0.87–0.95)	1.0	1.0000
Intraoperative use of thiopental	0.0 (infinity)	0.0 (0.0–0.14)	0.97 (0.94–0.99)	0.0 (0.0–0.37)	0.91 (0.87–0.94)	0.0	1.0000
Intraoperative use of ketamine	1.1 (0.4–2.8)	0.8 (0.59–0.93)	0.21 (0.17–0.27)	0.09 (0.05–0.13)	0.92 (0.82–0.97)	1.0	1.0000
Fentanyl ≥ 1000 µg intraoperative	0.0 (infinity)	0.0 (0.0–0.14)	0.98 (0.96–0.99)	0.0 (0.0–0.52)	0.91 (0.87–0.94)	0.0	1.0000



Parameters	RR	Se	Sp	PPV	NPV	VR	p
Waking from anesthesia ≥ 60 min	0.7 (0.20– 2.11)	0.13 (0.03– 0.32)	0.82 (0.76– 0.86)	0.06 (0.01– 0.16)	0.91 (0.87– 0.94)	0.7	0.5580
Incision ≥ 10 cm	2.4 (0.99– 6.0)	0.2 (0.07– 0.41)	0.92 (0.88– 0.95)	0.19 (0.06– 0.38)	0.92 (0.89– 0.95)	2.4	0.0672
Postoperative anxiety	5.0 (2.2– 11.2)	0.2 (0.07– 0.04)	0.97 (0.94– 0.98)	0.36 (0.13– 0.65)	0.93 (0.89– 0.96)	5.9	0.0037
Postoperative vomiting	4.4 (1.8– 10.9)	0.16 (0.05– 0.40)	0.97 (0.94– 0.99)	0.33 (0.10– 0.65)	0.93 (0.89– 0.95)	5.3	0.0130
Postoperative nausea	2.1 (0.96– 4.46)	0.36 (0.18– 0.58)	0.8 (0.75– 0.85)	0.15 (0.07– 0.26)	0.93 (0.89– 0.96)	1.8	0.0745
Intestinal paresis ≥ 48 hours	7.8 (3.5– 17.8)	0.12 (0.03– 0.31)	0.99 (0.97– 0.99)	0.60 (0.15– 0.95)	0.92 (0.88– 0.95)	16.0	0.0050
Natural light	2.1 (0.9– 4.7)	0.68 (0.47– 0.85)	0.52 (0.45– 0.58)	0.12 (0.07– 0.18)	0.95 (0.89– 0.98)	1.4	0.0926
Night light	1.1 (0.5– 2.3)	0.44 (0.24– 0.65)	0.58 (0.51– 0.64)	0.09 (0.05– 0.15)	0.92 (0.86– 0.95)	1.0	1.0000
Postoperative drowsiness	2.6 (1.1– 5.95)	0.24 (0.09– 0.45)	0.90 (0.86– 0.94)	0.19 (0.07– 0.36)	0.93 (0.89– 0.96)	2.5	0.0414
Postoperative insomnia	8.1 (4.1– 15.9)	0.32 (0.15– 0.54)	0.97 (0.94– 0.99)	0.50 (0.25– 0.75)	0.94 (0.90– 0.96)	10.7	<0.0001
Fever ≥38°C postoperative	4.9 (2.0– 11.8)	0.16 (0.05– 0.36)	0.97 (0.95– 0.99)	0.36 (0.11– 0.69)	0.93 (0.89– 0.95)	6.1	0.0092
Hypervigilant personality (PCS)	5.0 (1.7– 14.8)	0.62 (0.32– 0.86)	0.78 (0.72– 0.84)	0.15 (0.07– 0.28)	0.97 (0.93– 0.99)	2.8	0.0033
DN4 postoperative	2.5 (1.2– 5.2)	0.4 (0.21– 0.61)	0.81 (0.8– 0.9)	0.16 (0.08– 0.28)	0.95 (0.89– 0.96)	2.1	0.0225
Rumination	5.0 (1.6– 15.6)	0.55 (0.23– 0.83)	0.83 (0.77– 0.88)	0.15 (0.06– 0.30)	0.97 (0.93– 0.99)	3.1	0.008

Parameters	RR	Se	Sp	PPV	NPV	VR	p
Magnification	3.3 (0.99– 10.8)	0.64 (0.31– 0.89)	0.67 (0.60– 0.73)	0.10 (0.04– 0.19)	0.97 (0.93– 0.99)	1.9	0.0518
Helplessness	4.3 (1.4– 13.5)	0.55 (0.23– 0.83)	0.80 (0.74– 0.85)	0.13 (0.05– 0.27)	0.97 (0.93– 0.99)	2.7	0.0149

### Discussion

The present study aimed to test the risk factors for IPOP for a series of perioperative parameters.

In an absolutely natural way the studied surgical population included, predominantly, female subjects, and this could be explained by the predominance of laparoscopic cholecystectomies (44.9%) from all of interventions included in the study, biliary lithiasis being described more frequently in women.

In our study, the young age (< 55 years) did not confirm the quality of risk factors for IPOP. In the specialty literature, young age is reported as a risk factor, more dependent on the type of surgery (digestive, thoracic). On the contrary, for orthopedic interventions, age > 55 years has been found to be an aggravating factor for IPOP [8].

Although Sommer M. and colleagues (2008) [2] considered it as a factor in intensifying POP, in our study general anesthesia, was not as a risk factor for IPOP. Previous studies confirmed that the anesthetic technique does not appear to be a determinant of the IPOP.

Psychoemotional factors (fear of pain, expectation of pain, catastrophization) and preexisting preoperative pain were also confirmed by Sommer M. and colleagues (2010) [10] as important predictors for the IPOP. Hence, the importance of pre-anesthetic visit and patient education in terms of pain, self assessment of pain and its management.

Urgent surgical interventions have not been associated more frequently with IPOP, although Adriaan Albertus Murray and his colleague (2016) [4] report the urgency of intervention as a risk factor for IPOP.

It appears that insomnia, which is detected in the pre-operative patient, tends to be a risk factor (p=0.0589) for IPOP and possibly could be confirmed in a larger sample of patients.

The strengths of the study are that it is a prospective, cohort study and based on internationally validated questionnaires.

Weak point of the study is the high rate of exclusion of patients from enrollment. A large proportion of the excluded patients in preoperative (Day -1) (127/182 [69.8%]) were due to the impossibility to communicate with the patient (hearing loss or because the patient can not understand/read/write in the languages in which the questionnaires were proposed). Another factor of bias is not clear what happened with that patients, who after their recruitment, were excluded on the first postoperative day (Day +1,) because they complained of IPOP (n=38) or they felt very sick (n=6), so they left the study.

One of the potential bias factors of this study is the question of whether different molecules and combinations of analgesics can have different efficacy. However, the differences in analgesic power between NSAIDs appear to be minor, and large samples of patients would be needed to identify them.

Another factor of bias, that we have to mention, is the fact that ladies were more receptive to the agreement to participate in the study. Caumo W. and colleagues (2002) and Adriaan Albertus Murray (2016) [4], reported female gender as an aggravating risk

factor for IPOPOP, but this has not been confirmed in our study. Moreover, Bisgaard T. and the team (2005) [9], analyzing the same risk factor on the laparoscopic cholecystectomy model, doubted this fact.

The intensity of acute POP is a demonstrated risk factor for PPOP. Taking into consideration that in a significant proportion of patients with PPOP it has neuropathic signs and symptoms, it seems logical to ask whether a higher intensity of pain experienced by some patients in the immediate postoperative period, does not indicate the development of acute neuropathic pain which, consequently, will remain chronic. And Martinez V. and colleagues [12] argue that an early neuropathic component of postsurgical pain is predictive for IPOPOP. In our study, patients, who were screened using the DN4 Interview questionnaire and were found as having acute neuropathic component of immediate POP also report higher POP intensities.

Vomiting, intestinal paresis  $\geq 48$  hours, and postoperative sleepiness, as postoperative risk factors for IPOPOP, should probably be interpreted more from the point of view of opioid consumption and their adverse effects, including that of the hyperalgesia induced by them. Postoperative insomnia, as a confirmed risk factor for IPOPOP, could be explained by the inadequate management of POP; and fever  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , as a risk factor for IPOPOP, could be just an indication of a complex surgical condition.

Montes A. (2012) [11] denies the impact of genetics on pain perception. Lately, the attention of research laboratories is geared towards epigenetic factors.

The ability to accurately assess and forecast the risk of developing of IPOPOP would allow us to be more effective in managing it.

Like many other predictive risk clinical tools, the risk factors for IPOPOP found in this study, are not specific. For the definitive elucidation of the subject of IPOPOP prognosis and prevention, are required further studies, that will propose new risk factors for further research and confirmation.

## Conclusions

The patient's altered psychoemotional status (depression, preoperative anxiety, fear of pain, pessimism, hypervigilant personality), the existence of intense pre-operative pain, the use of analgesics in pre-operative — are risk factors for IPOPOP. The long-term interventions, associated with high opioid consumption represent a risk factor for IPOPOP, due to induced by opioids hyperalgesia.

## Declaration of conflict of interests

The author declares lack of any conflict of interest (financial or nonfinancial) associated with this study.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged* / J. Apfelbaum, C. Chen, S. Mehta, T. J. Gan // *Anesth. Analg.* – 2003. – № 97. – P. 534–540.
2. *The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients* / M. Sommer, J. M. de Rijke, M. van Kleef [et al.] // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2008. – № 25. – P. 267–341.
3. *The quality of pain management in German hospitals* / C. Maier, N. Nestler, H. Richter [et al.] // *Dtsch Arztebl Int.* – 2010. – № 107. – P. 607–614.
4. *Albertus Murray A. Acute postoperative pain in 1231 patients at a developing country referral hospital: incidence and risk factors* / A. Albertus Murray, F. Wilhelm Retief // *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia.* – 2016. – № 22 (1). – P. 19–24.
5. *Predictors of acute postoperative pain after elective surgery* / M. Sommer, J. M. de Rijke, M. van Kleef [et al.] // *Clin. J. Pain.* – 2010. – № 26 (2). – P. 87–94.
6. *Schnabel A. Predictors of chronic pain following surgery: what do we know?* / A. Schnabel, E. Pogatzki-Zahn // *Schmerz.* – 2010. – № 24. – P. 517–548.

7. *Chronic pain in adults after thoracotomy in childhood or youth* / A. Kristensen, T. Pedersen, V. Hjortdal [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2010. – № 104. – P. 75–86.
8. *Estebe J.-P.* Predictive factors of the intense and persistent postoperative pain. In: Belii A. (editor) *Management of perioperative pain* / J.-P. Estebe // Imprint Publishing. – 2012. – P. 270–276.
9. *Bisgaard T.* From acute to chronic pain after laparoscopic cholecystectomy: a prospective follow-up analysis / T. Bisgaard, J. Rosenberg, H. Kehlet // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2010. – № 40 (11). – P. 1358–1422.
10. *Predictors of acute postoperative pain after elective surgery* / M. Sommer, J. M. de Rijke, M. van Kleef [et al.] // *Clin. J. Pain.* – 2010. – № 26 (2). – P. 87–94.
11. *GENDOLCAT Study Group.* Genetic and Clinical Factors Associated with Chronic Postsurgical Pain after Hernia Repair, Hysterectomy, and Thoracotomy: a two-year multicenter cohort study / A. Montes, G. Roca, S. Sabate [et al.] // *Anesthesiology.* – 2015. – № 122 (5). – P. 1123–1164.
12. *Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model* / V. Martinez, S. Ben Ammar, T. Judet [et al.] // *Pain.* – 2012. – № 153 (7). – P. 1478–1556.

#### REFERENCES

1. Apfelbaum J., Chen C., Mehta S. et al. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth. Analg.* 2003; 97: 534-540.
2. Sommer M., de Rijke J., van Kleef M. et al. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2008; 25: 267-74.
3. Maier C., Nestler N., Richter H. et al. The quality of pain management in German hospitals. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 607-14.
4. Adriaan Albertus Murray, Francois Wilhelm Retief. Acute postoperative pain in 1231 patients at a developing country referral hospital: incidence and risk factors. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*, 2016; 22 (1): 19-24.
5. Sommer M., de Rijke J., van Kleef M., Kessels A., Peters M., Geurts J. et al. Predictors of acute postoperative pain after elective surgery. *Clin. J. Pain*, 2010; 26 (2): 87-94.
6. Schnabel A., Pogatzki-Zahn E. Predictors of chronic pain following surgery: what do we know? *Schmerz* 2010; 24: 517-31.
7. Kristensen A., Pedersen T., Hjortdal V., Jensen T., Nikolajsen L. Chronic pain in adults after thoracotomy in childhood or youth. *Br. J. Anaesth.* 2010; 104: 75-9.
8. Estebe J. — P. Predictive factors of the intense and persistent postoperative pain. In: Belii A. (editor) *Management of perioperative pain*. Imprint Publishing, 2012; p. 270-276.
9. Bisgaard T., Rosenberg J., Kehlet H. From acute to chronic pain after laparoscopic cholecystectomy: a prospective follow-up analysis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2005; 40 (11): 1358-64.
10. Sommer M., de Rijke J., van Kleef M., Kessels A., Peters M. et al. Predictors of acute postoperative pain after elective surgery. *Clin. J. Pain* 2010; 26 (2): 87-94.
11. Montes A., Roca G., Sabate S., Lao J., Navarro A., Cantillo J., Canet J. GENDOLCAT Study Group. Genetic and Clinical Factors Associated with Chronic Postsurgical Pain after Hernia Repair, Hysterectomy, and Thoracotomy: a two-year multicenter cohort study. *Anesthesiology* 2015; 122 (5): 1123-41.
12. Martinez V., Ben Ammar S., Judet T., Bouhassira D., Chauvin M., Fletcher D. Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model. *Pain* 2012; 153 (7): 1478-83.

*Submitted 21.10.2017*

*Reviewer MD, prof. O. A. Tarabrin,  
date of review 27.10.2017*

---

## Клінічний випадок Case Reports

---

UDC 616.8-009.7-06:617-089.168.1]-08:614.2

O. K. Levchenko, M. V. Spirin, G. M. Galstian,  
V. G. Savchenko, E. D. Choumachenko

### MONITORING OF PAIN IN HEMATOLOGICAL PATIENTS

*National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation,  
Hospital Center "Euro-Seine", Paris, France*

УДК 616.8-009.7-06:617-089.168.1]-08:614.2

О. К. Левченко, М. В. Спири́н, Г. М. Галстя́н, В. Г. Савченко, Е. Д. Чума-  
ченко

#### МОНИТОРИНГ БОЛИ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

**Цель:** оценить методы мониторинга боли во время анестезии и реанимации у гематологических пациентов.

**Материалы и методы:** в проспективном, описательном одноцентровом исследовании были проанализированы различные методы оценки боли у гематологических пациентов с нарушенным сознанием, после общей анестезии и после спинальной анестезии. Индекс ноцицепции и анальгезии (ANI, MetroDoloris), вегетативный индекс (VI), сердечный ритм (HR), среднее артериальное давление (MAP), современные балльные оценки боли (числовая рейтинговая шкала для оценки интенсивности боли (NRS) и шкала комы и ноцицепции (NCS)).

**Результаты:** у коматозных пациентов и пациентов после общей анестезии реакции на стимулятор ноцицепции были сохранены и выявлены с помощью монитора ANI. Во время бронхоскопии и гастроскопии ANI снижался с исходного уровня от 90 до 20–30, во время укола при взятии крови ANI уменьшалось до 40, при вставке центрального катетера ANI — до 30. Диапазоны изменений ЧСС, MAP и VI соответствовали ANI, но эти изменения были незначительными и не были доступны для оценки боли у коматозных пациентов. У пациентов после спинальной анестезии данные ANI, за исключением того, что соответствуют восстановлению сенсорно-моторного блока, были чувствительны к боли. За час ANI уменьшилось с 52 до 38 до развития спинального блока. Эти данные были использованы для начала послеоперационной анальгезии. В то же время изменения HR, MAP и VI не были информативными.

**Выводы:** визуализация и объективация боли представляется возможной только путем комплексной оценки различных параметров: ANI, VI, гемодинамических параметров, современных шкал оценки боли. Использование ANI представляется наиболее информативным, однако эти данные требуют дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** боль, ANI, гематология.

---

© O. K. Levchenko, M. V. Spirin, G. M. Galstian et al., 2017

### MONITORING OF PAIN IN HEMATOLOGICAL PATIENTS

**Purpose:** to evaluate the methods of pain monitoring during anesthesia and resuscitation in hematological patients.

**Materials and methods:** In a prospective, descriptive single center study various methods of pain assessment were evaluated in hematological patients with impaired consciousness, after general anesthesia and after spinal anesthesia. Index of nociception and analgesia (ANI, MetroDoloris), vegetative index (VI), heart rate (HR), mean arterial blood pressure (MAP), modern scale pain scores (Numeric Rating Scale (NRS) and Nociception Coma Scale, (NCS)) were evaluated.

**Results:** In comatose patients and patients after general anesthesia, the reactions to nociception stimulus were saved and revealed with ANI monitor. During bronchoscopy and gastroscopy, ANI decreased from baseline of 90 to 20-30, during pinprick for blood taking ANI decreased to 40, during central catheter insertion ANI decreased to 30. The ranges of the changes of HR, MAP and VI corresponded to ANI, but these changes were insignificant and not available to evaluate the pain in comatose patients. In patients after spinal anesthesia, ANI data, except that correspond to the restoration of sensory-motor block, were sensitive to pain. ANI decreased from 52 to 38 an hour before spinal block recourse. These data were used to start the postoperative analgesia. At the same time changes of HR, MAP and VI weren't informative.

**Conclusions:** Visualization and objectification pain seems possible only by means of a comprehensive assessment of various parameters: ANI, VI, hemodynamic parameters, modern pain assessment scales. The use of ANI is represented to the most informative; however these data demand further studying.

**Key words:** pain, ANI, hematology.

### Introduction

Postoperative pain and nociceptive reaction unrecognized in patients with impaired consciousness, serious health and socio-ethical problems, first of all, the difficulty of the objective, long-term and continuous monitoring of pain. By definition, the International Association for the Study of Pain, pain — “an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage” [1]. Thus, the pain — it is a subjective sensation, therefore, visualization and objectification pain is very difficult.

The study of pain sensitivity in patients with diseases of the blood system is a complex and poorly lit problems. In hematology clinic there is the need to assess pain in patients in the perioperative period, with the aim of monitoring the correctness and adequacy of postoperative analgesia. Also very stung by unnoticed in terms of pain patients are in a coma. So far, no established criteria for assessing pain and not formulated clear indications for permanent or temporary pain relief in patients reanimation profile with suppression of consciousness. This disturbance of consciousness does not exclude the deterioration of nociception. Cases of recovery of patients, long-term comatose when assigning them pain medication [2]. The present study investigates the different techniques that can objectify pain.

**Purpose:** Diagnosis and monitoring of pain in patients anesthetic and resuscitation clinic hematological profile in different clinical situations.

### Materials and Methods

The study is a prospective, descriptive, analytical. The work is designed and carried out in National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

in 2016. The study included patients anesthetic and resuscitation profile, are treated for hematological diseases. Along with common hemodynamic parameters (blood pressure, heart rate), able to indirectly indicate the presence of pain, studied the dynamics of nociception index and analgesia ANI (Analgesia Nociception Index), vegetative index (Vegetative Index, V.I.) or index Kerdo also made assessment of pain using modern scales: The ten-estimated rating scale NRS (Numeric Rating scale) for patients in the mind and the scale of nociception in patients in coma — NCS (nociception coma scale) [3]. With NCS scale (Nociception Coma Scale), response to pain is assessed using 4 indicators: motor, verbal, visual response, facial expression when exposed to painful stimuli [4].

The use of ANI and V.I. to determine the state of the autonomic nervous system, through which it is possible to evaluate the response to painful stimuli. ANI — a standardized measure of the parasympathetic component of the autonomic nervous system. ANI estimates and cross-sectional, and rapid change of tone induced by the respiratory cycle each RR (spontaneous or induced) to measure the “relative amount” tone. ANI Calculated values range from 0 to 100, depending on the level of parasympathetic activation. 100 is a high degree of parasympathetic modulation (low voltage level, the lack of sensitivity to pain), 0 means a very low degree of parasympathetic modulation [5]. In this study we used ANI monitor companies MDoloris. Installation and use of the device is carried out according to the instructions. Factors impairing interpretation ANI indicators (rhythm disorders, cardiac pacemaker, medicines, etc.) are excluded.

V.I. is an indicator used to evaluate the activity of the autonomic nervous system, which is based on the ratio of change in diastolic blood pressure and heart rate (Kerdo, 1953). Vegetative Index is calculated:

$$V.I. = 100 (1 - DBP / HR),$$

where DBP is diastolic blood pressure; HR — heart rate.

If vegetative index value greater than zero, the predominate excitatory influence in the activity of the autonomic nervous system (sympathicotonia). If less than zero, — the brake (parasympathicotony). If V.I. is zero, this indicates a functional balance [6].

### Case 1

Patient P., 50 years old, was examined in the intensive care unit with a diagnosis of B-acute lymphoblastic leukemia, the first late relapse. Condition after chemotherapy for ALL program 2009.

The patient's condition was defined as severe. The severity of the condition due to acute respiratory failure on the background of bilateral lobar pneumonia requiring mechanical ventilation through a tracheostomy tube. Ventilator parameters: SIMV mode; respiration rate 12 min, PEEP 5, the FiO<sub>2</sub> of 35%. The level of consciousness of 10 points on the Glasgow coma scale (GCS). Contact with sick complicated, unfocused response to pain stimulus, opening an eye on it. On a scale of NCS: — 6 points (in response to a painful stimulus: flexion of the upper extremities, no sound response, eye movements, grimace). A marked weakness in the limbs, probably due to peripheral polyneuropathy. Febrile body temperature.

Thus, given the depression of consciousness and muscle weakness to determine the presence/absence of pain and its intensity is extremely difficult. The study also investigated the following parameters: HR, MAP (mean arterial blood pressure), V.I. As pos-

sible painful stimulus considered standard routine procedure: bronchoscopy, blood samples (from a capillary), gastroscopy, suturing central catheter.

**Results.** In spite of the serious condition of the patient, baseline ANI higher than meets the predominance of parasympathetic tone. In carrying out various routine procedures, it found that the most severe pain reaction was seen to hold broncho and gastroscopy. According to ANI monitor marked decline from the baseline 90 to 20–30, which corresponds to the significant predominance of sympathetic tone. Hemodynamic response corresponded, but was less pronounced: there is an increase in heart rate of 10 bpm. per minute (from 130 beats per minute up to 140 beats per minute), mean arterial pressure increase 109 mmHg with up to 120 mm Hg. Procedures such as blood sampling from a capillary, suturing central catheter is also accompanied by a painful reaction, which is most clearly defined by means of ANI. When taking blood from a capillary ANI fell to 40, with catheter suturing to 30 (from a baseline 90). The hemodynamic response is also quite fair when taking blood from a capillary MAP — 113 mm Hg, with suturing catheter — 120 mm Hg, heart rate when taking the blood remained at the same level — 130 bpm cpm in suturing the catheter is only slightly increased to 134 bpm in a minute. Indicators V.I. changed also quite moderate.

**Discussion.** This case demonstrates the complexity of the assessment of pain in patients with impaired consciousness, relying only on standard hemodynamic parameters. Fever and a small range of changes in heart rate and blood pressure during various invasive procedures did not allow to correctly interpret the intensity of pain. Accelerated heart rate from 130 to 140 bpm per minute as possible to carry out the procedures MAP from 110 to 120 mm Hg maximum, thus practically did not differ at different traumatic impacts. Taking into account the fact that in the development of pain in humans the predominant influence of the sympathetic nervous system, V.I. been calculated at rest and during conventional invasive procedures. As shown in Fig. 1, in patient at rest and during procedures observed sympathicotonia (V.I. greater than 0), and the impact of the pain stimulus is captured using the V.I., but again barely noticeable (increasing from 31 till 32–37 at completion of the procedures).

Dynamics of indicators ANI, in contrast to the above parameters, more pronounced and informative. The rest ANI-90, which rejects the intense pain, then when performing invasive procedures, there is a marked reduction antinociceptive index to 20–40, which corresponds to the pain response. As shown previously, the reduction ANI indicators correlated with characteristic changes of hemodynamic parameters (increasing MAP, heart rate acceleration), V.I. (increased sympathetic tone).

Thus, patients in a coma for a reaction to pain stimulus is saved and is detected by monitoring the hemodynamic parameters, vegetative index, but is the most precise when using ANI. The findings suggest the need for early detection of pain in patients with impaired consciousness and appointment of adequate, timely analgesia.

## Case 2

Patient B., 29 years old, diagnosed with Hemophilia A, a severe form with right knee arthropathy. In terms of combined endotracheal anesthesia performed surgery Total hip right knee. ASA II.

For the purpose of objectifying the needs for analgesics in the postoperative period was conducted controlled analgesia (PCA). PCA was performed using a programmable syringe pump, with the block for the PCA “Bbraun” with the following parameters: 2 mg bolus of morphine, lockout interval is 10 minutes. Pain was assessed on a scale NRS



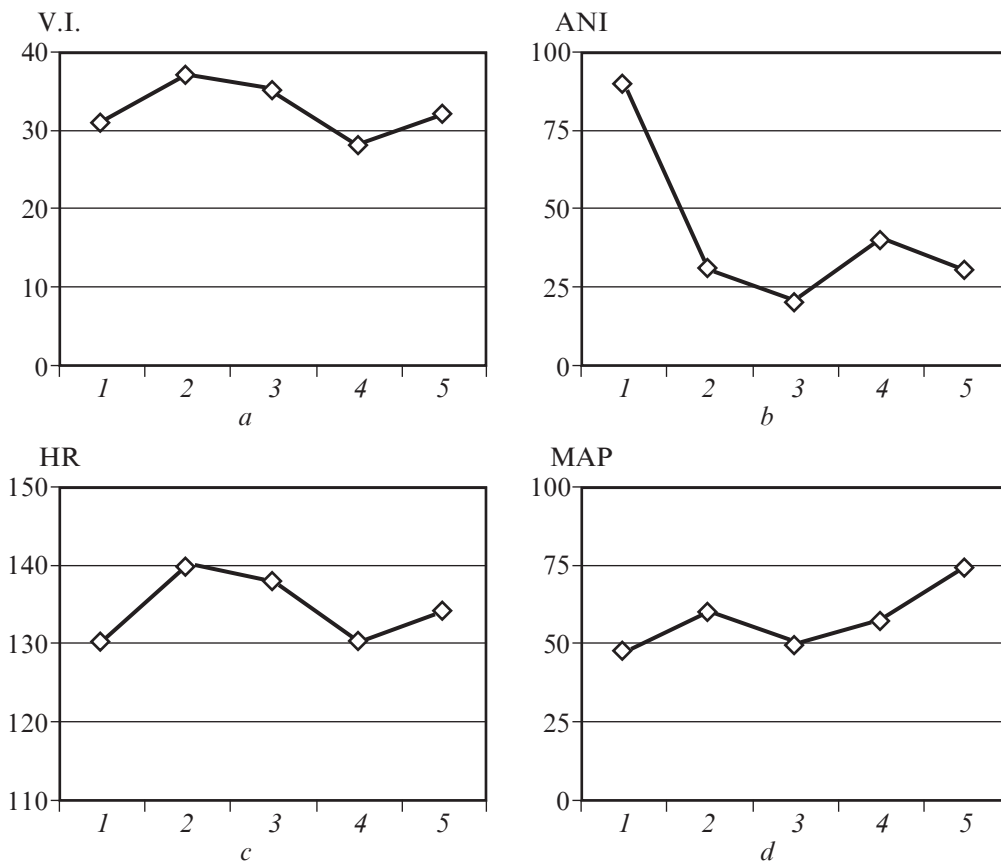
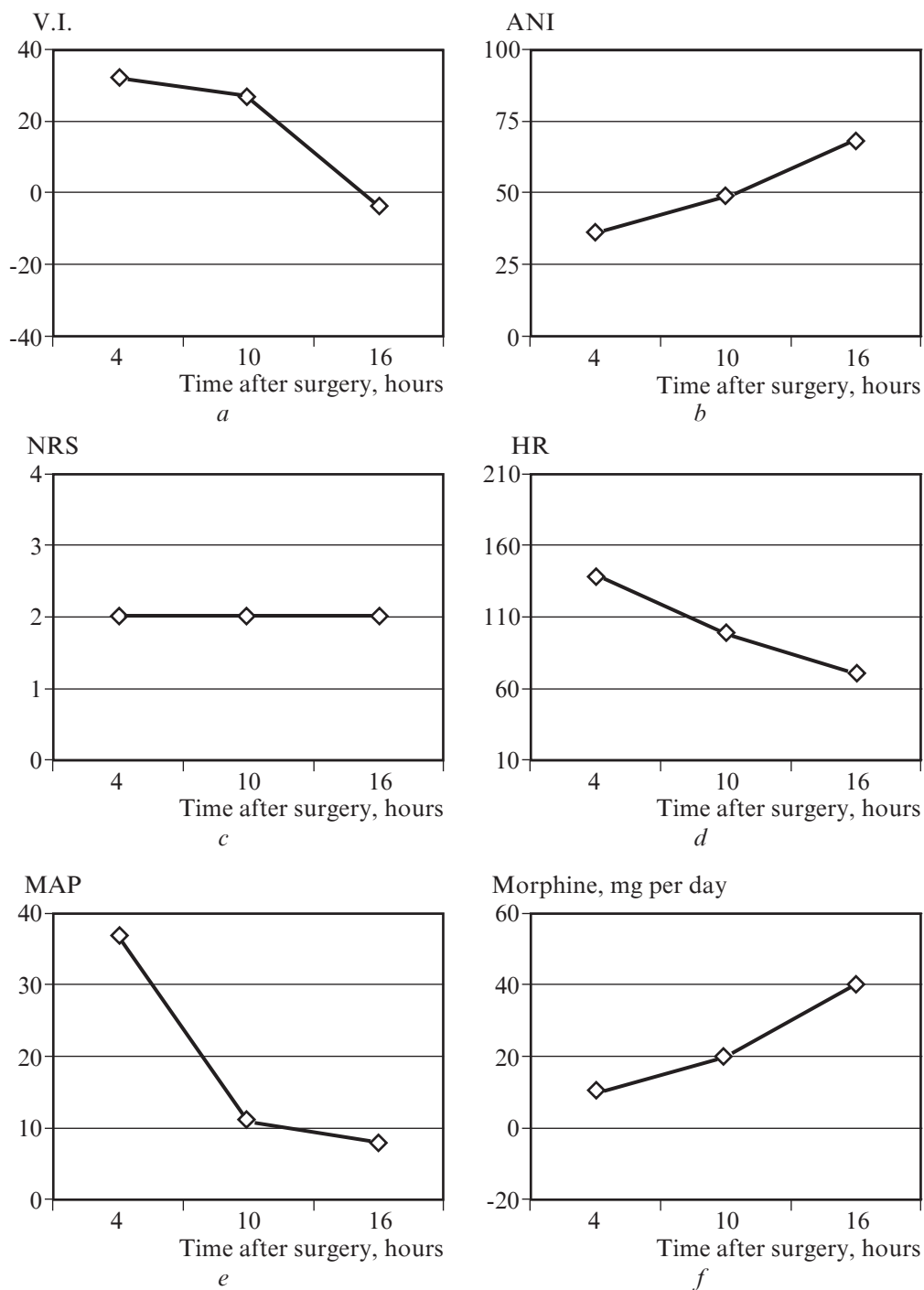


Fig. 1. Dynamics of vegetative index (V.I.), the index of nociception and analgesia (ANI), heart rate, MAP during various procedures in patient with impaired consciousness: 1 — reference level; 2 — bronchoscopy; 3 — gastroscopy; 4 — blood sampling; 5 — catheter suturing

(10-point numerical rating scale), ANI monitoring and V.I., hemodynamic parameters were evaluated.

As seen in Fig. 2, there are differences between the parameters NRS and ANI. In the same answers — on a NRS 2 points, there was a significant dynamic of ANI indicators correlated with V.I. and hemodynamics. So when ANI 36, there is tachycardia (heart rate 139 beats. min.), MAP 117 mm Hg; ANI index with an increase to 49, indicating that the regression of pain, there is a tendency to normalization of hemodynamic parameters heart rate 99 bpm. min, 91 mm Hg MAP ANI. Increasing to 69, accompanied by a normalization of the heart rate to 70 beats. min and MAP up to 88 mm Hg. Reduction of pain 16 hours late after surgery correlates with an increase in consumption of analgesic the patient (Fig. 2).

**Discussion.** The second clinical case demonstrates the effectiveness of monitoring ANI and V.I., hemodynamic, analgesic consumption in the identification of pain in the early postoperative period after general anesthesia. Patient survey with NRS scale proved to be ineffective (as it turned out, there was no compliance between the patient and the interviewer), — the patient is constantly pointed out the low level of pain, preferring to



*Fig. 2.* Dynamics of vegetative index (V.I.), the index of nociception and analgesia (ANI), NRS, HR, MAP and dose of morphine over 4, 10, 16 hours after surgery

“do not complain”. However, in the study of other parameters clearly visible dynamics of pain: tachycardia, hypertension, sympathicotonia when calculating V.I., low values of ANI, gradually returning to normal in the amplification of pain relief. Thus, the use of additional methods postoperative “visualization” of pain and not just on the orientation of the patient complaints, paramount takes place in the treatment of pain.

### Case 3

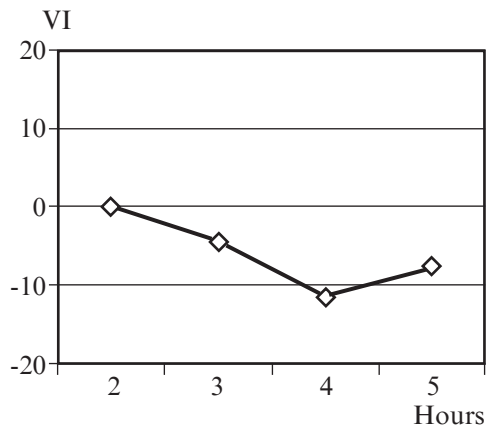
Patient F., 74 years old, was observed with the diagnosis: Essential erythremia. Fracture of the left patella. The patient under spinal anesthesia performed osteosynthesis of the left patella. ASA class II. After 10 minutes, after a lumbar puncture at the level of L4–L5 and administration of anesthetic (Marcaine Spinal Heavy 15 mg) produced complete motor and sensory block.

The postoperative period was studied during the recovery of neuromuscular. Hemodynamic monitoring include MAP, heart rate. To assess pain intensity was used NRS scale. Intensity of motor block of the lower limbs was determined by Bromage scale. Due to the fact that the regression of sensory and sympathetic block was significantly positively correlated with the motor block resolution, the block was considered authorized provided the level Bromage 0 [7]. We studied antinoceptive index using ANI-monitor and V.I. After 2 hours after administration of the anesthetic (surgery has been completed, the patient was taken to the recovery room) remained the lack of movement in the legs — 3 points by Bromage scale, The patient does not feel pain — on a scale of NRS-0 points, ANI — 68, MAP 80 mm Hg, heart rate 55 per minute, V.I. — 0 (normotonia). The first signs of regression of motor block were noted after 3 hours from the introduction of local anesthetic in the spinal space — 2 on a scale Bromage, though the patient is not felt pain yet — NRS-scale 0 points, ANI — figure dropped to 52. Complete regression of sensory-motor block observed at 4 hours after the onset of spinal anesthesia — 0 on a scale Bromage, the patient began to complain of severe pain — on a scale NRS-5 points, the index fell to 38 ANI-, heart rate increased slightly, but remained in the normal range — 72 bpm. min., MAP rose to 92 mm Hg but V.I. down from 0 (normotonia) to — 11 (parasympathicotonia) (Fig. 3).

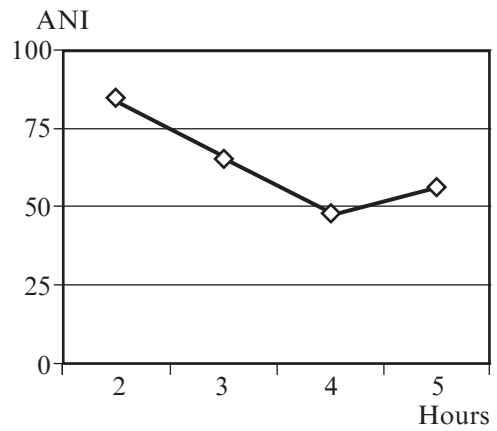
**Discussion.** Very clear was the study of regression of sensory-motor block in spinal anesthesia. These ANI, except that correspond to the restoration of sensory-motor block, the appearance of pain sensitivity, but also warned of the imminent it occurs (one hour before the spinal block regression ANI decreased from 52 to 38), which is very important in clinical practice and may be used as a signal for the beginning of postoperative analgesia. The study hemodynamic parameters (heart rate, MAP) and V.I. at a resolution of sensory-motor block appeared unrepresentative, that is probably due to the effect of spinal anesthesia, which causes the sympathetic blockade, reducing the total peripheral vascular resistance and the shift in the balance of the autonomic nervous system in the direction of the parasympathetic component.

### Conclusion

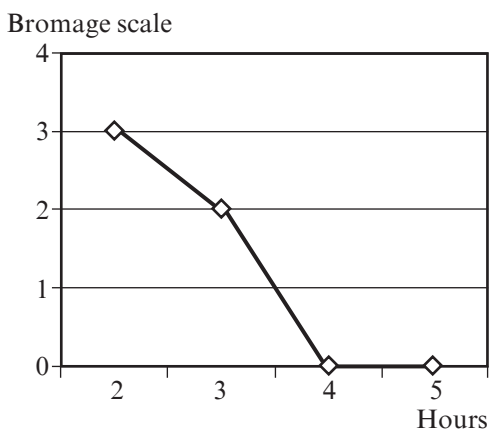
Thus, visualization and objectification pain seems possible with the help of a comprehensive assessment of various parameters: ANI, V.I., hemodynamic parameters, modern pain assessment scales. At this stage, the use of ANI is the most universal for different clinical situations, however, requires more extensive research.



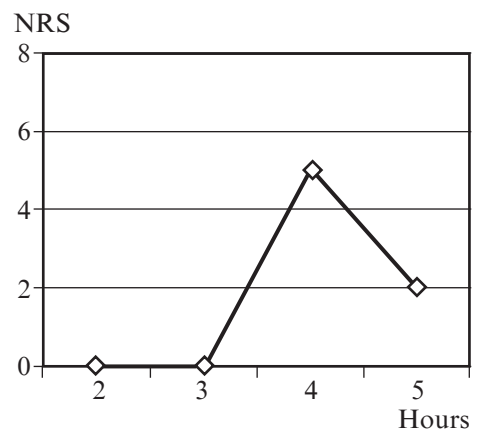
a



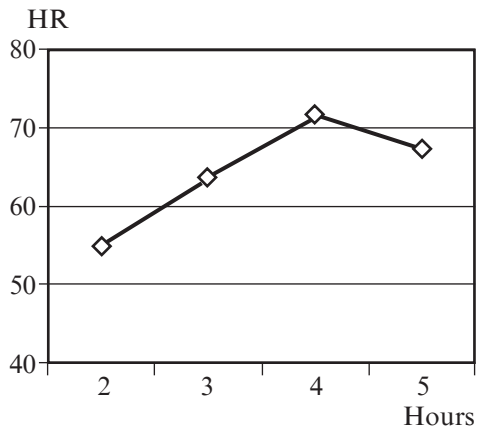
b



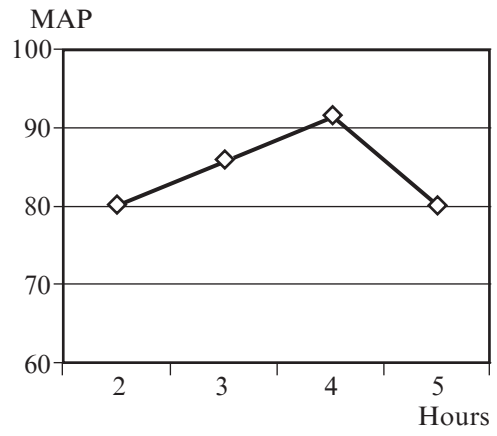
c



d



e



f

Fig. 3. Dynamics of vegetative index (V.I.), the index of nociception and analgesia (ANI), data Bromage scale, the NRS, HR, MAP through 2, 3, 4, 5 hours after the start of spinal anesthesia

## Acknowledgement relating to this article

The authors are grateful to Evgueni Tchoumatchenko and Fabien Pagniez for providing ANI monitor for the study.

Conflict of interest: none.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *The International Association for the Study of Pain (IASP)* <http://www.iasp-pain.org/>.
2. *Does pain relief influence recovery of consciousness? A case report of a patients treated with ziconotide* / B. Lanzillo, V. Loreto, C. Calabrese [et al.] // *Resuscitation*. – 2015. – № 97. – P. 34–41.
3. *A study of the reliability of the Nociception Coma Scale* / F. Riganello, M. D. Cortese, F. Arcuri [et al.] // *Clin J Pain*. – 2015. – № 28. – P. 56–58.
4. *Is the Nociception Coma Scale-Revised a Useful Clinical Tool for Managing Pain in Patients with Disorders of Consciousness?* / C. Chatelle, M. D. De Val, A. Catano [et al.] // *Eur J Phys Rehabil Med*. – 2014. – № 10. – P. 67–78.
5. *The autonomic nervous system and blood circulation system during different modes of anesthetic coinduction* / K. P. Mikaelian, A. Iu. Zaitsev, V. A. Svetlov, A. S. Golovkin // *Clin Rehabil*. – 2015. – № 29 (4). – P. 388–478.
6. *Baev V. M. Adaptation to physical load and the state of the autonomic nervous system in young women with low blood pressure* / V. M. Baev, E. N. Kudryavtseva // *Patol Fiziol Eksp Ter*. – 2015. – № 59 (4). – P. 97–100.
7. *Borracci T. The experience of setting up a resident-managed Acute Pain Service: a descriptive study* / T. Borracci, D. Prencipe, A. Masotti // *BMC Anesthesiol*. – 2016. – № 22. – P. 16–30.

## REFERENCES

1. *The International Association for the Study of Pain (IASP)* <http://www.iasp-pain.org/>.
2. Lanzillo B., Loreto V., Calabrese C., Estraneo A., Moretta P., Trojano L. Does pain relief influence recovery of consciousness? A case report of a patients treated with ziconotide. *Resuscitation* 2015; 97: 34-7.
3. Riganello F., Cortese M.D., Arcuri F., Candelieri A., Guglielmino F., Dolce G., Sannita W.G., Schnakers C. A study of the reliability of the Nociception Coma Scale. *Clin J Pain*. 2015; 28: 56-58.
4. Chatelle C., De Val M.D., Catano A., Chaskis C., Seeldrayers P., Laureys S., Biston P., Schnakers C. Is the Nociception Coma Scale-Revised a Useful Clinical Tool for Managing Pain in Patients with Disorders of Consciousness? *Eur J Phys Rehabil Med*. 2014; 10: 67-78.
5. Mikaelian K.P., Zaitsev A.Iu., Svetlov V.A., Golovkin A.S. The autonomic nervous system and blood circulation system during different modes of anesthetic coinduction. *Clin Rehabil*. 2015; 29(4): 388-93.
6. Baev V.M, Kudryavtseva E.N. Adaptation to physical load and the state of the autonomic nervous system in young women with low blood pressure. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 2015; 59(4): 97-100.
7. Borracci T., Prencipe D., Masotti A. The experience of setting up a resident-managed Acute Pain Service: a descriptive study. *BMC Anesthesiol*. 2016; 22: 16-14.

Submitted 17.08.2017

Reviewer MD, prof. R. S. Vastyanov,  
date of review 12.09.2017

UDC 616.36-004-02:616.831-08

R. Kutz<sup>1</sup>, M. Boyko<sup>1</sup>, J. Grinshpun<sup>1</sup>, V. Zvenigorodsky<sup>2</sup>, A. Frenkel<sup>1</sup>,  
E. Brotfain<sup>1</sup>, I. Melamed<sup>3</sup>, D. Frank<sup>1</sup>, M. Dubilet<sup>1</sup>, D. Netanel<sup>1</sup>,  
V. Zeldetz<sup>4</sup>, A. Zlotnik<sup>1</sup>, V. I. Teichberg<sup>5</sup>

**BLOOD GOT TO RID THE BRAIN OF  
EXCESS GLUTAMATE: A NOVEL APPROACH  
TO THE TREATMENT OF HUMAN STROKE  
AND OF OTHER NEUROLOGICAL DISORDERS**

<sup>1</sup> *Department of Anesthesiology and Critical Care,  
Soroka University Medical Center, Ben-Gurion of the Negev, Beer-Sheva, Israel,*

<sup>2</sup> *Department of Radiology, Soroka University Medical Center,  
Ben-Gurion of the Negev, Beer-Sheva, Israel,*

<sup>3</sup> *Department of Neurosurgery, Soroka University Medical Center,  
Ben-Gurion of the Negev, Beer-Sheva, Israel,*

<sup>4</sup> *Department of Emergent Medicine, Soroka University Medical Center,  
Ben-Gurion of the Negev, Beer-Sheva, Israel,*

<sup>5</sup> *Dept. of Neurobiology, the Weizmann Institute of Science, Rehovot*

УДК 616.36-004-02:616.831-08

Р. Куц, М. Бойко, Д. Гриншпун, В. Звенигородский, А. Френкель, Е. Бротфайн, И. Меламед, Д. Франк, М. Дубилет, Д. Нетанель, В. Зельдец, А. Злотник, В. Тейхберг

**ГЛУТАМАТ-ОКСАЛОАЦЕТАТ ТРАНСАМИНАЗА КРОВИ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ИЗБЫТОЧНОГО ГЛУТАМАТА МОЗГА: НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ИНСУЛЬТА И ДРУГИХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ**

Ряд заболеваний мозга, таких как инсульт, характеризуется пагубной ролью избыточного уровня глутамата, присутствующего во внеклеточных жидкостях мозга. На основании отказа антагонистов глутаматного рецептора бороться с избыточным содержанием глутамата в головном мозге мы разработали совершенно новый нейропротективный подход, при котором избыточный глутамат в мозговых жидкостях устраняется с использованием поглотителей глутамата крови, которые увеличивают естественное перемещение глутамата из мозга в кровь. В двух статьях, опубликованных в журнале "Cerebral Blood Flow and Metabolism", полностью подтверждается эта нейропротективная концепция.

**Ключевые слова:** заболевания мозга, глутамат, инсульт.

UDC 616.36-004-02:616.831-08

R. Kutz, M. Boyko, J. Grinshpun, V. Zvenigorodsky, A. Frenkel, E. Broffain, I. Melamed, D. Frank, M. Dubilet, D. Netanel, V. Zeldetz, A. Zlotnik, V. I. Teichberg  
**BLOOD GOT TO RID THE BRAIN OF EXCESS GLUTAMATE: A NOVEL APPROACH TO THE TREATMENT OF HUMAN STROKE AND OF OTHER NEUROLOGICAL DISORDERS**

A number of brain diseases such as stroke are characterized by a deleterious role of the excess glutamate levels present in brain extracellular fluids. On the basis of the failure of glutamate receptor antagonists to deal with the excess glutamate in brain, we developed a completely novel neuroprotective approach in which the excess glutamate in brain fluids is eliminated using blood glutamate scavengers that increase the naturally-occurring brain-to blood glutamate efflux. Two papers of published in the *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* now fully prove this neuroprotective concept.

**Key words:** brain diseases, glutamate, stroke.

Two landmark papers from the laboratory of Jose Castillo at the University of Santiago de Compostela in Spain, which were published in the *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* (Campos et al. 2011b; Campos et al. 2011c) will undoubtedly cause a revolution in the future treatment of stroke. Ischemic stroke is a devastating disorder, often leading to death or long — lasting neurological disability. tPA (tissue plasminogen activator), the main treatment, is only effective for a small population of stroke victims, leaving millions of stroke victims worldwide facing a bleak situation.

In fact, the potential treatment they describe may become standard worldwide for a number of other brain pathologies that, like stroke, involve a transient or chronic excess of glutamate in brain fluids. These include epilepsy, dementias (eg., Alzheimer's disease), multiple sclerosis, Parkinson's disease and other hyperkinetic disorders, amyotrophic lateral sclerosis, pain syndromes and closed head injury and subarachnoid hemorrhage. These CNS pathologies are responsible for about one per cent of deaths and account for almost 11 per cent of the disease burden world-wide.

In the first paper (Campos et al. 2011b), the authors demonstrate the effectiveness of intravenous oxaloacetate — a blood glutamate scavenger, in treating rats with a transient occlusion of the middle cerebral artery (a rat model of stroke). Under the stringent STAIR guidelines (Philip et al. 2009), they observed that a bolus intravenous injection of oxaloacetate at 3.5mg/100 g but not at 1.5 mg/100g rat weight decreases both blood and brain glutamate levels by 70%, causes an 80% reduction in the brain infarct volume already observed at 24 h reaching a maximum at 7 days and prevents the development of brain edema at 24 h and 3 days while the edema resolves itself spontaneously at 7 days.

The neuroprotective effect of oxaloacetate is due to the decrease it causes in blood glutamate levels as the result of the activation of the blood resident enzyme glutamate-oxaloacetate transaminase (GOT (Gottlieb et al. 2003)). The latter enzyme causes a reversible reaction where blood glutamate reacts with oxaloacetate to transfer, via the co-factor pyridoxal phosphate, its amino group transforming glutamate into 2-ketoglutarate and oxaloacetate into aspartate.

When glutamate levels in brain fluids are elevated, the activation of blood GOT with oxaloacetate, causes an acceleration of a naturally-occurring brain-to-blood glutamate efflux driven by the newly-established glutamate concentration gradient across the blood-brain barrier capillaries. Blood glutamate scavengers work only in the blood and this mechanism categorically differs from that of glutamate receptor antagonists that have to

cross the blood brain barrier from blood into brain in order to exert their neuroprotective effects.

In experimental stroke, several brain microdialysis studies have shown that glutamate levels increase substantially in brain extracellular fluids (Butcher et al. 1990; Globus et al. 1988; Guyot et al. 2001; Phillis et al. 1996) and exert a deleterious excitotoxic effect on surrounding neurons.

In naïve rats, intravenous oxaloacetate was found to accelerate the transfer of radioactive glutamate into the bloodstream after its injection into the lateral ventricles and to decrease in parallel the blood glutamate levels (Gottlieb et al. 2003) The same phenomenon of brain-to blood glutamate efflux was observed in another supportive study using dual-probe brain microdialysis when glutamate was released from a delivery probe implanted in the striatum while a recovery probe collected it at a distance of 1 mm (Teichberg et al. 2009). Under such experimental conditions, intravenous oxaloacetate causes a very significant reduction (70%) of the released glutamate reaching the striatally-implanted recovery probe.

The impressive neuroprotective effect of oxaloacetate has been previously established in a rat model of head injury (Zlotnik et al. 2007), but that paper lacked the direct evidence — now provided for the first time by Campos and his colleagues (Campos et al. 2011b) by their use of magnetic resonance spectroscopy — that blood glutamate scavenging is the direct cause of a decrease of glutamate in the brain fluids within the infarcted region. Thus, Campos et al. (Campos et al. 2011b) not only bring the final missing proof for the neuroprotective mechanism of blood glutamate scavenging, but also establish its effectiveness for the treatment of experimental stroke.

Of course, rats are not humans, and the corresponding dosage of oxaloacetate for a human patient would be huge as well as toxic.

Man indeed has about 5 liters of blood and the 1 ml solution that is likely to be injected to stroke patients should contain, as in rats, about 1 mmole of oxaloacetate. As this solution ought to be at a neutral pH, about 2 mmole NaOH are added to neutralize the acidity of oxaloacetate. Thus, the injected solution should be  $10^{-3}$  mmole. 5000=5 M/l of Oxaloacetate and 10M/l NaCl which will obviously not be tolerated by patient.

One has here to take into consideration factors such as the volume of tissue distribution and the fact that one cannot find oxaloacetate in human blood (Haas et al. 1988). However, oxaloacetate must be present in human serum at a concentration not far from that found for citrate in human blood (citrate ( $87\pm 36$ )  $\mu\text{M}$ ) since the condensation of oxaloacetate with acetyl-CoA forms citrate. Oxaloacetate is also chemically unstable and decarboxylates spontaneously into pyruvate (pyruvate ( $43\pm 10$ )  $\mu\text{M}$  in human blood) though the blood pyruvate may also come from the enzymatic activity of lactate dehydrogenase (lactate: ( $465\pm 165$ )  $\mu\text{M}$ ) (Haas et al. 1988). In addition to the above, oxaloacetate is a substrate for human GOT which has a turn over rate  $K_{\text{cat}}/K_{\text{m}}$  value for oxaloacetate of  $36900 \text{ s}^{-1}/\text{Mole}$ , fast enough to eliminate oxaloacetate from human blood.

The second paper from the group of Jose Castillo (Campos et al. 2011c) makes the momentous jump from rat to human, in a fairly large cohort of several hundred stroke victims admitted to the emergency wards of two different hospitals. Using the same inclusion and exclusion criteria, they revealed two highly significant prognostic parameters for the future outcome of stroke patients in terms of the modified Rankin scale score at 3 months and the infarct size.

High blood serum glutamate levels (up to 1.5 times the normal values i. e 300 M) at the time of hospital admission is highly correlated with a poor outcome at three months,



confirming previously established results (Castillo et al. 1997). Normal serum glutamate but high blood GOT levels (twice the normal values) at admission is correlated with a good outcome. Interestingly, only age and the NIHSS at admission have a similar prognostic value at three months. In a further clinical paper (Campos et al. 2011a), blood glutamate pyruvate transaminase (GPT) is also shown to be a good prognostic value for the stroke outcome at three months though GOT is more robust than GPT. This fully confirms our own results with GPT in a rat model of closed head injury and where GPT and pyruvate are efficacious as neuroprotective agents but less than GOT and oxaloacetate (Zlotnik et al. 2008).

The implication of these papers (Campos et al. 2011b; Campos et al. 2011c) is that stroke patients' chance of recovery will be significantly boosted by decreasing their blood glutamate levels to about 50% of normal values (from ~200 M to ~100 M) by bolus intravenous administration of GOT i. e to a level of 60 units/liter around 3 times the normal range of GOT in clinical labs. This should bring about a neuroprotective decrease in glutamate in the extracellular fluids within and surrounding the infarcted brain region.

A treatment with intravenous GOT is unlikely to have unwanted pathological consequences: Plasma glutamate fluctuates in any case by about 50% during the circadian cycle (Tsai and Huang 2000), most likely due to the accumulation of glutamate in brain fluids during intense neuronal activity or the REM phases of sleep. GOT, as well, is known to increase naturally, as it does in hepatitis, by several-hundred fold without having any sort of pathology, either transient or permanent.

Thus, the stage is thus now set for the conducting of clinical trials not only for brain pathologies linked to the presence of excess glutamate in brain fluids but also for human cancers such as breast, colon, skin and lung cancer where a deleterious role for glutamate has been established (Brocke et al. ; Stepulak et al. 2009). All these cancer cells display on their surface both ionotropic and metabotropic glutamate receptors. Examining the expression of NMDA receptor subunits NR1-NR3B, AMPA receptor subunits GluR1-GluR4, kainate receptor subunits GluR5-GluR7, KA1, KA2 and metabotropic receptor subunits mGluR1-8, it was found that paraffin embedded samples from the above mentioned tumors were immunohistochemically stained for the selected subunits. The glutamate receptor subunits are differentially expressed in these human cancers at the mRNA and the protein level, and their expression is associated with the formation of functional channels. In all these cases, retrospective studies of the role of GOT will be relevant.

But the studies of Castillo and his colleagues hold larger implications. By adding a single test for glutamate/GOT in the routine clinical lab analysis, doctors apparently gain a new tool for diagnosing and regulating treatment, as well as following up the 50 different neurological disorders that display an excess glutamate in brain fluids.

Presently, blood, urine and CSF sample analysis is based on about 250 normal laboratory values, and in 95% of the cases bring the primary care physician to the initial diagnosis and therapy. When the treatment turns out to be ineffective, the 5% untreated patients are sent to the hospital emergency for further intensive testing — a factor that drives up the public health costs very significantly.

The question is: why are there only 250 normal lab values? An inspection of a two-dimensional gel electrophoresis of proteins and chromatograms for lipids in blood, urine and CSF sample reveal many more potential hits.

We suggest here to commit now more efforts for establishing the full human “**blufome**” (bloodome, urinome and csfome), an expanded and ultimate codex of the nor-

mal ranges of lab values that will be available to all primary care physicians in their daily diagnosis and decision about the appropriate therapeutic strategy to adopt. In this way, patient care will improve, costs will be reduced and, since only a fraction of the 5% of the patients will be referred to emergency wards, juggernaut hospitals will shrink accordingly.

### Conclusions

With the papers of Campos et al. (2011) confirming our earlier results (Gottlieb et al. 2003; Teichberg et al. 2009; Zlotnik et al. 2009; Zlotnik et al. 2008; Zlotnik et al. 2007), blood glutamate scavenging with either oxaloacetate or GOT has become a fully demonstrated neuroprotective strategy in all cases where glutamate is present in excess in extracellular spaces. Its active components operate only via blood into which they cause an accelerated elimination. Their use appears to be the most attractive option in the treatment of human stroke.

### Acknowledgements

This work was supported in part by grants to VIT from the Nella and Leon Benozziyo Center for Neurological Diseases; the Irwin Green Alzheimer's Research Fund, the Carl and Micaela Einhorn-Dominic Institute for Brain Research and the estate of Lola Asseof. VIT is the incumbent of the Louis and Florence Katz Cohen Professorial Chair of Neuropharmacology.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Glutamate* receptors in pediatric tumors of the central nervous system / K. S. Brocke, C. Staufner, H. Luksch [et al.] // *Cancer Biol Ther.* – 2009. – № 9. – P. 455–468.
2. *Correlation* between amino acid release and neuropathologic outcome in rat brain following middle cerebral artery occlusion / S. P. Butcher, R. Bullock, D. I. Graham, J. McCulloch // *Stroke.* – 2000. – № 21. – P. 1727–1733.
3. *Blood* levels of glutamate oxaloacetate transaminase are stronger associated with good outcome in acute ischemic stroke than glutamate pyruvate transaminase / F. Campos, M. Rodriguez-Yanez, M. Castellanos [et al.] // *Clin Sci.* – 2011. – № 121. – P. 11–18.
4. *Neuroprotection* by glutamate oxaloacetate transaminase in ischemic stroke: an experimental study / F. Campos, T. Sobrino, P. Ramos-Cabrera [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2011. – № 31. – P. 1378–1386.
5. *High* blood glutamate oxaloacetate transaminase levels are associated with good functional outcome in acute ischemic stroke / F. Campos, M. Rodriguez-Yanez, M. Castellanos [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2011. – № 31 (6). – P. 1387–1393.
6. *Castillo J.* Progression of ischaemic stroke and excitotoxic aminoacids / J. Castillo, A. Davalos, M. Noya // *Lancet.* – 1997. – № 349. – P. 79–83.
7. *Effect* of ischemia on the in vivo release of striatal dopamine, glutamate, and gamma-aminobutyric acid studied by intracerebral microdialysis / M. Y. Globus, R. Busto, W. D. Dietrich [et al.] // *J Neurochem.* – 1988. – № 51. – P. 1455–1464.
8. *Gottlieb M.* Blood-mediated scavenging of cerebrospinal fluid glutamate / M. Gottlieb, Y. Wang, V. I. Teichberg // *J Neurochem.* – 2003. – № 87. – P. 119–126.
9. *Real-time* measurement of glutamate release from the ischemic penumbra of the rat cerebral cortex using a focal middle cerebral artery occlusion model / L. L. Guyot, F. G. Diaz, M. H. O'Regan [et al.] // *Neurosci Lett.* – 2001. – № 299. – P. 37–40.
10. *Haas R. H.* High-performance liquid chromatographic measurement of selected blood citric acid cycle intermediates / R. H. Haas, J. Breuer, M. Hammen // *J Chromatogr.* – 1988. – № 425. – P. 47–57.

11. *Methodological quality of animal studies of neuroprotective agents currently in phase II/III acute ischemic stroke trials / M. Philip, M. Benatar, M. Fisher, S. I. Savitz // Stroke. – 2009. – № 40. – P. 577–581.*
12. *Phillis J. W. Changes in extracellular amino acid neurotransmitters and purines during and following ischemias of different durations in the rat cerebral cortex / J. W. Phillis, M. Smith-Barbour, M. H. O'Regan // Neurochem Int. – 1996. – № 29. – P. 115–120.*
13. *Expression of glutamate receptor subunits in human cancers / A. Stepulak, H. Luksch, C. Gebhardt [et al.] // Histochem Cell Biol. – 2009. – № 132. – P. 435–445.*
14. *Homeostasis of glutamate in brain fluids: an accelerated brain-to-blood efflux of excess glutamate is produced by blood glutamate scavenging and offers protection from neuropathologies / V. I. Teichberg, K. Cohen-Kashi-Malina, I. Cooper, A. Zlotnik // Neuroscience. – 2009. – № 158. – P. 301–308.*
15. *Tsai P. J. Circadian variations in plasma and erythrocyte glutamate concentrations in adult men consuming a diet with and without added monosodium glutamate / P. J. Tsai, P. C. Huang // J Nutr. – 2000. – № 130. – P. 1002–1004.*
16. *The neuroprotective effects of oxaloacetate in closed head injury in rats is mediated by its blood glutamate scavenging activity: evidence from the use of maleate / A. Zlotnik, S. E. Gruenbaum, A. A. Artru [et al.] // J Neurosurg Anesthesiol. – 2009. – № 21. – P. 235–241.*
17. *The contribution of the blood glutamate scavenging activity of pyruvate to its neuroprotective properties in a rat model of closed head injury / A. Zlotnik, B. Gurevich, E. Cherniavsky [et al.] // Neurochem Res. – 2008. – № 33. – P. 1044–1050.*
18. *Brain neuroprotection by scavenging blood glutamate / A. Zlotnik, B. Gurevich, S. Tkachov [et al.] // Exp Neurol. – 2007. – № 203. – P. 213–220.*

#### REFERENCES

1. Brocke K.S., Stauffer C., Luksch H., Geiger K.D., Stepulak A., Marzahn J., Schackert G., Temme A., Ikonomidou C. Glutamate receptors in pediatric tumors of the central nervous system. *Cancer Biol Ther* 2009; 9: 455-468
2. Butcher SP., Bullock R., Graham DI., McCulloch J. Correlation between amino acid release and neuropathologic outcome in rat brain following middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2000; 21: 1727-1733
3. Campos F., Rodriguez-Yanez M., Castellanos M., Arias S., Perez-Mato M., Sobrino T., Blanco M., Serena J., Castillo J. Blood levels of glutamate oxaloacetate transaminase are stronger associated with good outcome in acute ischemic stroke than glutamate pyruvate transaminase. *Clin Sci (Lond)* 2011 Jul; 121(1): 11-7
4. Campos F., Sobrino T., Ramos-Cabrer P., Argibay B., Agulla J., Perez-Mato M., Rodriguez-Gonzalez R., Brea D., Castillo J. Neuroprotection by glutamate oxaloacetate transaminase in ischemic stroke: an experimental study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011 Jul; 31(1): 1378-1389
5. Campos F., Sobrino T., Ramos-Cabrer P., Castellanos M., Blanco M., Rodriguez-Yanez M., Serena J., Leira R., Castillo J. High blood glutamate oxaloacetate transaminase levels are associated with good functional outcome in acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011 Jun; 31(6): 1387-1393.
6. Castillo J., Davalos A., Noya M. Progression of ischaemic stroke and excitotoxic aminoacids. *Lancet* 1997; 349: 79-83.
7. Globus M.Y., Busto R., Dietrich W.D., Martinez E., Valdes I., Ginsberg M.D. Effect of ischemia on the in vivo release of striatal dopamine, glutamate, and gamma-aminobutyric acid studied by intracerebral microdialysis. *J Neurochem* 1988; 51: 1455-1464.

8. Gottlieb M., Wang Y., Teichberg V.I. Blood-mediated scavenging of cerebrospinal fluid glutamate. *J Neurochem* 2003; 87: 119-126.
9. Guyot L.L., Diaz F.G., O'Regan M.H., McLeod S., Park H., Phillis J.W. Real-time measurement of glutamate release from the ischemic penumbra of the rat cerebral cortex using a focal middle cerebral artery occlusion model. *Neurosci Lett* 2001; 299: 37-40.
10. Haas R.H., Breuer J., Hammen M. High-performance liquid chromatographic measurement of selected blood citric acid cycle intermediates. *J Chromatogr* 1988; 425: 47-57.
11. Philip M., Benatar M., Fisher M., Savitz S.I. Methodological quality of animal studies of neuro-protective agents currently in phase II/III acute ischemic stroke trials. *Stroke* 2009; 40: 577-581.
12. Phillis J.W., Smith-Barbour M., O'Regan M.H. Changes in extracellular amino acid neurotransmitters and purines during and following ischemias of different durations in the rat cerebral cortex. *Neurochem Int* 1996; 29: 115-120.
13. Stepulak A., Luksch H., Gebhardt C., Uckermann O., Marzahn J., Sifringer M., Rzeski W., Staufner C., Brocke K.S., Turski L., Ikonidou C. Expression of glutamate receptor subunits in human cancers. *Histochem Cell Biol* 2009; 132: 435-445.
14. Teichberg V.I., Cohen-Kashi-Malina K., Cooper I., Zlotnik A. Homeostasis of glutamate in brain fluids: an accelerated brain-to-blood efflux of excess glutamate is produced by blood glutamate scavenging and offers protection from neuropathologies. *Neuroscience* 2009; 158: 301-308.
15. Tsai P.J., Huang P.C. Circadian variations in plasma and erythrocyte glutamate concentrations in adult men consuming a diet with and without added monosodium glutamate. *J Nutr* 2000; 130: 1002S-1004S.
16. Zlotnik A., Gruenbaum S.E., Artru A.A., Rozet I., Dubilet M., Tkachov S., Brotfain E., Klin Y., Shapira Y., Teichberg V.I. The neuroprotective effects of oxaloacetate in closed head injury in rats is mediated by its blood glutamate scavenging activity: evidence from the use of maleate. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009; 21: 235-241.
17. Zlotnik A., Gurevich B., Cherniavsky E., Tkachov S., Matuzani-Ruban A., Leon A., Shapira Y., Teichberg V.I. The contribution of the blood glutamate scavenging activity of pyruvate to its neuroprotective properties in a rat model of closed head injury. *Neurochem Res* 2008; 33: 1044-1050.
18. Zlotnik A., Gurevich B., Tkachov S., Maoz I., Shapira Y., Teichberg V.I. Brain neuroprotection by scavenging blood glutamate. *Exp Neurol* 2007; 203: 213-220.

*Submitted 01.09.2017*

*Reviewer MD, prof. V. V. Suslov,  
date of review 10.09.2017*

**АНАТОЛІЙ СТЕПАНОВИЧ  
ВЛАДИКА**  
**До 80-річчя**  
**від дня народження**



Виповнилося 80 років відомому вченому і лікарю в галузі анестезіології та реаніматології, заслуженому лікарю України, доктору медичних наук, професору Владисі Анатолію Степановичу.

Анатолій Степанович народився 27 серпня 1937 року в Одесі. Закінчив Одеський медичний інститут імені М. І. Пирогова в 1960 році. У 1960–1961 роках працював лікарем на судах Чорноморського морського пароплавства, відвідавши при цьому багато портів Європи, Азії та Африки. З 1961 по 1962 рік був старшим лаборантом проблемної лабораторії пересадки і консервації тканин Одеського медінституту.

У 1962–1963 роках А. С. Владика — лікар відділення термінальних станів Одеської обласної клінічної лікарні. У цей період лікарнею були отримані два апарати «штучна нирка», і молодому анестезіологу доручили організацію відділення гемодіалізу. Після його стажування в Москві, у Боткінській лікарні, ним у співпраці з конструкторами «штучної нирки» НДІ хірургічної апаратури та інструментів і інженерами Казанського заводу медичних виробів відкрито відділення гемодіалізу в Одесі для лікування хворих Одеської, Миколаївської, Херсонської, Кіровоградської та Кримської областей. Надалі він завідував цим відділенням з 1963 по 1973 рік, по-

еднуючи з роботою анестезіолога. Саме відділення гемодіалізу, маючи рідкісну на ті часи біохімічну експрес-лабораторію, всі ці роки практично виконувало функції центру інтенсивної терапії. На його базі в 1969 році було відкрито перше в Одесі відділення реанімації.

У 1973 році Анатолій Степанович захистив кандидатську дисертацію «Роль гемодіалізу в інтенсивній терапії гострої ниркової недостатності». З 1978 року в своїй практиці він став регулярно застосовувати сорбційні методи детоксикації. Використовуючи співпрацю з Білгород-Дністровським заводом медичних виробів з полімерних матеріалів, з ініціативи Анатолія Степановича був скликаний творчий колектив, який у тандемі з вченими Москви, Києва і Санкт-Петербурга розробив і створив зразки, а також впровадив нові екстракорпоральні методи детоксикації.

З 1973 року Анатолій Степанович перейшов на кафедру анестезіології та реаніматології Одеського медичного інституту, де працював асистентом, потім доцентом, а з 1982 по 1995 рік завідував кафедрою. У 1987 році він захистив докторську дисертацію за темою «Екстракорпоральна детоксикація при критичних станах» і отримав звання професора. Основні наукові напрями його робіт — анестезія, реанімація та інтенсивна терапія при ендотоксикозі, черепно-мозковій травмі, невідкладна допомога в практиці морської медицини і медицини катастроф. Він автор понад 400 наукових публікацій, у тому числі «Довідника судового лікаря» (1979, 1992), монографій «Гіпербароокситерапія» (1999), «Медицина транспортних катастроф» (2000), «Анестезіологічне забезпечення ендоскопічних втручань» (2004) і «Інтенсивна терапія в дерматовенерології» (2006), навчальних посібників «Інтенсивна терапія невідкладних станів» (2000, 2006), «Intensive care in emergency» (2005), співавтор «Атласу тварин світового океану, небезпечних для людини» (1998), підручників «Інтенсивна медицина» (2003) і «Intensive care medicine» (2006) і, нарешті, фундаментального навчального посібника «Анестезіологія, інтенсивна терапія та невідкладні стани», до роботи над яким долучилися майже всі співробітники кафедри. Крім того, Анатолій Степанович — відомий дослідник. Він автор 6 патентів і авторських свідоцтв, близько 70 раціоналізаторських пропозицій, а також багатьох методичних рекомендацій та інформаційних листів.

Професор А. С. Владика брав участь в організації IV (останнього) Всесоюзного з'їзду анестезіологів і реаніматологів (1989) і III Національного конгресу анестезіологів України (2000), проведених в Одесі. Нагороджений срібною медаллю ВДНГ СРСР, почесним знаком «Винахідник СРСР», почесною грамотою МОЗ України. У 2000 році йому було присвоєно почесне звання «Заслужений лікар України». З 1982 по 2002 рік він був головним анестезіологом управління охорони здоров'я Одеської обласної державної адміністрації. З 1982 по 2012 рік Анатолій Степанович був головою асоціації анестезіологів Одеської області та членом правління Асоціації анестезіологів України, членом Проблемної комісії «Анестезіологія та інтенсивна терапія» МОЗ і АМН України. Професор А. С. Владика — член редакційної ради збірника наукових праць «Сучасні проблеми дерматовенерології, косметології та управління охорони здоров'я» (Харків) і журналу, який видається в нашому університеті «Clinical Anesthesiology & Intensive Care».

У 1992–1999 роках професор А. С. Владика був членом спеціалізованої ради із захисту кандидатських і докторських дисертацій за спеціальністю «Морська, авіаційна і космічна медицина» НДІ морського транспорту (Одеса).

Ректор ОНМедУ, академік НАМН України Валерій Миколайович Запорожан на засіданні вченої ради, яке традиційно відбулося 1 вересня 2017 р., подякував Анатолію Степановичу за довгі роки (більше 50 років) самовідданої роботи в практичній і науковій сферах у стінах нашої “alma mater”.

Ми, Ваші колеги, від усього нашого колективу кафедри анестезіології та інтенсивної терапії з післядипломною освітою ОНМедУ від щирого серця вітаємо Вас, дорогий Анатолію Степановичу, з чудовим ювілеєм! Бажаємо Вам творчих успіхів і натхнення! Нехай час летить повз, і Вас це не турбує! Будьте молоді душею і думками! Дякуємо, що Ви з нами!

**Колектив кафедри анестезіології  
та 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 загальнозживаними.

12. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

13. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

14. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

15. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 15 джерел, в оглядах — до 30. На кожен роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

16. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижченаведеними схемами.

**Для статей:**

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

**Для матеріалів конференцій:**

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

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

**Для монографій та інших книжок:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

21. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

22. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

23. Коректури авторам не висилаються, проте якщо це не порушує графіка виходу журналу, можливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

24. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

25. Статті для публікації направляти за адресою: Щербакову С. С., вул. Софіївська, 9, кв. 3, м. Одеса, 65082.

26. Контактний телефон 0972534256.

27. E-mail: aicjournal@gmail.com

28. Сайт aicjournal.com.ua

**Редакційна колегія**

## **THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “CLINICAL ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE” JOURNAL**

1. “Clinical Anesthesiology and Intensive Care” Journal publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 10 pages, reviews — up to 15 pages, original and other types of articles — up to 10 pages, short reports — up to 2–3 pages are submitted.

3. Articles which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

- 1) Original research
- 2) Actual problems of anesthesiology and intensive care
- 3) Cases from practice
- 4) Experimental anesthesiology
- 5) Reviews
- 6) Materials of congresses
- 7) Problems of medical education, training and retraining
- 8) Anniversaries

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “Clinical anesthesiology and intensive care” journal, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publica-

tion of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal's site and in other sources.

6. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Times New Roman (Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.

7. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

8. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- h) formulation of the aim of the article (raising a task);
- i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;
- j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- k) references;
- l) two abstracts — in Russian up to 600–800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1200–1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

9. The abstract in English (all abstracts) should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

10. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

11. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

12. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

13. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 15 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

14. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU GOST 7.1:2006. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

**For articles:**

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5 (129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

**For materials of conferences:**

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

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

**For monographs and other books:**

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

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with translation into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

**Please, note:** in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to (DSTU GOST of 7.1:2006 does not provide it). Also one should not use the signs of division: // and —, which are provided by DSTU GOST of 7.1:2006. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

15. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582–97 and GOST 7.12–93.

For those who have no access to the complete DSTU text, there are examples of bibliographic records registration on the site of the Odessa Medical University. Access by link: <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

16. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

17. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format). Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF for-

mats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

18. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

19. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

20. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

In order to increase responsibility of a reviewer for the recommended work, under the article one writes his scientific degree, scientific rank, initials and last name, excluding the articles, presented by members of NAS and governmental academies of Ukraine.

21. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only type-setting and factual mistakes can be corrected.

22. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

23. The articles for the publication are sent to the address: Shcherbakov S. S. Sofievskaya street 9, 3, Odessa, 65082.

24. Contact number: 0972534256

25. E-mail: [aicjournal@gmail.com](mailto:aicjournal@gmail.com)

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

**Editorial Board**



## 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** D. S. Sazhyn

## Editorial Board

V. Ye. Vansovych, R. S. Vastyanov, A. S. Vladyka, L. S. Godlevskiy, V. V. Grubnyk, B. S. Zaporozhchenko, Yu. I. Karpenko, F. I. Kostev, D. S. Sazhyn (*Executive Secretary*), Ch. M. Samama (Paris, France), A. S. Son, V. V. Suslov (Kyiv, Ukraine), Yu. V. Sukhin, O. O. Tarabrin (*Vice-Editor-in-Chief*), R. O. Tkachenko (Kyiv, Ukraine), O. A. Shandra

## Editorial Council

Ch. Werner – University Clinic (Mainz, Germany), A. Zlotnik – Soroka Medical Center and Ben Gurion University of the Negev (Beer-Sheva, Israel), Yu. Yu. Kobelyatsky – Dnipropetrovsk State Medical Academy (Dnipro, Ukraine), K. M. Lebedinskiy – Ilya I. Mechnikov North-Western State Medical University (St. Petersburg, Russia), H. V. Llau – Catholic University of Valencia “San Vicent Martyr” (Valencia, Spain), J. Nadstawek – University Clinic of Bonn (Bonn, Germany), P. Pelosi – University of Insubria (Varese, Italy), Ya. M. Pidhirnyy – D. Halytskyy Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine), I. I. Tyutrin – Siberian State Medical University (Tomsk, Russia), V. I. Cherniy – Donetsk National Medical University (Kyiv, Ukraine), Ye. Chumachenko – Hospital Center “Euro-Seine” (Paris, France), S. Shandru – Nikolae Testimițanu State University of Medicine and Pharmacy (Chisinau, Moldova)

