

ISSN 2411-9164

КЛІНІЧНА
АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ
та **ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ**
НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

SCIENTIFIC JOURNAL

**Clinical Anesthesiology
& Intensive Care**

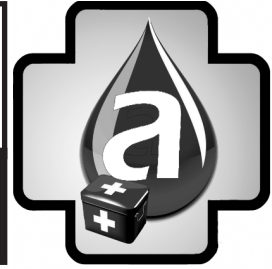


№ 1 (7)
2016



Засновано у 2012 році

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



Засновники

Одеський національний медичний університет

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

Головний редактор академік НАМН України В. М. Запорожан

Заступник головного редактора О. О. Тарабрін

Відповідальний секретар С. С. Щербаков

Редакційна колегія

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

Редакційна рада

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



Зміст Contents

Оригінальні дослідження Original Researches

- Efficacy and Safety of Three Alveolar Recruitment Manoeuvres After Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting
E. V. Fot, V. V. Kuzkov, K. M. Gaidukov, L. J. Bjertnæs, M. Y. Kirov
Эффективность и безопасность различных вариантов маневра рекрутмента альвеол после аортокоронарного шунтирования на работающем сердце
Е. В. Фот, В. В. Кузьков, К. М. Гайдук, Л. Я. Бьертнес, М. Ю. Киров 4
- Сучасні підходи до корекції гемостазу при оперативних втручаннях із приводу раку шийки матки
О. О. Тарабрін, В. Г. Дубініна, О. В. Лук'ячук, Д. Г. Гавриченко, Г. І. Мазуренко, В. А. Бедрега
Current Approaches to Correcting Hemostasis in Uterine Cancer Surgery
O. O. Tarabrin, V. G. Dubinina, O. V. Lukianchuk, D. G. Gavrychenko, G. I. Mazurenko, V. A. Bedrega 17
- Гостре ушкодження нирок при сепсисі у дітей. Вазоактивні медіатори, нирковий кровотік і нові можливості прогнозування розвитку
М. А. Георгіянти, В. А. Корсунов, К. Є. Столяров
Acute Kidney Injury in Pediatric Sepsis. Vasoactive Mediators, Renal Hemodynamic and Nowel Ability of Prognosis
M. A. Georgiyants, V. A. Korsunov, K. Ye. Stolyarov 24
- Вплив епідуральної анестезії на стан системи регуляції агрегатного стану крові у хворих на гострий деструктивний панкреатит
С. С. Щербак, К. П. Кіричнікова, В. О. Іванова, К. С. Кушнір, Г. О. Данілова
Effect of Epidural Analgesia on the Hemocoagulation System State in Patients with Acute Destructive Pancreatitis
S. S. Shcherbakov, K. P. Kirpichnikova, V. O. Ivanova, K. S. Kushnir, G. O. Danilova 32



Состояние гемостатического потенциала у больных с циррозом печени <i>В. В. Удут, И. И. Тютрин, А. А. Мальцева, В. Ф. Клименкова, М. А. Соловьев, Г. Э. Черногорюк, М. Н. Шписман</i> Hemostatic Potential in Patients with Liver Cirrhosis <i>V. V. Udut, I. I. Tyutrin, A. A. Maltseva, V. F. Klimenkova, M. A. Soloviov, G. E. Chernogoriuk, M. N. Shpisman</i>	40
Особливості екстубації трахеї у жінок після кесаревого розтину <i>В. А. Циома</i> Features of Tracheal Extubation in Women after Cesarean Section <i>V. A. Tsioma</i>	47
Провідникова анестезія нижньощелепного нерва в забезпеченні умов для оптимальної ларингоскопії та екстубації трахеї у хворих із флегмоною шиї <i>В. Ю. Артеменко, О. О. Буднюк</i> Anesthesia of Mandibular Nerve in Providing Conditions for Optimal Laryngoscopy and Extubation of Trachea in Patients with Neck Phlegmon <i>V. Yu. Artemenko, O. O. Budnyuk</i>	51
Обґрунтування вибору аналгезії з метою профілактики гіпералгезії в післяопераційному періоді у дітей за даними морфологічного дослідження шкіри в ділянці післяопераційної рани <i>Д. В. Дмитрієв</i> Grounds for Analgesia to Prevent Postoperative Hyperalgesia in Children According to the Morphological Study of Skin in the Wound <i>D. V. Dmytriyeu</i>	57
Вплив анестезії з використанням кетаміну, пропофолу та севофлурану на когнітивні функції дітей <i>Н. М. Межирова, А. В. Коваль, В. В. Данилова, А. В. Борисов</i> Influence of Anesthesia with Ketamine, Propofol and Sevofluraine on Cognitive Function in Children <i>N. M. Mezhirova, A. V. Koval, V. V. Danilova, A. V. Borisov</i>	64

Клінічний випадок Case Reports

Malignant Hyperthermia: History or Reality <i>S. Doetsch, I. Tzanova</i> Злокачественная гипертермия: миф или реальность <i>С. Дётч, И. Тцанова</i>	70
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Проблеми анестезіології та інтенсивної терапії Problems of Anesthesiology and Intensive Care

Analysis of the Effectiveness of an Obstetric Intensive Care Center for Critically Ill Patients With Mods <i>L. E. Shukevich, D. L. Shukevich, G. P. Plotnikov, D. K. Peredelkin, E. V. Grigoriev</i> Анализ эффективности работы центра интенсивной терапии акушерской полиорганной недостаточности <i>Л. Е. Шукевич, Д. Л. Шукевич, Г. П. Плотников, Д. К. Перedelкин, Е. В. Григорьев</i>	77
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Огляди Reviews

Experience of Using Benzodiazepines in Predicting Outcomes and Targeted Treatment of Patients in Vegetative State. Treatment of Patients in Vegetative State and Minimal Consciousness State with Zolpidem (Review) <i>E. A. Kondratyeva</i> Опыт применения бензодиазепинов с целью прогнозирования исхода и лечения пациентов в вегетативном состоянии. Лечение пациентов в вегетативном состоянии и состоянии минимального сознания золпидемом (обзор литературы) <i>Е. А. Кондратьева</i>	85
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Peripheral Nerve Blocks for Knee-Surgery <i>B. Tuiyakov, D. Onichimowski, E. Majzner-Zawadzka</i> Периферические нервные блокады при хирургии коленного сустава <i>Б. Туяков, Д. Оничимовски, Е. Майцнер-Завадска</i>	101
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

**Ювілеї
Anniversaries**

Вітаємо з ювілеєм! До 85-річчя з дня народження В. В. Суслова <i>О. О. Тарабрін</i> Happy birthday! To 85-anniversary of V. V. Suslov <i>О. О. Tarabrin</i>	112
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

**Авторам
To authors**

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

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

*Друкується за рішенням Вченої ради
Одеського національного медичного університету.
Протокол № 7 від 24.02.2016 р.*

Klinična anesteziologija ta intensivna terapija. Clinical Anes-
thesiology and Intensive Care [Text] : science journal / founders the
Odessa National Medical University, Public Organization “The
Odessa Scientific and Practical Society of Hemostasiology, Anesthe-
siology and Intensive Care”. – 2012; Odessa : ONMedU, 2016.
2016 N 1 (7). – 200 copies.
ISSN 2411-9164

Журнал «Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. Clinical Anesthesiology and Intensive Care» № 1 (7) 2016 р. ISSN 2411-9164. Передплатний індекс 86806.	
<p><i>Адреса редакції</i> 65082, Україна, Одеса, Валіховський пров., 2</p> <p><i>Телефон</i> (097) 253-42-56</p> <p><i>E-mail</i> aicjournal@gmail.com</p> <p><i>Web-caim</i> aicjournal.com.ua</p>	<p><i>Редактор випуску</i> В. М. Попов</p> <p><i>Літературні редактори і коректори</i> А. А. Гречанова, І. К. Каневський, Р. В. Мерешко, О. В. Сидоренко, О. В. Титова, К. М. Цвігун</p> <p><i>Художній редактор</i> А. В. Попов</p> <p><i>Комп'ютерний дизайн, оригінал-макет</i> В. М. Попов, А. В. Попов</p> <p><i>Поліграфічні роботи</i> М. Р. Мерешко, Л. В. Титова</p>
<p>Журнал зареєстровано Державною реєстраційною службою України. Свідоцтво про реєстрацію КВ № 19036-7916Р. Підписано до друку 31.05.2016. Формат 70x100/16. Папір офсетний. Обл.-вид. арк. 13,0. Тираж 200. Зам. 1883. Видано і надруковано Одеським національним медичним університетом. 65082, Одеса, Валіховський пров., 2. Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001</p>	

UDC 616.132.2-089.843-06-085.816

E. V. Fot¹, V. V. Kuzkov¹, K. M. Gaidukov¹, L. J. Bjertnæs², M. Y. Kirov^{1, 2}

**EFFICACY AND SAFETY OF THREE ALVEOLAR
RECRUITMENT MANOEUVRES AFTER OFF-PUMP
CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING**

¹ Northern State Medical University. Arkhangelsk, Russian Federation,

² University of Tromsø, Tromsø, Norway

УДК 616.132.2-089.843-06-085.816

Е. В. Фот, В. В. Кузьков, К. М. Гайдуков, Л. Я. Бьертнес, М. Ю. Киров
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ
МАНЕВРА РЕКРУТМЕНТА АЛЬВЕОЛ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО
ШУНТИРОВАНИЯ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ

Актуальность. Необходимость проведения маневра рекрутмента альвеол (МРА) после кардиохирургических вмешательств требует дальнейшего изучения.

Целью нашего исследования является оценка эффективности и безопасности различных вариантов МРА после аортокоронарного шунтирования (АКШ) на работающем сердце.

Материалы и методы. В ходе исследования 80 взрослых пациентов, перенесших АКШ на работающем сердце, были рандомизированы в одну из четырех групп: группу СРАР-40, где МРА осуществлялся за счет подъема положительного давления в конце выдоха до 40 см вод. ст. в течение 40 с; группу Peak-40, в которой рекрутмент выполнялся за счет повышения пикового давления в дыхательных путях до 40 см вод. ст. на период 40 с; группу РЕЕР-15, где МРА осуществлялся за счет подъема положительного давления в конце выдоха до 15 см вод. ст. на период 5 мин; и контрольную группу, где МРА не выполнялся. Всем пациентам осуществлялся мониторинг показателей гемодинамики и газообмена при поступлении в реанимацию, во время выполнения маневра, а также через 10 мин после его окончания и через 1, 6, 12 ч после экстубации трахеи.

Результаты. Артериальная оксигенация и динамический комплайнс легких улучшились во всех группах, получивших МРА ($p < 0,017$). Проведение маневра в группе СРАР-40 сопровождалось достоверным снижением среднего артериального давления ($p = 0,01$). Длительность послеоперационной искусственной вентиляции легких была достоверно короче в группе РЕЕР-15 по сравнению с контрольной группой ($p = 0,012$).

Выводы. Проведение МРА в раннем послеоперационном периоде после АКШ на работающем сердце в группах Peak-40 и РЕЕР-15 сопровождалось улучшением оксигенации, не оказывая при этом отрицательного влияния на показатели гемодинамики. Подъем положительного давления в конце выдоха до 15 см вод. ст. на период 5 мин способствовал сокращению продолжительности послеоперационной респираторной поддержки.

Ключевые слова: маневр рекрутмента альвеол, искусственная вентиляция легких, аортокоронарное шунтирование.

UDC 616.132.2-089.843-06-085.816

E. V. Fot, V. V. Kuzkov, K. M. Gaidukov, L. J. Bjertnæs, M. Yu. Kirov

EFFICACY AND SAFETY OF THREE ALVEOLAR RECRUITMENT MANOEUVRES AFTER OFF-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Background. The significance of alveolar recruitment manoeuvre (RM) after coronary artery surgery is still unsettled.

Objective. The aim of this study was to compare three methods of RM after off-pump coronary artery bypass grafting (OPCAB).

Materials and methods. 80 adult patients undergoing OPCAB were enrolled into a prospective randomized trial. Six patients were excluded from the analysis due to deviation from the study protocol. Four groups: CPAP-40 group was exposed to RM by changing the ventilator mode to continuous positive airway pressure of 40 cm H₂O for 40 sec (n=19); in a Peak-40 group (n=20), RM was achieved by inflating the lungs at constant flow until a peak inspiratory pressure of 40 cm H₂O was reached and held for 40 sec; the PEEP-15 (n=19) group received RM by raising the positive end-expiratory pressure to 15 cm H₂O for 5 min; the control group (n=16) received no RM. PEEP level was defined as 5 cm H₂O in all groups. The primary end-point of the study was the decrease in duration of postoperative respiratory support. Blood gases, respiratory and haemodynamic parameters were registered before RM, 10 min after RM, after a spontaneous breathing trial, at 1, 6, and 12 hrs after tracheal extubation.

Results. Arterial oxygenation and dynamic compliance increased in all groups receiving RM (P<0.017). In the CPAP-40 group, mean arterial pressure decreased significantly during RM (P=0.01). In the PEEP-15 group, the duration of respiratory support was shortened by 1 hr as compared with the control group (P=0.012).

Conclusion. Alveolar RM Peak-40 and PEEP-15 after OPCAB improved the oxygenation without negative influence on the haemodynamics, whereas CPAP-40 was accompanied by arterial hypotension. Application of a PEEP of 15 cm H₂O for five minutes reduced the time to tracheal extubation.

Key words: alveolar recruitment, mechanical ventilation, coronary artery bypass grafting.

Introduction

The formation of atelectases is a common complication of mechanical ventilation during general anaesthesia [1–3]. Chest radiograms display crest-shaped changes of increased density in dependent lung regions within minutes after induction of anaesthesia and neuromuscular blockade. These changes are concerted by a fall in functional residual capacity and a cranial displacement of the diaphragm [2; 3]. Following cardiac surgery, collapse of pulmonary parenchyma can persist postoperatively and contribute to increased morbidity and additional health care costs [1]. Notably, the incidence of atelectases is particularly high after cardio-surgical interventions because the patients are exposed to multiple promoting factors. Attention also has been paid to the sternotomy *per se* and to lung compression by mediastinal structures. Moreover, the use of retractors during the surgery, manipulations in the pleural cavities and mechanical ventilation with high inspiratory oxygen fractions might all add to the de-aeration of lung tissue [4; 5].

Over the last years, different strategies have been used to re-expand collapsed lung areas, both intra- and postoperatively [6–8]. Several studies have shown that the application of an alveolar recruitment manoeuvre (RM) can improve respiratory function by re-opening atelectatic regions after cardiac surgery. It is widely accepted that RM reduces intrapulmonary shunt and ventilation-perfusion mismatch and subsequently improves arterial oxygenation [1; 9]. However, some effects of the RM might be deleterious since it might affect the cardiovascular system adversely; besides this it might induce barotrauma, volutrauma and biotrauma [5; 10; 11].

Currently, there is a wide variety of methods for recruitment manoeuvres in clinical practice, including different levels of continuous positive airway pressure (CPAP), positive

end-expiratory pressure (PEEP), increased tidal volume and peak or plateau pressures for different periods of time [5–8]. However, to date there is no general agreement on which mode of RM is most advantageous postoperatively for the individual patient [12]. Correspondingly, the significance of RM after coronary surgery is also still unsettled [13].

Thus, the aim of our study was to assess the efficacy and safety of three different modes of RM and to evaluate their influence on the postoperative ventilation time and early postoperative period after off-pump coronary artery bypass grafting (OPCAB).

Methods

The study design and the informed consent form were approved by the Ethical Committee of Northern State Medical University, Troitsky av. 51, 163001 Arkhangelsk, Russian Federation, on 1 February 2011 (No 2; Chairperson Professor A. Gudkov). Written informed consent was obtained from every patient.

The study was performed in a 900-bed university hospital (City Hospital №1 of Arkhangelsk, Russia). During the period from March 2011 to January 2012, 80 adult patients undergoing OPCAB were enrolled into a prospective randomized study. Exclusion criteria were age >75 years, morbid obesity with body mass index (BMI) >35 kg/m², history of acute myocardial infarction within the preceding month, pre-existing COPD at the stage of decompensation, lung surgery, pregnancy, signs of acute lung injury after the surgery and unstable haemodynamics defined as requirement for dobutamine/dopamine >10 mcg/kg/min, or epinephrine/norepinephrine >0.1 mcg/kg/min to maintain the mean arterial pressure (MAP) within 60–80 mm Hg.

All the patients received a standard anaesthesia using propofol (Diprivan, AstraZeneca, UK) 3 mg/kg/hr and fentanyl (Moscow Endocrine Factory, Russia) 2–4 mcg/kg/hr.

Mechanical ventilation in the operating room was performed by means of a semi-closed anaesthetic circuit (Fabius GS, Dräger, Germany) with FiO₂ 0.5 to obtain SpO₂ values above 95%, tidal volume (V_T) 8 mL/kg of predicted body weight (PBW), respiratory rate 12–14/min aiming at PaCO₂ of 35–45 mm Hg, PEEP was set to 5 cm H₂O and fresh gas flow of 1 L/min. Nobody received RM during the surgery.

At the end of surgery and transfer to the cardiosurgical ICU, all the patients were randomized by using the envelope method into the following groups:

1) The CPAP-40 group (n=19) where RM was achieved by changing the ventilator mode to CPAP of 40 cm H₂O for 40 sec.

2) The Peak-40 group (n=20) where RM was performed by increasing inspiratory pressure in constant flow rate to achieve peak inspiratory pressure of 40 cm H₂O during 40 sec.

3) The PEEP-15 group (n=19) where alveolar RM was achieved by raising positive end-expiratory pressure to 15 cm H₂O for 5 min.

4) The Control group (n=16) received no RM during conventional assist-control ventilation.

Six patients were excluded from the analysis: one because of protocol violation (inability to follow the protocol of ventilation for technical reasons), one due to deviation from the inclusion criteria (emphysematous changes in the lung diagnosed intraoperatively) and four due to problems with data sampling.

During RM, all groups were sedated with continuous infusion of propofol 1–2 mg/kg to suppress spontaneous breathing. All patients received epidural analgesia at the Th₂₋₄ level with a continuous infusion of ropivacaine 0.2% (Naropin, AstraZeneca, UK) at rate 3–8 ml/hr aiming at a visual analogue scale (VAS) score <30 mm at rest. All the patients received respiratory support using pressure controlled ventilation (PCV) (Avea, Viasys, USA). Inspiratory pressure was adjusted to deliver a V_T of 8 mL/kg predicted body weight, PEEP was set to 5 cm H₂O, FiO₂ to 0.5 or higher to obtain SpO₂ above 95%. Respiratory rate (RR) was adjusted to provide EtCO₂ of 30–35 mm Hg. Haemodynamic parameters were optimized according to the goal-directed therapy protocol [14].

After stabilization of haemodynamic and ventilation variables following transfer from the operation room, the RM was performed according to the group allocation, or the patients received ventilation without any RM (control group). The RM was discontinued if hypotension (MAP < 50 mm Hg) and/or bradycardia below 35/min occurred during the procedure.

Within 10 min after RM, the ventilation mode was changed, if possible, to pressure support ventilation (PSV) with inspiratory pressure increasing gradually from 6 cm H₂O to a level sufficient for obtaining a spontaneous V_T of 6 mL/kg PBW. The ventilatory parameters were assessed every 30 min and adjusted, if necessary, aiming at a stepwise decreasing pressure support of by 2–4 cm H₂O each time. In case of dyspnoea or reduction of V_T, inspiratory pressure was increased to the previous level. After decrease of pressure support to 6 cm H₂O (8 cm H₂O in case of BMI > 30 kg/m²), the spontaneous breathing trial (SBT) was started.

The SBT was considered to be passed if the patient displayed no episodes of tachypnoea (RR > 30 /min), had V_T > 6 mL/kg PBW, PaO₂/FiO₂ > 250 mm Hg, f/V_T < 105 breaths/(min·mL) and HR < 100/min during the last 30 min. After passing the SBT all the patients were immediately extubated. After the extubation, the patients received a supplementary oxygen flow of 4 L/min via a nasal catheter.

The measurements included ventilatory parameters (P_{peak} (peak inspiratory pressure), V_T, RR, dynamic compliance), blood gases (ABL800Flex, Radiometer, Denmark), EtCO₂ and SpO₂ (Capnostream-20, Oridion, Israel), and haemodynamics including HR, MAP and CVP assessed by electrocardiogram and invasive monitoring of arterial and central venous pressure, respectively. All these parameters were registered before and at 10 min after RM, after SBT, as well as at 1, 6, and 12 hrs after extubation. After tracheal extubation, all the values were measured after 3 min without supplemental oxygen (FiO₂ 0.21). EtCO₂ at 1, 6 and 12 hrs after extubation was measured using EtCO₂ breath sampling lines for non-intubated patients (Smart CapnoLine® Plus, Oridion, Israel). In addition, we recorded the perioperative fluid balance and length of postoperative ICU stay. Chest radiographs were taken on postoperative day one. Atelectases were graded as 0: no atelectasis and 1: partial or total atelectasis. The treating staff in the ICU was blinded to the patient's randomization. The primary end-point of the study assessing the efficacy of RM was the decrease in duration of postoperative respiratory support. The secondary end-point was an increment in PaO₂/FiO₂ ratio by at least 10 mm Hg at 10 min after RM.

Statistical Analysis

For data collection and analysis, we used SPSS software (version 16.0; SPSS Inc., IL, USA). All the variables were expressed as median (25th–75th interquartile interval).

Calculation of sample size was based on initial observations (5 cases in each group) and the hypothesis that RM would shorten the duration of postoperative respiratory support by 60 min compared with the control group. In order to find a statistically significant difference with α of 0.05 and β of 0.2, a sample size of 16 patients in each group proved to be sufficient.

The groups were compared using Kruskal–Wallis and *post hoc* Mann–Whitney tests with Bonferroni correction. The intragroup comparisons with baseline (before RM) were performed by Friedman and *post hoc* Wilcoxon tests with Bonferroni correction. Discrete data were compared using Fisher's exact test and expressed as patient number. For *post hoc* intragroup comparisons, *p* value < 0.01 was considered as statistically significant. In case of *post hoc* intergroup comparisons, *p* < 0.017 was regarded as statistically significant.

Results

We found no statistically significant intergroup differences with regard to sex, age, BMI, PBW, ejection fraction determined by echocardiographic, EuroSCORE assessment, duration of surgery and postoperative fluid balance (Table 1).

Key Clinical Characteristics of the Patients

Parameter	Groups			
	CPAP-40 (n=19)	PEEP-15 (n=19)	Peak-40 (n=20)	Control (n=16)
Gender, (male / female)	16/3	11/8	16/4	11/5
Age, yrs	57 (54–65)	60 (58–62)	62 (55–65)	61 (54–70)
Body mass index, kg /m ²	27 (24–31)	25 (23–31)	26 (24–28)	25 (24–29)
Predicted body weight, kg	69 (62–72)	62 (47–68)	66 (56–71)	66 (55–72)
Ejection fraction, %	59 (53–61)	61 (59–66)	59 (57–62)	60 (54–66)
EuroSCORE, points	2 (1–4)	3 (3–5)	2 (2–4)	3 (1–5)
Duration of surgery, min	185 (155–205)	185 (175–195)	178 (155–194)	188 (168–205)
Postoperative fluid balance, mL	1550 (1350–1900)	1725 (1400–2000)	1475 (1237–1725)	1425 (1175–1912)
Postoperative time to tracheal extubation, min	150 (107–190)	115 (83–148)*	120 (115–180)	175 (115–180)
Intensive care unit time, hrs	45 (24–63)	44 (24–50)	46 (24–48)	46 (24–48)
Atelectases	2	3	3	4

Note. * — $p < 0.017$ between groups compared with the control, data represented as median (25th–75th interquartile interval) or number.

During the RM peak inspiratory pressure in groups CPAP-40 and Peak-40 was 40 cm H₂O; in PEEP-15 group it was 29 (28–31) cm H₂O.

The Efficacy of the Recruitment Manoeuvres

After RM, we observed an increase in PaO₂/FiO₂ in comparison with intragroup baseline by 17, 18 and 16% in the PEEP-15, Peak-40 and CPAP-40 groups, respectively, ($P < 0.01$; Table 2). The difference between PaO₂/FiO₂ before and 10 min after RM (delta PaO₂/FiO₂) in the PEEP-15 and the Peak-40 groups was significantly higher as compared to delta PaO₂/FiO₂ in the Control group ($P < 0.017$, Fig. 1). The increment in PaO₂/FiO₂ following RM persisted during the post-extubation period. In the Control group, we observed a transient increase in PaO₂/FiO₂ at 1 and 6 hrs after tracheal extubation ($P < 0.013$). In parallel with the increase in arterial oxygenation, dynamic respiratory compliance increased significantly in all the three groups of RM ($P < 0.03$). EtCO₂ and PaCO₂ registered 5 and 10 min after the RM did not differ significantly between or within the groups. However, in the RM groups, EtCO₂ increased after tracheal extubation compared with baseline ($P < 0.01$) and with the Control group ($P < 0.017$). Respiratory rate rose in all the groups after the discontinuation of mechanical ventilation (see Table 2).

Safety of Recruitment Manoeuvres

In the CPAP-40 group, 30 sec after the start of RM, MAP decreased by 33% compared with baseline ($P = 0.001$) and by 36% compared with the Control group ($P = 0.0001$; Fig. 2). Severe hypotension (MAP below 50 mm Hg) developed in one patient of the PEEP-15 group and in two patients of the CPAP-40 group. The data obtained from these patients during the post-extubation period were excluded from further analysis.

Table 2

Changes of the studied parameters during the recruitment manoeuvres and after extubation

Parameter	Group	Stage						
		Before RM	10 min after RM	After SBT	1 hrs after extubation	6 hrs after extubation	12 hrs after extubation	
PaO ₂ /FiO ₂ , mm Hg	CPAP-40	240 (195-301)	285 (238-348)*	300 (246-384)*	318 (292-360)*	358 (299-430)*	328 (290-383)*	
	PEEP-15	292 (199-370)	352 (220-394)*	322 (210-372)*	312 (292-386)*	322 (302-392)*	343 (306-391)*	
	Peak-40	257 (210-350)	311 (260-433)*	298 (236-336)*	352 (279-385)*	357 (290-411)*	314 (270-413)*	
	Control	254 (208-354)	260 (224-370)	228 (226-334)	348 (303-384)*	330 (308-464)*	301 (291-356)	
Compliance, mL/cm H ₂ O	CPAP-40	34 (30-41)	39 (34-51)*	—	—	—	—	
	PEEP-15	34 (29-45)	36 (34-46)*	—	—	—	—	
	Peak-40	39 (34-45)	44 (36-53)*	—	—	—	—	
	Control	35 (31-41)	36 (32-46)	—	—	—	—	
EtCO ₂ , mm Hg	CPAP-40	32 (29-36)	32 (29-35)	39 (35-41)*	36 (35-38)*	36 (35-39)**	35 (32-41)**	
	PEEP-15	31 (28-37)	33 (29-36)	38 (35-40)*	38 (34-41)*	35 (31-38)	35 (30-39)**	
	Peak-40	32 (28-35)	33 (29-35)	38 (35-43)*	38 (31-41)*	35 (34-38)*, **	33 (31-35)	
	Control	31 (28-33)	32 (28-32)	38 (35-39)*	35 (33-38)	33 (28-36)	31 (24-32)	
PaCO ₂ , mm Hg	CPAP-40	37 (34-41)	37 (35-43)	38,7 (36,7-42,1)	36 (34-40)	36 (33-39)	37 (33-41)	
	PEEP-15	39 (36-41)	39 (36-41)	39,3 (38,3-42,8)	39 (38-42)	37 (35-39)	37 (35-38)	
	Peak-40	38 (36-41)	37 (34-43)	39,9 (37,9-42)	39 (36-42)	37 (35-39)	35 (32-38)	
	Control	38 (34-41)	39 (35-41)	40 (37-43)	38 (37-41)	37 (34-38)	36 (34-40)	
Respiratory rate/min	CPAP-40	14 (12-15)	14 (12-15)	19 (14-22)*	23 (17-24)*	20 (18-21)*	23 (19-24)*	
	PEEP-15	14 (12-14)	13 (11-14)	18 (16-21)*	20 (15-22)*	20 (16-24)*	20 (16-23)*	
	Peak-40	12 (12-14)	12 (12-14)	18 (16-22)*	18 (15-23)*	19 (17-21)*	20 (18-22)*	
	Control	12 (12-14)	12 (12-14)	20 (17-25)*	20 (18-24)*	21 (19-25)*	21 (18-24)*	
Heart rate/min	CPAP-40	68 (52-78)	66 (51-82)	89 (78-98)*	95 (72-100)*	83 (74-90)*	78 (75-86)*	
	PEEP-15	65 (55-73)	66 (56-72)	77 (70-96)*	89 (81-97)*	84 (73-90)*	81 (69-83)*	
	Peak-40	67 (57-72)	69 (54-76)	86 (78-90)*	86 (77-94)*	82 (78-88)*	78 (71-89)*	
	Control	61 (54-77)	67 (54-76)	77 (67-92)*	83 (71-97)*	78 (61-91)*	76 (66-88)*	

Note. Data represented as median (25th–75th interquartile interval) * — p<0.01 within group compared with baseline (before recruitment manoeuvre), p<0.03 within group compared with baseline (before recruitment manoeuvre) in case of compliance measurements, ** — p<0.017 as compared with the control group. EtCO₂ — end-tidal CO₂, SBT — spontaneous breathing trial

Delta PaO₂/FiO₂, mm Hg

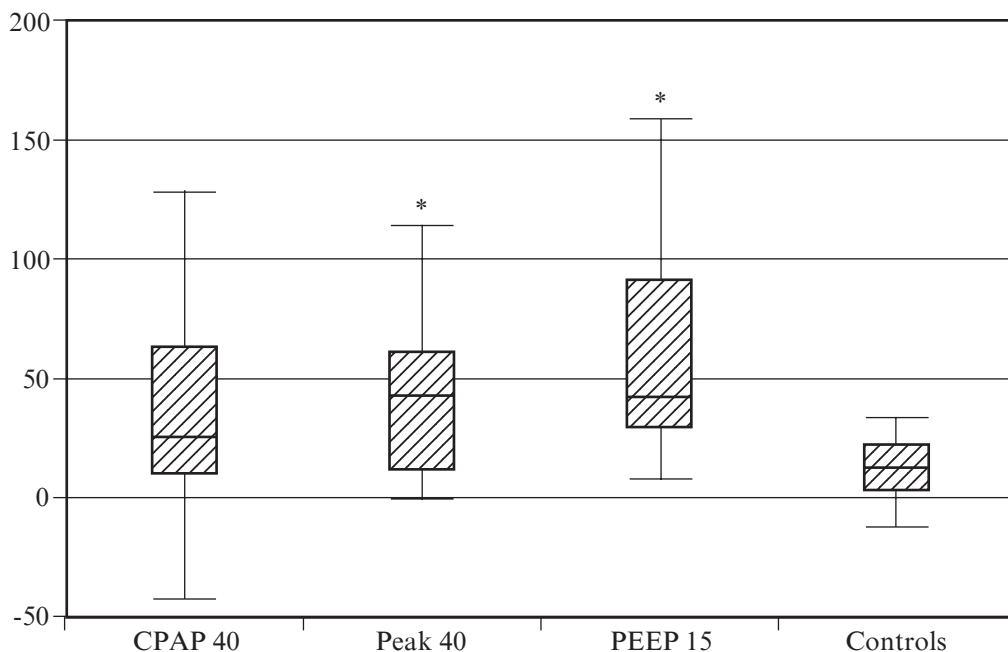


Fig. 1. Delta PaO₂/FiO₂ ratio by 10 minutes after the recruitment manoeuvre in comparison with the control group: * — p<0.017 compared with the Control group. Data represented as median, 25th–75th interquartile interval

Mean arterial pressure, mm Hg

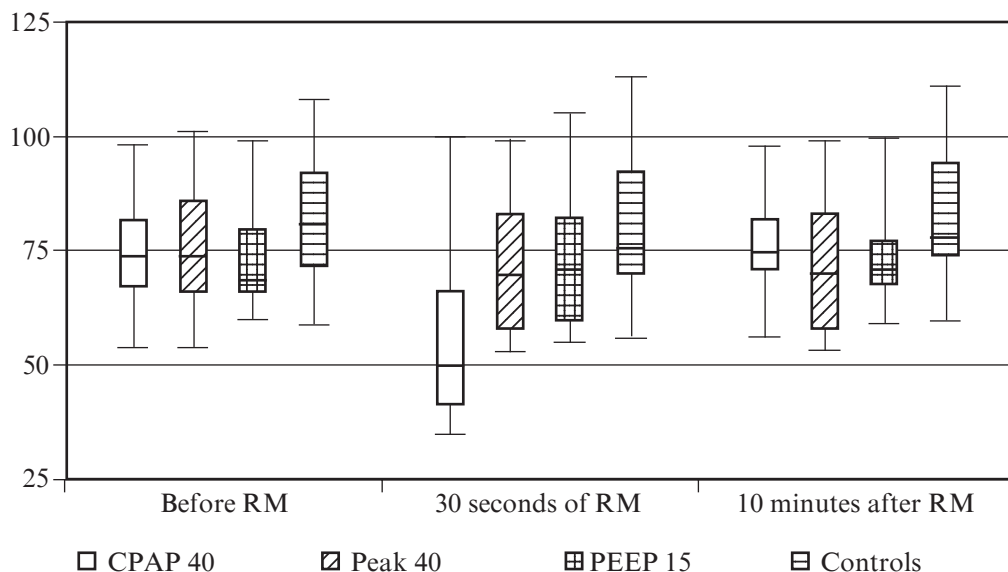


Fig. 2. Changes in mean arterial pressure during and after recruitment manoeuvres: * — p<0.017 compared with the Control group. Data represented as median, 25th–75th interquartile interval

In these patients, RM was cancelled prematurely. After RM, MAP returned to the baseline values. There were no significant intergroup differences in HR postoperatively (see Table 2).

Recruitment Manoeuvres and the Postoperative Period

All the patients passed the SBT-test successfully. As shown in Table 1, we observed a decrease by 1 hr in the length of postoperative mechanical ventilation in the PEEP-15 group compared with the control group ($P=0.012$). The duration of ICU stay ($P>0.017$) and the incidence of atelectases ($P>0.017$) did not differ significantly between the groups. All the patients survived beyond Day 28 after the surgery.

Discussion

In the present study, all the three different recruitment manoeuvres resulted in increased dynamic respiratory compliance and improved oxygenation compared with the baseline values. These findings are consistent with those reported by other authors [5; 7; 15]. Thus, Claxton et al. [15] studied recruitment manoeuvres with PEEP increments to 15 cm H₂O after cardiac surgery and found a significant increase in the PaO₂/FiO₂ ratio in the recruitment group at 30 min and one hour after the manoeuvre as compared with groups of zero PEEP and 5 cmH₂O PEEP. In 40 hypoxemic cardiothoracic patients, the investigators also [5] noticed significant improvement in arterial oxygenation during the postoperative period after recruitment manoeuvres (CPAP of 20, 30 and 40 cmH₂O for 30 sec). Tusman and co-workers also demonstrated improvement of arterial oxygenation 40 min after RM, which included repeated increments in inspiratory pressure to 40 cm H₂O over 10 breathing cycles [7]. However, neither the latter studies nor our own investigation aimed at a detection of differences between the recruitment groups; a comparison was made only with the group in which RM was not performed.

One of the major reasons for hypoxemia after OPCAB is the formation of atelectasis [1–3]. On the other hand, in ARDS, reduced generation of surfactant, lung consolidation, lung oedema and impairment of hypoxic pulmonary vasoconstriction, all contribute to derangement of oxygenation [16]. However, to counteract hypoxemia after cardiac surgery, as opposed to ARDS, requires a less vigorous RM to open up collapsed airways. Thus, in adults with healthy lungs, inflations of up to 40 cm H₂O for 7–8 sec may expand the collapsed lung tissue [17]. In contrast, a sustained inflation of up to 45 cm H₂O for 20 sec might be required to improve oxygenation in patients with ARDS [18]. Furthermore, to maintain the beneficial effects of RM, it should be combined with an adequate PEEP level as a part of the open lung concept. Therefore, in coronary surgery patients we used different strategies of RM, including CPAP-40 and Peak-40 that are widely used in ARDS, and a more “gentle” approach including PEEP-15. It has been shown that the open lung concept results in significantly improved lung aeration and oxygenation, both in ARDS and during the perioperative period [1, 19–23]. Meanwhile, it was also shown in a number of studies that the PEEP level of 5 cm H₂O after the manoeuvre is also followed by the oxygenation improvement [24, 25]. In addition, in our study the effect of RM was also stimulated by rapid restoration of spontaneous breathing activity of the patients. However, the effects of RM are not always reproducible in different settings and depend on a number of perioperative factors, including pneumoperitoneum in laparoscopic surgery, increased intraabdominal pressure after laparotomy, or heart failure in cardiac patients [1; 10; 22; 23].

According to recent investigations, the effect of RM persists from 10 min to several hours [15]. In our study, we assessed the initial effect of RM on dynamic compliance and oxygenation within the first 10 min, because the patients restored their spontaneous respiratory activity within 30–60 min followed by tracheal extubation within one-two hours after RM. The improved arterial oxygenation observed after RM and during the post-extubation period was accompanied by an increase in EtCO₂ after tracheal extubation.

This may be explained by a reduction of venous admixture and physiological dead space due to restoration of spontaneous breathing, which is consistent with the findings of previous investigators [27–29]. It is well known that a spontaneous breathing pattern favours alveolar recruitment and is associated with increased oxygenation and improved ventilation in dependent lung areas [26; 27]. During spontaneous breathing, the dorsal muscular part of the diaphragm moves more vigorously compared with the tendon plate and promotes the aeration of the dependent lung regions, thereby counteracting the formation of atelectases [27]. Therefore, it is important to preserve spontaneous breathing during postoperative ventilation both after cardiac and non-cardiac interventions.

In our study, RM applying a CPAP of 40 cm H₂O was complicated by arterial hypotension. Consistently, hemodynamic collapse has been described as the most common adverse effect of RM [30]. We interpret the hemodynamic instability during RM as a result of increased intrapleural pressure and reduced venous return and preload [29]. In parallel, increased alveolar pressure can compress the pulmonary vasculature increasing the pulmonary vascular resistance and, consequently, reduce the right ventricle afterload [31–33]. The decrease in cardiac output and the arterial hypotension after RM may compromise coronary and cerebral blood flow postoperatively in the OPCAB patients. Therefore, the benefits for the respiratory system of postoperative RM should be weighed against the risk of compromising the haemodynamics during the procedure.

In addition, it is important to decide, which type of RM is optimal for the different clinical situations. Despite an ability to open up the lungs, a CPAP of 40 cm H₂O is associated with hemodynamic instability in both ARDS [34] and postoperative patients [35]. In addition to arterial hypotension, investigators recently showed a significant decrease in cardiac index during recruitment with CPAP of 40 H₂O in ARDS patients [36]. By contrast, van den Berg et al. demonstrated that increasing PEEP up to 20 cm H₂O during the postoperative period was associated with minimal deterioration of MAP and cardiac output [31]. Thus, as this study is concerned, we decided to evaluate the mode of RM by increasing PEEP up to 15 cm H₂O, which was not accompanied by significant changes in haemodynamics.

The RM using PEEP-15 for 5 min represents a “gentle” but prolonged type of alveolar recruitment that might impair the pattern of spontaneous breathing to a less extent compared with the CPAP-40 and Peak-40 variants. This effect may explain the shorter time in this group until the restoration of spontaneous ventilation and discontinuation of respiratory support. Our results are consistent with the findings of investigators who observed that an increase in PEEP up to 30 cm H₂O to recruit the lungs was associated with shortened duration of postoperative respiratory support in cardiosurgical patients [25]. However, a PEEP of 30 cm H₂O can be associated with derangement of haemodynamics, whereas RM employing a PEEP of 15 cm H₂O, as used in our study, provides stable cardiovascular parameters.

Limitations of the study

We were unable to demonstrate an effect of RM on the length of the ICU or the hospital stay, but our investigation was not powered for that purpose. Moreover, the duration of the ICU or the hospital stay depends on a variety of confounding factors that are difficult to take into account. Another limitation of our study was the impossibility to make quantitative assessments of atelectatic areas. However, other authors evaluating the effects of RM after CABG using a semi-quantitative assessment, have shown a decreased atelectasis score [15].

Conclusions

After off-pump coronary surgery, alveolar recruitment manoeuvres improved arterial oxygenation and dynamic compliance. The method using a 40 sec period of CPAP of 40 cm H₂O was accompanied by arterial hypotension whereas a PEEP of 15 cm H₂O for 5 min reduced the duration of respiratory support compared with the control group.

Acknowledgements

Assistance with the study: The authors highly appreciate the assistance of the personnel of the cardiosurgical ICU of City Hospital №1 of Arkhangelsk. We are especially grateful for the assistance of Marina S. Neverova, MD and Julia A. Sysoeva, MD.

Financial support and sponsorship: none

Conflict of interest: none

ЛИТЕРАТУРА

1. *Intraoperative ventilatory strategies for prevention of pulmonary atelectasis in obese patients undergoing laparoscopic bariatric surgery* / H. F. Talab, I. A. Zabani, H. S. Abdelrahman // *Anesth. Analg.* – 2009. – Vol. 109, № 5. – P. 1511–1516.

2. *Atelectases during anaesthesia and in the postoperative period* / A. Strandberg, L. Tokics, B. Brismar [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1986. – Vol. 30, № 2. – P. 154–158.

3. *Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation — a proposal of atelectasis* / B. Brismar, G. Hedenstierna, H. Lundquist [et al.] // *Anesthesiology.* – 1985. – Vol. 62, № 4. – P. 422–430.

4. *Effects of off-pump coronary surgery on the mechanics of the respiratory system, lung, and chest wall: comparison with extracorporeal circulation* / C. Roosens, J. Heerman, F. De Somer [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30, № 11. – P. 2430–2437.

5. *Padovani C. Alveolar recruitment in the immediate postoperative period of cardiac surgery* / C. Padovani, O. M. Cavenaqui // *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 116–121.

6. *Hedenstierna G. Atelectasis formation during anesthesia: causes and measures to prevent it* / G. Hedenstierna, H. U. Rothen // *J. Clin. Monit. Comput.* – 2000. – Vol. 16. – P. 329–335.

7. *Tusman G. How to open the Lung? The unsolved question* / G. Tusman, E. Turchetto, A. Rodriguez // *Anesthesiology.* – 2000. – Vol. 93, № 4. – P. 1154–1159.

8. *Hess D. R. Lung recruitment: the role of recruitment maneuvers* / D. R. Hess, L. M. Bigatello // *Respir. Care.* – 2002. – Vol. 47, № 3. – P. 308–317.

9. *Effects of alveolar recruitment on arterial oxygenation in patients after cardiac surgery: a prospective, randomized, controlled clinical trial* / L. Minkovich, G. Djaiani, R. Katznelson [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2007. – Vol. 21, № 3. – P. 375–383.

10. *Lung recruitment maneuver depresses central hemodynamics in patients following cardiac surgery* / J. Nielsen, M. Østergaard, J. Kjaergaard [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2005. – Vol. 31, № 9. – P. 1189–1194.

11. *Clinical review: The implication of experimental and clinical studies of recruitment maneuvers in acute lung injury* / E. Piacentini, A. Villagra, J. Lopez-Aguilar, L. Blanch // *Crit. Care.* – 2004. – Vol. 8, № 2. – P. 115–121.

12. *Rama-Maceiras P. Peri-operative atelectasis and alveolar recruitment manoeuvres* / P. Rama-Maceiras // *Arch. Bronconeumonol.* – 2010. – Vol. 46, № 6. – P. 317–324.

13. *Alveolar recruitment strategy during cardiopulmonary bypass does not improve postoperative gas exchange and lung function* / M. Scherer, S. Dettmer, D. Meininger [et al.] // *Cardiovasc. Eng.* – 2009. – Vol. 9, № 1. – P. 1–5.

14. *Single transpulmonary thermodilution and continuous monitoring of central venous oxygen saturation during off-pump coronary surgery* / A. A. Smetkin, M. Y. Kirov, V. V. Kuzkov [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2009. – Vol. 53. – P. 506–514.

15. *Alveolar recruitment strategy improves arterial oxygenation after cardiopulmonary bypass* / B. A. Claxton, P. Morgan, H. McKeague [et al.] // *Anaesthesia.* – 2003. – Vol. 58, № 2. – P. 111–117.

16. *Matthay M. A. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment* / M. A. Matthay, R. L. Zemans // *Ann. Rev. Pathology.* – 2011. – № 6. – P. 147–163.

17. *Effects of periodic lung recruitment maneuvers on gas exchange and respiratory mechanics in mechanically ventilated acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients* / G. Foti,

M. Cereda, M. E. Sparacino [et al.] // Intensive Care Med. – 2000. – Vol. 26, № 5. – P. 501–507.

18. *Dynamic* of re-expansion of atelectasis during general anaesthesia / H. U. Rothen, P. Neumann, J. E. Berglund // Br. J. Anaesth. – 1999. – Vol. 82, № 4. – P. 551–556.

19. *The effect* of open lung ventilation on right ventricular and left ventricular function in lung-lavaged pigs / D. R. Miranda, L. Klompe, F. Cademartiri [et al.] // Crit Care. – 2006. – Vol. 10, № 3. – P. R86.

20. *Effect* of alveolar recruitment maneuver in early acute respiratory distress syndrome according to anti-derecruitment strategy, etiological category of diffuse lung injury, and body position of the patient / C. M. Lim, H. Jung, Y. Koh [et al.] // Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 31, № 2. – P. 411–418.

21. *Intercomparison* of recruitment maneuver efficacy in three models of acute lung injury / S. C. Lim, A. B. Adams, D. Simonson [et al.] // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32, № 12. – P. 2371–2377.

22. *Comparison* of two ventilatory strategies in elderly patients undergoing major abdominal surgery / T. N. Weingarten, F. X. Whalen, D. O. Warner [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2010. – Vol. 104, № 1. – P. 16–22.

23. *Lapinsky S. E.* Bench-to bedside review: Recruitment and recruiting maneuvers / S. E. Lapinsky, S. Mehta // Crit. Care. – 2005. – Vol. 9, № 1. – P. 60–65.

24. “*Alveolar* recruitment strategy” improves arterial oxygenation during general anaesthesia / G. Tusman, S. H. Bohm, G. F. Vsquez de Anda [et al.] // Br. J. Anaesth. – 1999. – Vol. 82, № 1. – P. 8–13.

25. *Hajjar L.* Effect of alveolar recruitment in patients after cardiac surgery: a prospective, randomized, controlled clinical trial / L. Hajjar, F. Galos, E. Nozawa // Crit. Care. – 2008. – Vol. 12, Suppl. 2. – P. 314.

26. *Pressure* support improves oxygenation and lung protection compared to pressure-controlled ventilation and is further improved by random variation of pressure support / P. M. Spieth, A. R. Carvalho, A. Güldner [et al.] // Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 39, № 4. – P. 746–755.

27. *Varellman D.* Cardiorespiratory effects of spontaneous breathing in two different models of experimental lung injury: a randomized controlled trial / D. Varellman, T. Muders, J. Zinslerling // Crit. Care. – 2008. – № 12. – R 135.

28. *Haemodynamic* stability and pulmonary shunt during spontaneous breathing and mechanical ventilation in porcine lung collapse / L. Vimpláti, A. Larsson, G. Hedenstierna, M. Lichtwarck-Aschoff // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2012. – Vol. 56, № 6. – P. 748–754.

29. *Lung* collapse and gas exchange during general anesthesia: effects of spontaneous breathing, muscle paralysis and positive end-expiratory pressure / L. Tokics, G. Hedenstierna, A. Strandberg [et al.] // Anesthesiology. – 1987. – Vol. 66, № 2. – P. 157–167.

30. *Recruitment* maneuvers for acute lung injury: a systematic review / E. Fan, M. E. Wilcox, R. G. Brower [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 178, № 11. – P. 1156–1163.

31. *Van den Berg P. C.* Effect of positive pressure on venous return in volume-loaded cardiac surgical patients / P. C. Van den Berg, J. R. Jansen, M. R. Pinsky // J. Appl. Physiol. – 2002. – Vol. 92, № 3. – P. 1223–1231.

32. *Respiratory* and hemodynamic changes during decremental open lung positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome / C. Gernoth, G. Wagner, P. Pelosi, T. Luecke // Crit. Care. – 2009. – Vol. 13, № 2. – P. R59.

33. *How far* can we go with positive end-expiratory pressure (PEEP) in liver transplant patients? / F. H. Saner, S. W. Olde Damink, G. Pavlovic [et al.] // Clin. Anesth. – 2010. – Vol. 22, № 2. – P. 104–109.

34. *The pulmonary* and hemodynamic effects of two different recruitment maneuvers after cardiac surgery / S. Celebi, O. Köner, F. Menda [et al.] // Anesth. Analg. – 2007. – Vol. 104, № 2. – P. 384–390.

35. *Different patterns of lung recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome: effect on oxygenation and central hemodynamics / M. Iannuzzi, A. De Sio, E. De Robertis [et al.] / Minerva Anesthesiol. – 2010. – Vol. 76, № 9. – P. 692–698.*

36. *Hemodynamic and respiratory changes during lung recruitment and descending optimal positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome / I. Toth, T. Leiner, A. Mikor [et al.] // Crit Care Med. – 2007. – Vol. 35, № 3. – P. 787–793.*

REFERENCES

1. Talab H.F., Zabani I.A., Abdelrahman H.S. Intra-operative ventilatory strategies for prevention of pulmonary atelectasis in obese patients undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Anesth Analg* 2009; 109 (5): 1511-1516.

2. Strandberg A., Tokics L., Brismar B., et al. Atelectases during anaesthesia and in the post-operative period. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30 (2): 154-158.

3. Brismar B., Hedenstierna G., Lundquist H, et al. Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation — a proposal of atelectasis. *Anesthesiology* 1985; 62 (4): 422-430.

4. Roosens C., Heerman J., De Somer F., et al. Effects of off-pump coronary surgery on the mechanics of the respiratory system, lung, and chest wall: comparison with extracorporeal circulation. *Crit Care Med* 2002; 30 (11): 2430-2437.

5. Padovani C., Cavenaqui O.M. Alveolar recruitment in the immediate postoperative period of cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2011; 26 (1): 116-121.

6. Hedenstierna G., Rothen H.U. Atelectasis formation during anesthesia: causes and measures to prevent it. *J Clin Monit Comput* 2000; 16: 329-335.

7. Tusman G., Turchetto E., Rodriguez A. How to open the Lung? The unsolved question. *Anesthesiology* 2000; 93: 1154-1159.

8. Hess D.R., Bigatello L.M. Lung recruitment: the role of recruitment maneuvers. *Respir Care* 2002; 47: 308-325.

9. Minkovich L., Djaiani G., Katznelson R. et al. Effects of alveolar recruitment on arterial oxygenation in patients after cardiac surgery: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 375-383.

10. Nielsen J., Østergaard M., Kjaergaard J. et al. Lung recruitment maneuver depresses central hemodynamics in patients following cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2005; 31:1189-1194.

11. Piacentini E., Villagra A., Lopez-Aguilar J. et al. Clinical review: The implication of experimental and clinical studies of recruitment maneuvers in acute lung injury. *Crit Care* 2004; 8: 115-121.

12. Rama-Maceiras P. Peri-operative atelectasis and alveolar recruitment manoeuvres. *Arch Bronconeumonol* 2010; 46: 317-324.

13. Scherer M., Dettmer S., Meininger D. et al. Alveolar recruitment strategy during cardiopulmonary by-pass does not improve postoperative gas exchange and lung function. *Cardiovasc Eng* 2009; 9: 1-5.

14. Smetkin A.A., Kirov M.Y., Kuzkov V.V. et al. Single transpulmonary thermodilution and continuous monitoring of central venous oxygen saturation during off-pump coronary surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 506-514.

15. Claxton BA., Morgan P., McKeague H. et al. Alveolar recruitment strategy improves arterial oxygenation after cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 2003; 58: 111-117.

16. Matthay M.A., Zemans R.L. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annual Review of Pathology* 2011; 6: 147-163.

17. Foti G., Cereda M., Sparacino M.E. et al. Effects of periodic lung recruitment maneuvers on gas exchange and respiratory mechanics in mechanically ventilated acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients. *Intensive Care Med* 2000; 25: 501-507.

18. Rothen H.U., Neumann P., Berglund J.E. Dynamics of re-expansion of atelectasis during general anesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82: 5516.

19. Miranda D.R., Klompe L., Cademartiri F. et al. The effect of open lung ventilation on right ventricular and left ventricular function in lung-lavaged pigs. *Crit Care*. 2006; 10: R86.
20. Lim C.M., Jung H., Koh Y. et al. Effect of alveolar recruitment maneuver in early acute respiratory distress syndrome according to anti-derecruitment strategy, etiological category of diffuse lung injury, and body position of the patient. *Crit Care Med* 2003; 31: 411-418.
21. Lim S.C., Adams A.B., Simonson D. et al. Intercomparison of recruitment maneuver efficacy in three models of acute lung injury. *Crit Care Med* 2004; 32: 2371-2377.
22. Weingarten T.N., Whalen F.X., Warner D.O. et al. Comparison of two ventilatory strategies in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2010; 104: 16-22.
23. Lapinsky S.E., Mehta S. Bench-to-bedside review: Recruitment and recruiting maneuvers. *Crit Care* 2005; 9: 60-65.
24. Tusman G., Bohm S.H., Vsquez de Anda G.F. "Alveolar recruitment strategy" improves oxygenation during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82: 8-13.
25. Hajjar L., Galos F., Nozawa E. Effect of alveolar recruitment in patients after cardiac surgery: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Crit Care* 2008; 12 (Suppl 2): P314.
26. Spieth P.M., Carvalho A.R., Güldner A. et al. Pressure support improves oxygenation and lung protection compared to pressure-controlled ventilation and is further improved by random variation of pressure support. *Crit Care Med* 2011; 39: 746-755.
27. Varelman D., Muders T., Zinserling J. Cardiorespiratory effects of spontaneous breathing in two different models of experimental lung injury: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2008; 12: R 135.
28. Vimláti L., Larsson A., Hedenstierna G. et al. Haemodynamic stability and pulmonary shunt during spontaneous breathing and mechanical ventilation in porcine lung collapse. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 748-754.
29. Tokics L., Hedenstierna G., Strandberg A. et al. Lung collapse and gas exchange during general anesthesia: effects of spontaneous breathing, muscle paralysis and positive end-expiratory pressure. *Anesthesiology* 1987; 66: 157-167.
30. Fan E., Wilcox ME., Brower RG. et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1156-1163.
31. Van den Berg PC., Jansen JR., Pinsky MR. Effect of positive pressure on venous return in volume-loaded cardiac surgical patients. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1223-1231.
32. Gernoth C., Wagner G., Pelosi P. et al. Respiratory and hemodynamic changes during decremental open lung positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2009; 13: R59.
33. Saner F.H., Olde Daminik S.W., Pavlkovic G. et al. How far can we go with positive end-expiratory pressure (PEEP) in liver transplant patients? *J Clin Anesth* 2010; 22: 104-109.
34. Celebi S., Köner O., Menda F. et al. The pulmonary and hemodynamic effects of two different recruitment maneuvers after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2007; 104: 384-390.
35. Iannuzzi M., De Sio A., De Robertis E. et al. Different patterns of lung recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome: effect on oxygenation and central hemodynamics. *Minevra Anesthesiol* 2010; 76: 692-698.
36. Toth I., Leiner T., Mikor A. et al. Hemodynamic and respiratory changes during lung recruitment and descending optimal positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007; 35: 787-93.

Submitted 24.02.2016

Reviewer Yu. I. Karpenko, MD, PhD, prof.

О. О. Тарабрін, В. Г. Дубініна, О. В. Лук'янчук,
Д. Г. Гавриченко, Г. І. Мазуренко, В. А. Бедрега

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КОРЕКЦІЇ ГЕМОСТАЗУ ПРИ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАННЯХ ІЗ ПРИВОДУ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.14-006.36-005.6-07-089-084

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

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ ПО ПОВОДУ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Актуальность. Современные исследования показывают, что постоянная активация свертывания крови является не только фактором риска развития тромбоза, но и показателем агрессивности опухоли и плохого прогноза для больных раком шейки матки.

Целью исследования было снижение периперационной кровопотери у больных с раком шейки матки.

Материалы и методы. Исследованы результаты хирургического лечения 92 гинекологических больных с диагнозом рак шейки матки. Исследования проводились на базе отделений гинекологии и интенсивной терапии КП «Одесская областная клиническая больница» в 2008–2015 гг. Исследуемые были разделены на две группы в зависимости от вида коррекции гемокоагуляционных нарушений. Первую группу составили 44 пациентки, у которых схема комплексной коррекции включала продленную эпидуральную анестезию на уровне L2–L3 7–12 мл 0,5 % бупивакаина и 10 мл 0,5 % бупивакаина в течение первых послеоперационных суток дробно. Антикоагулянтная терапия проводилась низкомолекулярным гепарином бемипарином 3500 МЕ с первых послеоперационных суток и в течение 7 сут. Терапия антифибринолитическими средствами этим больным не проводилась. Вторую группу составили 48 пациенток, у которых схема комплексной коррекции включала продленную эпидуральную анестезию на уровне L2–L3 7–12 мл 0,5 % бупивакаина и 10 мл 0,5 % бупивакаина в течение первых послеоперационных суток дробно. Антикоагулянтная терапия проводилась низкомолекулярным гепарином бемипарином 3500 МЕ с первых послеоперационных суток и в течение 7 сут. Больным данной группы была назначена транексамовая кислота за 30 мин до оперативного вмешательства в дозе 20 мг/кг с последующей инфузией 5 мг/кг в час в течение первых послеоперационных суток.

В результате исследования были получены данные о том, что применение антифибринолитической терапии в виде назначения транексамовой кислоты за 30 мин до оперативного вмешательства в дозе 20 мг/кг с последующей инфузией 5 мг/кг в час в течение первых послеоперационных суток позволяет снизить периперационную кровопотерю на 29 %. У больных второй группы уровень гемоглобина на вторые послеоперационные сутки был выше на 10 % ($p < 0,05$), кровопотеря — ниже на 29 % ($p < 0,05$), сроки пребывания в стационаре — меньше на 24 % ($p < 0,05$).

Выводы. Использование продленной эпидуральной анестезии, транексамовой кислоты и бемипарина является наиболее целесообразным для уменьшения кровопотери и восстановления резервных возможностей системы гемостаза.

Ключевые слова: рак шейки матки, тромбозы, кровопотеря, фибринолиз.

CURRENT APPROACHES TO CORRECTING HEMOSTASIS IN UTERINE CANCER SURGERY

Actuality. Modern research shows that activation of coagulation is not only a risk factor for thrombohemorrhage syndrome, but can be an indicator of tumor aggressiveness and poor prognosis for patients with cervical cancer.

The aim of the study was to reduce perioperative blood loss in patients with cervical cancer.

Materials and methods. There are examined the results of surgical treatment of 92 patients with a diagnosis of cervical cancer. Research was conducted at the Department of Gynecology and Intensive Therapy of the Odessa Regional Hospital in 2008–2015. The average age of patients was (53.31 ± 5.65) years. Blood clotting system was investigated using low-frequency piezoelectric thromboelastography. Patients were divided into two groups depending on the type of hemocoagulation disorders correction. 44 patients of 1 group received in complex correction epidural anesthesia at the level of L2–L3 7–12 ml of 0.5% bupivacaine and 10 mL of 0.5% bupivacaine in the first postoperative day fractionally. Anticoagulant therapy was bemparin 2500 IU in the first post-operative day and for 7 days after. Antifibrinolytic therapy in these patients has not been evaluated. 48 patients of second group had complex correction which included epidural anesthesia at the level of L2–L3 7–12 ml of 0.5% bupivacaine and 10 mL of 0.5% bupivacaine in the first postoperative day fractionally. Anticoagulant therapy was bemparin 2500 IU in the first post-operative day and for 7 days after. Patients in this group was assigned tranexamic acid for 30 min prior to surgery in a dose of 20 mg/kg, and followed infusion — 5 mg/kg per hour for the first postoperative day. 48 patients of 1 group received in complex correction epidural anesthesia at the level of L2–L3 7–12 ml of 0.5% bupivacaine and 10 mL of 0.5% bupivacaine in the first postoperative day fractionally.

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

Results. In the preoperative period in patients with cervical cancer there was found activation of fibrinolysis, increasing of platelet aggregation and hypercoagulability. Patients with cervical cancer had structural and chronometric activation of vascular-platelet hemostasis with an increased generation of thrombin and the activation of the fibrinolytic activity of the blood. The studies proved that the use of antifibrinolytic therapy helped to reduce perioperative blood loss by 29%.

Conclusions. Patients with cervical cancer had changes of the hemostatic system in comparison with the norm state before treatment: hyperaggregation, hypercoagulation and activation of fibrinolysis. Use of epidural anesthesia, tranexamic acid and bemparin is the most appropriate to reduce blood loss and recovery of the hemostatic system capabilities.

Key words: cervical cancer, blood loss, fibrinolysis.

Актуальність

Одним з ускладнень при онкозахворюванні є тромбоемболічні ускладнення. Актуальність проблем, пов'язаних з профілактикою і лікуванням тромбоемболічних ускладнень у онкологічних хворих на періопераційному етапі, зумовлена цілою низкою причин. Ідіопатичний венозний тромбоз може бути першим проявом злоякісної пухлини [1; 2]. Післяопераційний тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок трапляється більш ніж у 60 % онкологічних хворих, що удвічі перевищує аналогічний показник у загальній хірургії, причому тромбоемболія легеневої артерії розвивається в 3 % випадків [3]. Тимчасом сучасні дослідження свідчать, що постійна активація згортання крові є не тільки фактором ризику розвитку тромбоемболічного синдрому, але показником агресивності пухлини і поганого прогнозу для хворих на рак шийки матки [4].

Матеріали та методи дослідження

Досліджено результати хірургічного лікування 92 гінекологічних хворих із діагнозом «рак шийки матки». Дослідження проводили на базі відділень гінекології та інтенсивної терапії КУ «Одеська обласна клінічна лікарня» в 2008–2015 рр.

Середній вік хворих на рак шийки матки становив $(53,31 \pm 5,65)$ року. З-поміж супровідної патології переважали серцево-судинні захворювання: гіпертонічна хвороба — 38,04 % (35 жінок), ішемічна хвороба серця — 34,78 % (32 жінки) і серцева недостатність I–II А ст. — 19,57 % (18 жінок). Значно рідше діагностували гастрит — 5,43 % (5 жінок), жовчнокам'яну хворобу — 3,26 % (3 жінки), хронічний бронхіт — 3,26 % (3 жінки), хронічний панкреатит — 2,17 % (2 жінки), виразкову хворобу — 1,08 % (1 жінка). Також були пацієнтки з ожирінням — 3,26 % (3 жінки), цукровим діабетом — 6,52 % (6 жінок).

Систему згортання крові досліджували за допомогою низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ) на апаратно-програмному комплексі АРП-01М «Меднорд». Моніторували такі показники: початковий показник агрегатного стану крові (A0), амплітуду контактної фази коагуляції (A1), показник часу контактної фази коагуляції (R (t1)), інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД), константу тромбінової активності (КТА), час згортання крові (ЧЗК), інтенсивність полімеризації згустка (ІПЗ), максимальну щільність згустка (МА), інтенсивність ректракції та лізису згустка (ІРЛЗ). Взяття крові виконували до операції, на початку оперативного втручання, після закінчення оперативного втручання і на 1-шу, 2-гу, 3-тю добу після операції. Досліджувані були розподілені на дві групи залежно від виду корекції гемокоагуляційних порушень. Першу групу утворили 44 пацієнтки, схема комплексної корекції яких включала продовжену епідуральну анестезію на рівні L2–L3 7–12 мл 0,5 % бупівакаїну і 10 мл 0,5 % бупівакаїну протягом перших післяопераційних діб дрібно. Антикоагулянтну терапію проводили низькомолекулярним гепарином беміпарином 3500 МО з перших післяопераційних діб і протягом 7 діб. Терапія антифібринолітичними засобами цим хворим не проводилася.

Другу групу утворили 48 пацієнток, схема комплексної корекції яких включала продовжену епідуральну анестезію на рівні L2–L3 7–12 мл 0,5 % бупівакаїну і 10 мл 0,5 % бупівакаїну з першої післяопераційної доби протягом 7 діб. Хворим цієї групи була призначена транексамова кислота за 30 хв до оперативного втручання дозою 20 мг/кг з подальшою інфузією 5 мг/кг на годину протягом перших післяопераційних діб.

Для статистичної обробки використовували методи параметричного і непараметричного аналізу (програма Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США)). Для висновку щодо достовірності відмінностей у разі розподілу, близькому до нормального, застосовували t-критерій Стьюдента, в іншому випадку використовували непараметричний критерій Манна — Утні. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$. Для порівняння ризику розвитку ускладнень застосовували визначення відносного ризику (RR).

Результати дослідження та їх обговорення

У передопераційному періоді у пацієнток обох груп була виявлена активація судинно-тромбоцитарного компонента гемостазу. Так, показник інтенсивності контактної коагуляції (ІКК) був підвищений у 1-й групі на 46,18 % і в 2-й групі — на 42,79 %, показник A0 підвищений у 1-й групі на 39,63 % і в 2-й групі — на 40,54 %, показник R (t1) скорочений у 1-й групі на 77,38 % і в 2-й групі — на 75,11 % порівняно з нормою. Також на доопераційному етапі змінені показники, що характеризують коагуляційну ланку гемостазу. Щодо норми підвищеними були такі показники: КТА в 1-й групі — на 87,64 % і в 2-й групі — на 82,91 %, ІКД у 1-й групі — на 72,45 % і в 2-й групі — на 70,11 %, ІПЗ у 1-й групі — на 88,58 % і в 2-й групі — на

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

Показник	Норма	1-ша група	2-га група
A0, відн. од.	222,25±15,33	310,11±13,12*	312,21±14,33*
R (t1), хв	2,36±0,34	1,09±0,30*	1,01±0,31*
ІКК, відн. од.	84,30±10,91	149,72±9,86*	147,84±8,92*
КТА, відн. од.	15,22±3,46	28,56±3,40*	27,84±3,61*
ЧЗК (t3), хв	8,42±1,68	4,15±1,01*	4,45±1,12*
ІКД, відн. од.	21,15±3,70	36,45±3,26*	35,98±3,42*
ІПЗ, відн. од.	14,45±1,40	27,25±1,29*	24,33±1,42*
МА, відн. од.	525,45±70,50	756,91±56,49*	749,58±55,71*
T, хв	48,50±4,25	24,25±3,90*	25,09±4,10*
ІРЛЗ, %	16,45±1,40	26,84±2,14*	27,62±2,73*

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

72,52 %, МА в 1-й групі — на 44,04 % і в 2-й групі — на 42,65 %. Ці зміни, а також скорочення ЧЗК у 1-й групі на 49,28 % і в 2-й групі — на 52,49 % та часу формування фібрин-тромбоцитарної структури згустка (T) у 1-й групі — на 49,97 % і в 2-й групі — на 52,73 % щодо норми, свідчать про гіперкоагуляцію. Також виявлена активація фібринолізу — збільшення показника ІРЛЗ у 1-й групі на 63,16 % і в 2-й групі — на 67,91 % щодо норми (табл. 1).

У передопераційному періоді у пацієток з раком шийки матки була виявлена активація фібринолізу на тлі посилення агрегації тромбоцитів і гіперкоагуляції. З одержаних даних зрозуміло, що у хворих на рак шийки матки на тлі активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу відзначається незначна структурна (збільшення амплітуди показника МА НПТЕГ) і хронометрична (скорочення ІКК, ІКД, КТА, R (t1) і ЧЗК НПТЕГ) гіперкоагуляція з підвищеною генерацією тромбіну (збільшення показників A0, ІКК НПТЕГ) і активацією фібринолітичної активності крові (ІРЛЗ).

Розвиток епідурального блока і початок операції активізували фібриноліз: у 1-й групі ІРЛЗ збільшилася з $(26,84 \pm 2,14)$ до $(28,61 \pm 1,98)$ %, що становить 7,14 %. У 2-й групі показник ІРЛЗ до оперативного втручання дорівнював $(27,67 \pm 2,73)$ %, а після настання епідурального блока і використання транексамової кислоти — $(12,21 \pm 2,14)$ %, фіксували зниження активності фібринолізу на 55,87 % щодо показника ІРЛЗ до оперативного втручання ($p < 0,05$). Ця величина на 42,67 % менша показника ІРЛЗ після настання епідурального блока у 1-й групі ($p < 0,05$) (рис. 1). Це свід-

Динаміка ІРЛЗ, %

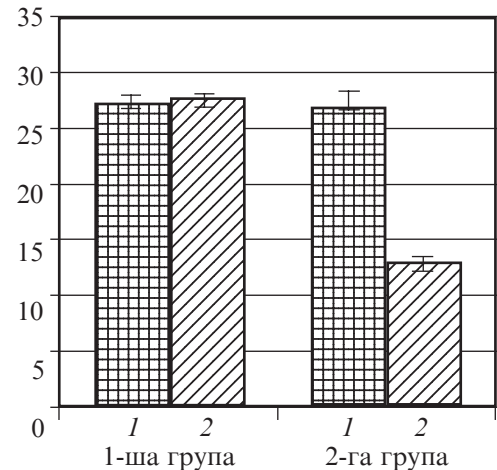


Рис. 1. Динаміка показника інтенсивності ретракції та лізису згустка у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп у відповідь на проведення подовженої епідуральної анестезії: 1 — ІРЛЗ 24 год до оперативного втручання; 2 — після епідурального блока

чило про зниження активності фібринолізу у хворих 2-ї групи на тлі застосування фібринолітиків, незважаючи на активізуючий вплив епідуральної анестезії.

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

Порівняльна динаміка показників НПТЕГ у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп, які відображають коагуляційну ланку, характеризувалася зниженням амплітудних і подовженням часових констант гемокоагуляції на 3-тю добу порівняно з нормою. У хворих 1-ї групи відзначалося збільшення КТА на 18,26 %, ІКД на 8,22 %, ЧЗК (t3) на 7,24 %, ІРЛЗ на 27,11 % порівняно з нормою.

У 2-й групі на 3-тю добу лікування спостерігали зниження КТА на 9,8 %, ІКД на 7,2 %, МА на 11,1 %, ІРЛС на 10,76 % і збільшення ЧЗК (t3) на 10,1 % порівняно з нормою. Наведені дані свідчать про нормалізацію коагуляції на 3-тю добу лікування пацієнтів з раком шийки матки 1-ї та 2-ї груп. Незважаючи на це, залишалася різниця в стані фібринолітичної ланки: у 1-й групі зберігалася активація фібринолізу, показник ІРЛЗ був збільшеним на 27,11 % порівняно з нормою, а в 2-й групі спостерігалася незначне пригнічення фібринолізу, показник ІРЛЗ був зменшеним на 10,76 % порівняно з нормою. Клінічним підтвердженням одержаних лабораторних даних є кількість післяопераційних тромбоеморагічних ускладнень, рівень гемоглобіну і величина крововтрати, а також терміни перебування хворих у відділенні інтенсивної терапії. Перебіг післяопераційного періоду у хворих 2-ї групи порівняно з пацієнтами 1-ї групи має більш сприятливий характер: рівень гемоглобіну був достовірно вищим ($p < 0,05$) як відразу після операції (1-ша група — $(85,00 \pm 3,42)$ г/л, 2-га група — $(93,00 \pm 3,21)$ г/л), так і на 1-шу (1-ша група — $(81,00 \pm 3,57)$ г/л, 2-га група — $(91,00 \pm 2,97)$ г/л) і 2-гу (1-ша група — $(82,00 \pm 2,87)$ г/л, 2-га група — $(91,00 \pm 3,02)$ г/л) добу післяопераційного періоду (рис. 2).

Динаміка Нв, г/л

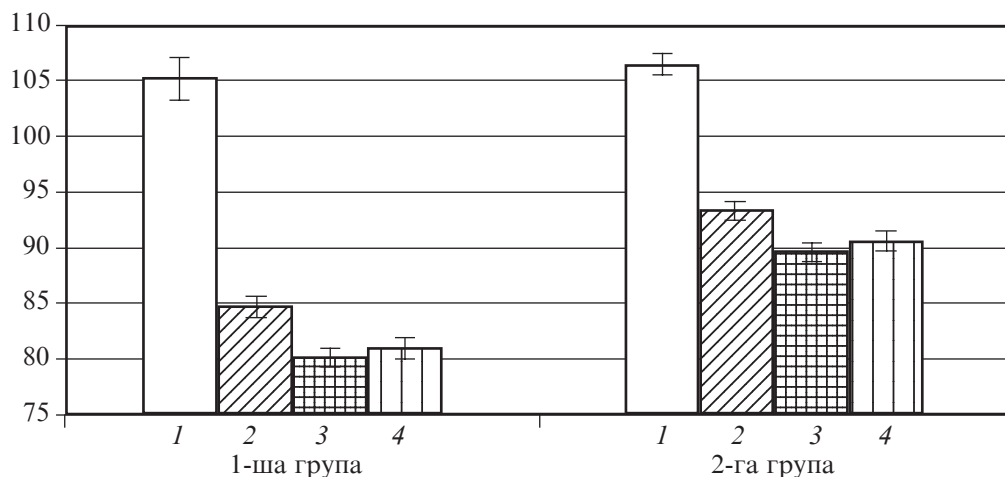


Рис. 2. Динаміка гемоглобіну до, наприкінці операції на 1-шу й 2-гу добу після операції у хворих, прооперованих з приводу раку шийки матки: 1 — Нв до операції; 2 — Нв після оперативного втручання; 3 — 1-ша післяопераційна доба; 4 — 2-га післяопераційна доба

Динаміка крововтрати, мл

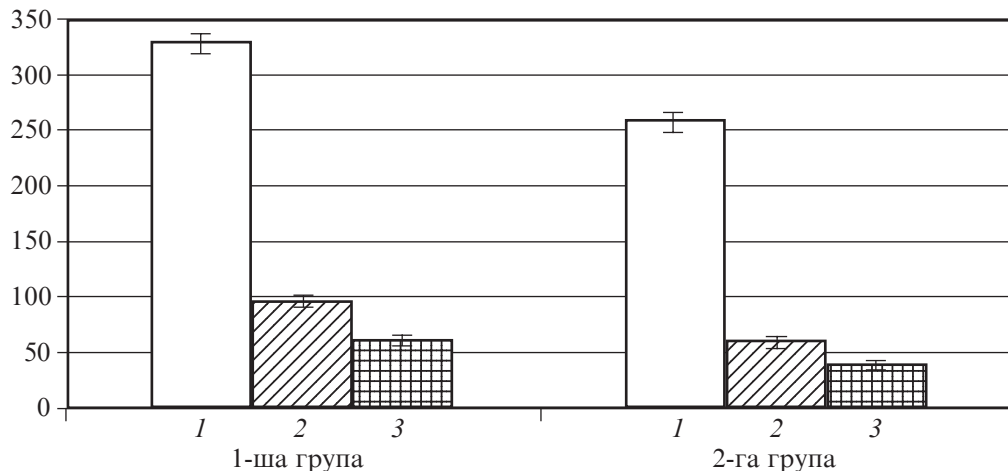


Рис. 3. Об'єм крововтрати в інтра- і післяопераційному періодах у хворих, прооперованих з приводу раку шийки матки: 1 — одразу після оперативного втручання; 2 — 1-ша післяопераційна доба; 3 — 2-га післяопераційна доба

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

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

Термін перебування у відділенні інтенсивної терапії також у пацієнтів 2-ї групи був достовірно меншим, ніж у 1-й групі (рис. 4).

Тромбози глибоких вен нижніх кінцівок були виявлені на 3-тю–5-ту добу після оперативного втручання у 6 (13,63 %) жінок 1-ї групи. У 4 (8,33 %) жінок 2-ї групи спостерігали тромбози глибоких вен із клінічно безсимптомним перебігом. Частота тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок мала тенденцію до зниження з 13,63 до 8,33 %, але це не було статистично достовірним ($p < 0,05$). При порівнянні ризиків виникнення тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок було встановлено, що в групі хворих на рак шийки матки, які на періопераційному етапі лікування одержували терапію антифібринолітиками, ризик був нижчим ($RR = 0,6$).

Висновки

1. При дослідженні стану системи гемостазу у хворих на рак шийки матки до

Термін перебування у відділенні інтенсивної терапії, доба

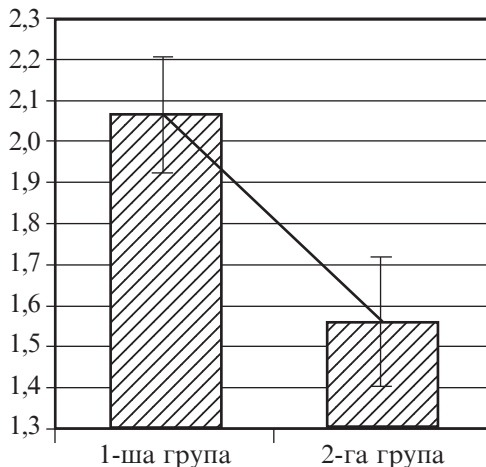


Рис. 4. Термін перебування хворих, прооперованих з приводу раку шийки матки, у відділенні інтенсивної терапії

початку лікування встановлено певні відмінності порівняно з нормою, а саме: гіперагрегація у вигляді збільшення показника інтенсивності контактної фази коагуляції на 76 % ($p < 0,05$), гіперкоагуляція у вигляді зростання показника інтенсивності коагуляційного драйву на 71 % ($p < 0,05$) й активація фібринолізу, збільшення показника інтенсивності ретракції та лізису згустка на 65 % ($p < 0,05$).

2. Установлено, що у пацієнтів з раком шийки матки, які на періопераційному етапі лікування не одержували терапію антифібринолітиками, на 3-й день після оперативного втручання показник інтенсивності контактної фази коагуляції був збільшеним на 24 %, показник інтенсивності коагуляційного драйву був зменшеним на 8 % порівняно з нормою, що свідчило про відновлення стану коагуляційної ланки системи гемостазу. Показник інтенсивності ретракції та лізису згустка, що характеризує стан фібринолізу, був збільшеним на 27 % порівняно з нормою ($p < 0,05$), що свідчило про збереження активації фібринолізу.

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

4. Використання продовженої епідуральної анестезії, транексамової кислоти і беміпарину є найбільш доцільним для зменшення крововтрати та відновлення резервних можливостей системи гемостазу. У хворих 2-ї групи рівень гемоглобіну на 2-гу післяопераційну добу був вищим на 10 % ($p < 0,05$), крововтрата — нижчою на 29 % ($p < 0,05$), необхідність переливання препаратів крові — меншою на 9,28 % ($p < 0,05$), термін перебування у відділенні інтенсивної терапії — меншим на 24 % ($p < 0,05$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Тарабрин О. А. Использование пробы с двукратной локальной гипоксией верхней конечности для определения риска тромбоопасности / О. А. Тарабрин, С. С. Щербаков, Д. Г. Гавриченко // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2010. – № 3. – С. 9–12.
2. Asrani S. K. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma presenting with Budd-Chiari syndrome, right atrial thrombus, and pulmonary emboli / S. K. Asrani, N. F. LaRusso // *Hepatology*. – 2012. – N 55 (3). – P. 977–978.
3. Blaisdell F. W. Causes, prevention, and treatment of intravascular coagulation and disseminated intravascular coagulation / F. W. Blaisdell // *The Journal of trauma and acute care surgery*. – 2012. – N 72 (6). – P. 1719–1722.
4. Дубініна В. Г. Тромбонебезпечність в онкогінекології. Сучасні методи діагностики / В. Г. Дубініна, О. В. Лук'ячук, Д. Г. Гавриченко // *Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія*. – 2013. – № 2. – С. 26–34.

REFERENCES

1. Tarabrin O.A., Shcherbakov S.S., Gavrichenko D.G. Using samples with double local hypoxia of upper limb to determine risk of thrombotic complications. *Bil, znebolennya ta intensyva terapiya* 2010; 3: 9-12.
2. Asrani S.K., LaRusso N.F. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma presenting with Budd-Chiari syndrome, right atrial thrombus, and pulmonary emboli. *Hepatology* 2012; 55 (3): 977-978.
3. Blaisdell F.W. Causes, prevention, and treatment of intravascular coagulation and disseminated intravascular coagulation. *The Journal of trauma and acute care surgery* 2012; 72 (6): 1719-1722.
4. Dubinina V.G., Lukianchuk O.V., Gavrychenko D.G. The risk of thrombosis in gynecological oncology. Modern methods of diagnosis. *Klichna anesteziologiya ta intensyva terapiya* 2013; 2: 26-34.

Надійшла 23.02.2016

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

М. А. Георгиянц, В. А. Корсунов, К. Є. Столяров

ГОСТРЕ УШКОДЖЕННЯ НИРОК ПРИ СЕПСИСІ У ДІТЕЙ. ВАЗОАКТИВНІ МЕДІАТОРИ, НИРКОВИЙ КРОВОТІК І НОВІ МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, Харків, Україна

УДК 616.94-092:[612.13:616.24+612.127]-053.2-07:543.272.32

М. А. Георгиянц, В. А. Корсунов, К. Е. Столяров

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СЕПСИСЕ У ДЕТЕЙ. ВАЗО- АКТИВНЫЕ МЕДИАТОРЫ, ПОЧЕЧНЫЙ КРОВОТОК И НОВЫЕ ВОЗ- МОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ

Актуальность проблемы. Одним из компонентов сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности является острое повреждение почек (ОПП), осложняющее их течение и увеличивающее летальность. Причиной его развития считают нарушения почечной гемодинамики. Мы не обнаружили в доступной литературе данных, отражающих состояние почечного кровотока при ОПП у детей с сепсисом, что и явилось предметом исследования.

Цель работы — изучить состояние кровотока в магистральных сосудах почек у детей при сепсисе, установить взаимосвязь между ним и функциональным состоянием почек, содержанием вазоактивных медиаторов. Установить доплерографические маркеры и предикторы развития ОПП при сепсисе у детей.

Материалы и методы. Проведено комплексное исследование функции почек, состояния гомеостаза, кровотока по магистральным артериям и венам почек у 170 детей с сепсисом как с ОПП, так и без него.

Результаты. В работе показано, что при ОПП у детей с сепсисом развиваются значительные изменения кровотока в магистральных сосудах почек, которые характеризуются повышением индекса резистентности (IR) и пульсационного индекса (PI). Выявлено, что эти изменения ассоциируются с признаками эндотелиальной дисфункции. Показана возможность прогнозирования развития ОПП у детей на основе оценки PI и IR магистральных вен почек.

Выводы. Острое повреждение почек при сепсисе у детей ассоциируется с нарушениями почечного кровотока в виде артериальной и венозной вазоконстрикции. Для прогнозирования и диагностики ОПП может быть эффективным измерение PI и IR магистральных почечных вен. Увеличение индексов свыше 43 и 61 соответственно является чувствительным и специфичным признаками ОПП.

Ключевые слова: педиатрический сепсис, острое повреждение почек.

UDC 616.94-092:[612.13:616.24+612.127]-053.2-07:543.272.32

M. A. Georgiyants, V. A. Korsunov, K. Ye. Stolyarov

ACUTE KIDNEY INJURY IN PEDIATRIC SEPSIS. VASOACTIVE MEDIATORS, RENAL HEMODYNAMIC AND NOWEL ABILITY OF PROGNOSIS

Background. Acute kidney injury (AKI) is common complication of sepsis and MODS. Development of AKI during sepsis increases patient morbidity, predicts higher mortality. Renal hemodynamic instability is the possible factor of sepsis-induced AKI. In the available scientists resources we has not found data about kidney hemodynamic in pediatric sepsis with AKI.

Aim — to examine the blood flow in main renal vessels in children with sepsis; to establish the relationship between blood flow and the functional state of the kidneys, the vasoactive mediator's level; to establish dopplerographic markers and predictors of AKI development in pediatric sepsis.

Materials and methods. A complex study of the kidney, homeostasis, and renal blood flow in the main arteries and veins in 170 children with and without septic with AKI was conducted.

Results. There are shown significant kidneys blood flow changes, such as increase of the resistive and pulsatility index in pediatric sepsis with AKI. These changes are associated with signs of endothelial dysfunction. The assessment of PI and IR main kidneys veins are predicting the development AKI of pediatrics' sepsis.

Conclusions. Pediatrics' sepsis AKI is associated with impaired renal blood flow such as arterial and venos vasoconstriction. IR and PI of main renal veins may be an effective measurement for prediction and diagnosis of AKI. They increase above 43 for IR and 61 for PI are sensitive and specific to AKI development.

Key words: pediatric sepsis, acute kidney injury.

Сепсис (С) і синдром поліорганної недостатності (СПОН) — виклики сучасній медицині. Відповідно до даних багатоцентрових досліджень у провідних країнах Західної Європи та США, кількість хворих на С щороку зростає, а летальність та економічні витрати залишаються значними [1–3]. Одним із компонентів СПОН є гостре ушкодження нирок (ГУН), яке значно ускладнює перебіг С, збільшує витрати на лікування та виявляється у 42,1 % хворих. Порівняно з ГУН у несептичних хворих, ГУН при С характеризується тяжчим перебігом і асоціюється з більшою летальністю та тривалістю лікування у відділенні інтенсивної терапії [4]. У дітей ГУН при септичному шоці збільшує летальність з 6,7 до 57,1 % [5]. Один із факторів розвитку ГУН при С — розлади системної та ниркової гемодинаміки. Проте стан ниркового кровотоку оцінюється суперечливо, адже деякі дослідники визначають його зниження, а інші — збільшення [6]. У доступній нам літературі ми не знайшли даних щодо стану ниркового кровотоку при С у дітей. Отже, брак інформації щодо стану ниркового кровообігу та його регуляції не сприяє проведенню цілеспрямованої інтенсивної терапії, тому лікування ГУН при С виключно підтримуюче [7].

Мета — вивчити стан кровообігу у магістральних судинах нирок у дітей при септичних станах, що ускладнені й неускладнені розвитком ГУН, та встановити взаємозв'язок між ним і функціональним станом нирок, вмістом вазоактивних медіаторів (оксиду азоту й ендотеліну). Визначити доплерографічні маркери стану ниркового кровообігу та ранні предиктори розвитку ГУН при сепсисі у дітей.

Матеріали та методи дослідження

Протягом 2006–2010 рр. було проведено дослідження, до якого увійшли 170 дітей, що надходили до відділення інтенсивної терапії КЗОЗ «Харківська обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня». Діагноз С та ГУН встановлювали відповідно до критеріїв консенсусу SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference у Сан-Антоніо (2002) та модифікованих критеріїв RIFLE для пацієнтів дитячого віку (А. Kainz et al., 2010). Тяжкість стану оцінювали за шкалою SOFA. Ступінь розладів свідомості визначали за Glasgow у педіатричній модифікації (Р. L. Reilly et al., 1988).

Усіх хворих було розподілено на дві групи: з наявністю ГУН (n=37) та без ГУН (n=133). У переважній більшості пацієнтів з ГУН вона відповідала градаціям R-F, бо хворих з градаціями L-E переводили до інших лікувальних установ з метою проведення замісної терапії.

Досліджуваним визначали ендотелін сироватки методом ІФА, лактат крові ензиматичним методом. Вміст сумарних метаболітів оксиду азоту у крові визначали за допомогою реактиву Грісса у ЦНДЛ Харківського національного медичного університету. Визначення показників електролітів плазми (Na⁺, K⁺, Cl⁻ і Ca⁺⁺) проводили за допомогою аналізатора AVL-998-4 (Австрія). Показники кислотно-основ-

ного стану (КОС) і газів артеріальної та центральної венозної крові (pO_2 , pCO_2 , SO_2 , pH, HCO_3^- , BE, BB) визначали за допомогою аналізаторів AVL-995 (Австрія) і Gastat-mini (Японія). Вміст креатиніну крові (Cr) та сечі (Cu) встановлювали за стандартними біохімічними методами на аналізаторі State Fax 1904 (США). Проводився розрахунок кліренсу креатиніну за формулою:

$$Cu/Cr \text{ (ммоль/л)} \times 80 \times \text{діурез (мл/хв)}.$$

Моніторне спостереження включало визначення діурезу; реєстрацію ЕКГ, частоти серцевих скорочень (ЧСС); пульсоксиметрію; вимірювання середнього артеріального тиску (САТ), застосовуючи моніторну систему UM-300. Усім пацієнтам проводили імпульсно-хвильове доплерівське сканування (УЗ-сканер "Ultima PA") кровотоку по правій та лівій нирковій артеріях (A ren D, A ren S) і правій та лівій нирковій венах (V ren D, V ren S) з вимірюванням максимальної (Vmax) і мінімальної (Vmin) швидкості кровотоку та розрахунком індексу резистентності (IR) і пульсаційного індексу (PI). Достовірність відмінностей між показниками визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Діагностичну та прогностичну значущість параметрів оцінювали за показниками: чутливості тесту (ЧТ), специфічності тесту (СТ), точності тесту (ТТ), позитивного прогностичного тесту (ППТ) та негативно-прогностичного тесту (НПТ).

Результати дослідження та їх обговорення

Досліджувані групи пацієнтів за віком та антропометричними характеристиками не мали достовірних відмінностей ($p > 0,05$). Група без ГУН характеризувалася наявністю симптомів системної запальної відповіді у вигляді гарячки, лейкоцитозу, омолодження лейкоцитарної формули та тахікардії. Рівень лактату несуттєво перевищував норму, що свідчило про відсутність значних розладів перфузії, САТ не відрізнявся від норми.

Група з ГУН також характеризувалася наявністю ознак системної запальної відповіді, за якими не мала достовірних відмінностей із хворими групи без ГУН ($p > 0,05$). Проте у хворих цієї групи відзначався достовірно більший рівень лактату плазми ($p < 0,05$), достовірно нижчий, порівняно з нормою, САТ ($p < 0,05$) та значно більший бал за шкалою SOFA ($p < 0,001$). Отже, наявність ГПН при С у дітей асоціюється з більш тяжкими розладами перфузії та суттєвим поглибленням СПОН. Група з ГУН відзначалася достовірним збільшенням креатиніну плазми ($p < 0,001$) та зниженням темпом діурезу порівняно з групою без ГУН ($p < 0,05$). Кліренс креатиніну у групі з ГУН також був достовірно нижчим, ніж у групі без ГУН ($p < 0,01$; табл. 1).

Визначення функціонального стану життєво важливих систем дало підстави констатувати, що у пацієнтів із септичною ГУН був достовірно нижчим коефіцієнт оксигенації PaO_2/FiO_2 ($p < 0,05$). Показники тяжкості церебральної недостатності за шкалою ком Glasgow ($p < 0,05$) та органних розладів за шкалою SOFA ($p < 0,001$) були достовірно вищими у хворих із ГУН. І, нарешті, розвиток ГУН супроводжувався достовірно більшою летальністю, яка сягала $(39,4 \pm 8,6) \%$ ($p < 0,01$; див. табл. 1).

Отже, одержані дані свідчать про те, що розвиток ГУН при септичних станах супроводжується більш тяжким рівнем СПОН та асоціюється із погіршенням результатів лікування. З огляду на це діагностика ГУН має носити випереджувальний характер, що надасть змогу застосовувати цілеспрямовану інтенсивну терапію у разі виявлення тих регіональних і системних гемодинамічних розладів, які можна розглядати як важливі чинники її патогенезу.

За результатами ультразвукової доплерографії магістральних судин нирок з'ясувалося, що IR магістральних вен та артерій нирок у групі з ГУН виявилися достовірно більшими, ніж у групі без ГУН. Отже, розвиток ГУН при С у дітей характеризується наявністю вазоконстрикції як аферентних, так і еферентних магістральних судин нирок, що підтверджує гіпотезу щодо вагомості ролі місцевих гемодинаміч-

**Показники віку, маси тіла, тяжкості стану,
системної запальної відповіді та функціонального стану нирок, $x \pm Sx$**

Показник	Група без ГУН, n=133	Група з ГУН, n=37	p
Вік, міс.	37,6±5,8	32,3±9,7	> 0,05
Маса, кг	14,4±1,4	12,5±2,3	> 0,05
Температура тіла, °С	38,4±0,2	38,1±0,3	> 0,05
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	18,9±1,4	17,5±1,8	> 0,05
Молоді форми, %	18,2±2,3	24,1±3,8	> 0,05
Лактат, ммоль/л	2,9±0,3	5,0±0,9	< 0,05
Бал за SOFA	3,8±0,4	8,9±0,7	< 0,001
ЧСС, уд./хв	133,2±3,1	146,3±5,8	< 0,05
САТ, мм рт. ст.	70,0±1,7	61,5±2,2	< 0,01
Креатинін крові, мкмоль/л	88,7±2,1	223,7±25,3	< 0,001
Діурез, мл/(кг·год)	2,8±0,2	2,1±0,2	< 0,05
Кліренс креатиніну, мл/хв	129,4±26,2	42,7±13,8	< 0,01
КФ, мл/хв	236,1±33,9	101,9±28,3	< 0,01
PaO ₂ /FiO ₂	364,90±31,67	252,62±30,00	< 0,05
pNa	7,42±0,02	7,21±0,08	< 0,05
АВа, ммоль/л	20,00±1,14	13,96±2,29	< 0,05
ВВа, ммоль/л	43,44±1,20	32,69±3,59	< 0,01
±BEv, ммоль/л	-3,04±1,04	-12,20±2,19	< 0,001
SOFA, бали	3,82±0,39	8,85±0,73	< 0,001
Glasgow, бали	10,58±0,49	8,77±0,58	< 0,05
Летальність, %	11,0±4,0	39,4±8,6	< 0,01

них розладів у розвитку ГУН. Про це також свідчать одержані дані щодо достовірно меншого вмісту сумарних метаболітів NO ($p < 0,05$) у хворих із ГУН, порівняно із хворими без ГУН, на тлі збільшеного рівня ендотеліну (табл. 2). Тому одержані результати дають можливість підтримати думку щодо важливої ролі ендотеліальної дисфункції та розладів ниркового кровообігу у розвитку ГУН при С у дітей, що загалом збігається з актуальними світовими даними [8].

Таким чином, при ГУН відбувається розвиток значного спазму магістральних вен нирок із «артеріалізацією» кровотоку (рис. 1). Норма для порівняння подана на рис. 2.

З урахуванням одержаних даних щодо змін кровотоку магістральними судинами нирок при септичних станах у дітей та статистично значущих відмінностях у показниках ниркового кровотоку у хворих із ГУН і без ГУН, було визначено прогностичну й діагностичну значущість показників IR і PI правої та лівої магістральних вен і артерії нирок. Як значуща для діагностики вазоспазму величина показників IR і PI обрано їх значення, які перевищували 75 перцентиль у контрольній групі. Одержані показники становили для магістральних вен — IR понад 0,43, PI понад 0,61; для магістральних артерій — IR понад 0,77; PI понад 1,58.

Найбільша чутливість виявилася притаманною для підвищення IR та PI магістральних ниркових вен. Вона дорівнювала 91 %. Специфічність ознаки підвищення цих індексів понад норму становила 58 % для IR та 67 % для PI. Точність тесту

**Показники кровообігу магістральними судинами нирок
та вмісту вазоактивних медіаторів у сироватці крові
у хворих з гострим ушкодженням нирок та без нього, $x \pm Sx$**

Показник	Група без ГУН, n=133	Група з ГУН, n=37	p
Vmax A ren D, см/с	71,0±3,9	71,2±7,0	> 0,05
Vmax A ren S, см/с	73,1±4,0	67,6±6,3	> 0,05
Vmin A ren D, см/с	21,5±1,5	14,0±1,5	< 0,001
Vmin A ren S, см/с	22,0±1,5	12,8±1,3	< 0,001
IR A ren D, ум. од.	0,68±0,02	0,77±0,02	< 0,01
IR A ren S, ум. од.	0,69±0,02	0,78±0,02	< 0,01
Vmax V ren D, см/с	26,2±1,5	22,4±1,5	> 0,05
Vmax V ren S, см/с	23,9±1,6	20,8±1,6	> 0,05
Vmin V ren D, см/с	15,7±1,0	8,5±0,6	< 0,001
Vmin V ren S, см/с	14,1±0,6	8,2±0,7	< 0,001
IR V ren D, ум. од.	0,39±0,02	0,60±0,03	< 0,001
IR V ren S, ум. од.	0,37±0,02	0,57±0,03	< 0,001
Сумарні метаболіти NO, мкмоль/л	50,31±4,23	37,00±4,97	< 0,05
Ендотелін, фмоль/л	0,75±0,24	0,46±0,11	> 0,05

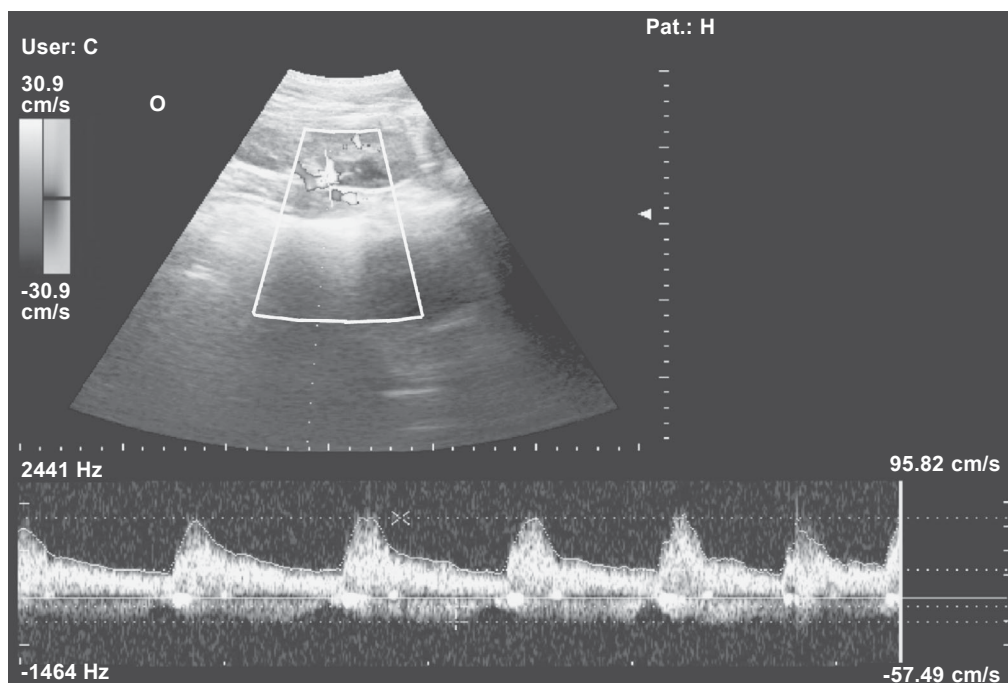


Рис. 1. Допплерограма ниркового кровотоку
магістральними артеріями та венами при гострому ушкодженні нирок

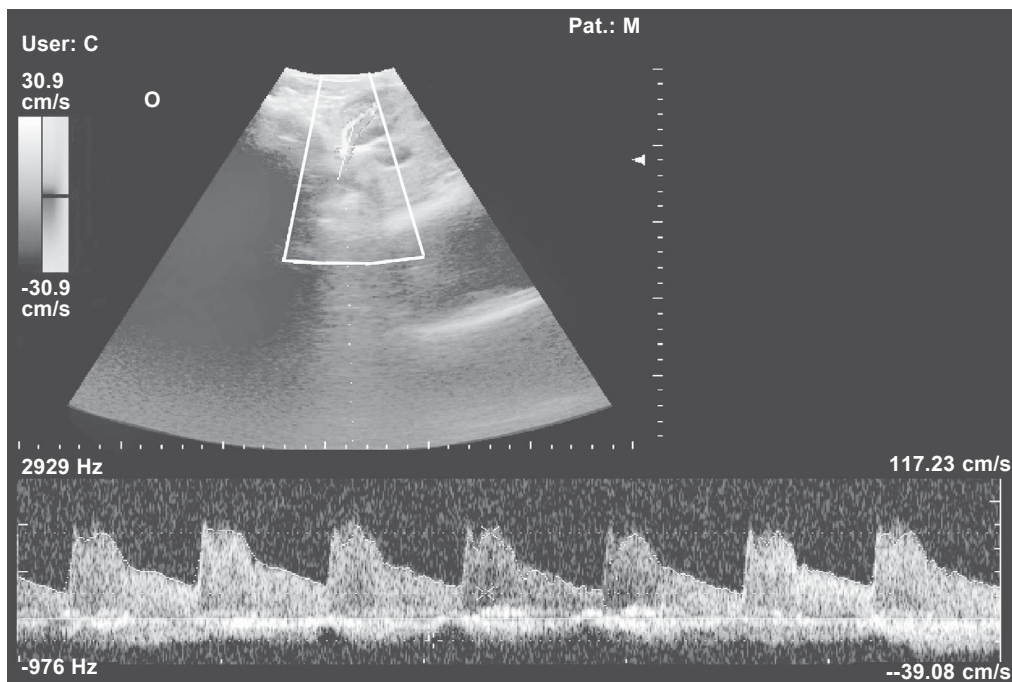


Рис. 2. Допплерограма ниркового кровотоку у нормі

сягала 76 %, ППТ для цих показників становив 56 %, а НПТ — 94 %. Показники артеріального кровотоку, які відбивали збільшення IR та PI понад норму, порівняно із показниками венозного кровотоку, виявилися менш чутливими (58 %), але дещо більш специфічними — 76 % (табл. 3). Показники TT та ППТ майже не відрізнялися. Показник НПТ для артеріальних судин також був дещо меншим, ніж для венозних (табл. 3).

При аналізі частоти розвитку септичної ГУН у обстежених хворих з'ясувалося, що за наявності IR магістральних ниркових вен понад 43 креатинін крові понад 110 мкмоль/л був у (51,0±7,0) % пацієнтів, у хворих з IR магістральних ниркових вен менше 43 — лише у (14,0±5,0) % хворих, отже, високо достовірно рідше ($p < 0,001$).

Зважаючи на те, що ультразвукове визначення кут-незалежних показників IR та PI магістральних вен нирок є неінвазивним, технічно нескладним і швидким ме-

Таблиця 3

Діагностична значущість показників ренального кровотоку при прогнозуванні розвитку гострого ушкодження нирок при сепсисі у дітей, %

Показник	Показник			
	IR V ren > 0,43	PI V ren > 0,61	IR A ren > 0,77	PI A ren > 1,58
ЧТ	91	91	58	58
СТ	58	67	78	76
ТТ	70	76	70	69
ПЗПТ	56	56	61	59
НПТ	94	91	93	75

тодом дослідження, якому притаманна достатньо висока чутливість, його можна використовувати як експрес-діагностику та прогнозування розвитку ГУН у дітей. Одержані під час дослідження дані демонструють загалом зіставні з роботами D. Schnell et al. результати щодо високої діагностичної та прогностичної значущості ультразвукових критеріїв ренальної вазоконстрикції для виявлення ГУН у хворих з відділень інтенсивної терапії [9; 10].

Клінічний приклад № 1

Дитина Ш., 10 міс., маса тіла 10 кг. Доправлена до ВАІТ КЗОЗ ХОДІКЛ із діагнозом: блискавична менінгококцемія, септичний шок, синдром Уотерхауса — Фрідериксена. При надходженні стан украй тяжкий. Рівень свідомості — 5 балів за шкалою ком Glasgow, за SOFA — 17 балів (імовірність летального кінця — понад 83 %). Менінгеальні знаки негативні. Температура тіла — 36,0 °С. Шкіра бліда з «мармуровим» рисунком. Симптом «блідої плями» 6 с. Кінцівки холодні на дотик. Періоральний ціаноз, акроціаноз. На обличчі, тулубі, кінцівках зливне геморагічне висипання, гіпостази, некрози. Заінтубована. Проводиться ШВЛ. Аускультативно з обох боків вислуховується крепітація. Тони серця прискорені. Систолічний шум на верхівці, ЧСС — 179 за 1 хв, пульс на *a. radialis* зниженого наповнення, АТ — 76/38 мм рт. ст. Живіт м'який. Діурез знижений.

Клінічний аналіз крові: гемоглобін — 135 г/л, еритроцити — $4,4 \cdot 10^{12}$ /л, кольоровий показник — 0,91, лейкоцити — $26,0 \cdot 10^9$ /л, паличкоядерні нейтрофіли — 25 %, сегментоядерні нейтрофіли — 28 %, лімфоцити — 32 %, моноцити — 12 %, ШОЕ — 41 мм/год.

Вміст електролітів сироватки крові: K^+ — 10,9 ммоль/л (норма 3,5–5,3 ммоль/л), Na^+ — 169,3 ммоль/л (норма 135,0–145,0 ммоль/л), іонізований Ca^{++} — 4,27 ммоль/л (норма 1,1–1,3 ммоль/л), Cl^- — 120,0 ммоль/л (норма 92,0–105,0 ммоль/л). Висновок: гіперкаліємія, гіпернатріємія, гіперкальціємія, гіперхлоремія.

Показники газів і КОС: венозна кров — pO_2 61,6 мм рт. ст., pCO_2 — 47,0 мм рт. ст., $ScvO_2$ — 54,8 %, pH — 6,78, HCO_3^- — 6,8 ммоль/л, ВВ — 18,4 ммоль/л, ВЕ — -28,8. Агир — 57,7 ммоль/л (норма < 15,0 ммоль/л). Артеріальна кров: pO_2 — 139,6 мм рт. ст., pCO_2 — 35,2 мм рт. ст., SaO_2 — 93,5 %, pH — 6,82, HCO_3^- — 5,6 ммоль/л, ВВ — 17,6 ммоль/л, ВЕ — -29,7. Лактат венозної крові — 16,7 ммоль/л, лактат артеріальної крові — 7,51 ммоль/л (норма < 1,0 ммоль/л). Висновок: декомпенсований метаболічний ацидоз, збільшення аніонного інтервалу за рахунок лактатацидозу.

Показники кровообігу у ниркових венах: PI V ren 0,78, IR V ren = 0,51. Висновок: збільшені PI та IR, що є типовим для ГУН. Проведене дослідження азотистих шлаків крові: сечовина — 25,4 ммоль/л, креатинін — 531,0 ммоль/л. Діурез дорівнював 1,3 мл/(кг·год) на тлі використання салуретиків. Кліренс креатиніну становив 3,4 мл/(хв·м²) (норма 80,0–120,0 мл/(хв·м²)), швидкість клубочкової фільтрації 7,5 мл/(хв·м²) (норма 63,0–91,0 мл/(хв·м²)). Підтверджена наявність ГУН.

Стан дитини погіршувався за рахунок розвитку синдрому поліорганної недостатності. Летальний кінець настав на 3-тю добу перебування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії.

Клінічний приклад № 2

Дитина С., 2 років, маса тіла 12,5 кг. Надійшла до відділення анестезіології та інтенсивної терапії з діагнозом: блискавична менінгококцемія, септичний шок, синдром Уотерхауса — Фрідериксена. При надходженні стан украй тяжкий. Рівень свідомості 15 балів за шкалою ком Glasgow, за SOFA — 13 балів (імовірність летального кінця понад 83 %). Менінгеальні знаки негативні. Температура тіла — 39,2 °С. Шкіра бліда з «мармуровим» рисунком. Симптом «блідої плями» 4 с. Кінцівки холодні на дотик. Періоральний ціаноз, акроціаноз. На обличчі, тулубі, кінцівках зливне геморагічне висипання, гіпостази, некрози. Заінтубована. Проводиться ШВЛ. Аускультативно дихання жорстке, з обох боків вислуховується крепітація. Тони серця прискорені. Систолічний шум на верхівці, ЧСС — 160 за 1 хв, пульс на *a. radialis* зниженого наповнення, АТ — 80/55 мм рт. ст. Живіт м'який. Діурез знижений.

Клінічний аналіз крові: гемоглобін — 120,7 г/л, еритроцити — $4,3 \cdot 10^{12}$ /л, кольоровий показник — 0,88, лейкоцити — $1,5 \cdot 10^9$ /л, паличкоядерні нейтрофіли — 19 %, сегментоядерні нейтрофіли — 44 %, лімфоцити — 33 %, моноцити — 3 %, еозинофіли — 1 %, ШОЕ — 16 мм/год.

Вміст електролітів сироватки крові: K^+ — 3,2 ммоль/л (норма 3,5–5,3 ммоль/л), Na^+ — 136,8 ммоль/л (норма 135,0–145,0 ммоль/л), іонізований Ca^{++} — 1,05 ммоль/л (норма 1,1–1,3 ммоль/л), Cl^- — 96,0 ммоль/л (норма 92,0–105,0 ммоль/л). Висновок: помірна гіпокальціємія та гіпокаліємія.

Показники газів і КОС: венозна кров — pO_2 42,3 мм рт. ст., pCO_2 — 35,7 мм рт. ст., $ScvO_2$ — 69,5 %, pH — 7,29, HCO_3^- — 16,8 ммоль/л, ВВ — 38,8 ммоль/л, ВЕ — -7,9. Агур — 28,3 ммоль/л (норма < 15,0 ммоль/л). Артеріальна кров: pO_2 — 130,4 мм рт. ст., pCO_2 — 23,3 мм рт. ст., SaO_2 — 98,6 %, pH — 7,35, HCO_3^- — 12,4 ммоль/л, ВВ — 36,9 ммоль/л, ВЕ — -10,6. Лактат венозної крові — 2,5 ммоль/л, лактат артеріальної крові — 2,5 ммоль/л (норма < 1,0 ммоль/л). Висновок: метаболічний ацидоз, частково компенсований респіраторним алкалозом, збільшення аніонного інтервалу за рахунок лактатацидозу.

Показники кровообігу у ниркових венах: PI V ren 0,22, IR V ren 0,19. Висновок: зменшення PI та IR. Зменшення PI та IR є не типовим для ГУН. Проведено дослідження азотистих шлаків крові: сечовина — 6,6 ммоль/л, креатинін — 88,5 мкмоль/л.

Стан дитини погіршувався за рахунок стрімкого прогресування катехоламін-резистентного септичного шоку, ДВЗ-синдрому. Летальний кінець наступив за 20 год перебування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії.

Висновки

1. Септичне гостре ушкодження нирок у дітей асоційоване з розладами ниркового кровотоку у вигляді артеріальної та венозної вазоконстрикції.

2. Імовірна причина розладів ниркової гемодинаміки — ендотеліальна дисфункція з відносним дефіцитом вазодилаторів (оксиду азоту) на тлі високого рівня вазоконстрикторів (ендотеліну).

3. Для прогнозування та діагностики гострого ушкодження нирок при сепсисі у дітей ефективним є вимірювання пульсаційного індексу та індексу резистентності у магістральних ниркових венах. Зростання індексу резистентності магістральних ниркових вен понад 43 та пульсаційного індексу понад 61 є високочутливими (91 %) та достатньо специфічними (58 %) ознаками розвитку гострого ушкодження нирок.

ЛІТЕРАТУРА

1. *The epidemiology of severe sepsis in children in the United States* / R. S. Watson, J. A. Carcillo, W. T. Linde-Zwirble [et al.] // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167. – P. 695–701.
2. *EPISEPSIS: a reappraisal of epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units* / C. Brun-Buisson, P. Meshaka, P. Pinton [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2004. – № 4. – P. 580–588.
3. *Epidemiology of sepsis in Germany: results from prospective multicenter study* / C. Engel, F. M. Brunkhorst, H.-G. Bone [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2007. – № 4. – P. 606–618.
4. *Zarjou A. Sepsis and Acute Kidney Injury* / A. Zarjou, A. Agarwal // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 999–1006.
5. *Septic versus non-septic acute kidney injury in critically ill patients: characteristics and clinical outcomes.* / M. Cruz, J. G. Athayda de Olivera Dantas, T. M. Levi [et al.] // *Rev Bras Ter Intensiva.* – 2014. – Vol. 26 (4). – P. 384–391.
6. *Poukkane M. Acute kidney injury in severe sepsis and septic shock* / M. Poukkane // *Academic dissertation.* – Helsinki, 2015. – 108 p.
7. *Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study* / M. Legrand, C. Duplus, C. Simon [et al.] // *Crit. Care.* – 2013. – Vol. 17. – P. 278.
8. *Bilgili B. Sepsis and Acute Kidney Injury* / B. Bilgili, M. Haliloglu, I. Cinel // *Turk J Anaesth Reanim.* – 2015. – Vol. 42. – P. 294–301.

9. Renal Resistive Index Better Predicts the Occurrence of Acute Kidney Injury than Cystatin C / D. Schnell, S. Deruddre, A. Harrois [et al.] // Shock. – 2012. – Vol. 38. – P. 592–597.

10. Schnell D. Bedside Doppler ultrasound for the assessment of renal perfusion in the ICU: advantages and limitations of the available techniques / D. Schnell, M. Darmon // Critical Ultrasound Journal. – 2015. – Vol. 7, N 8. – DOI 10. 1186/s13089-015-0024-6.

REFERENCES

1. Watson R.S., Carcillo J.A., Linde-Zwirble W.T., Clermont G., Lidicker J., Angus D.C. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med* 2003; 167: 695-701.

2. Brun-Buisson C., Meshaka P., Pinton P., Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 4: 580-588.

3. Engel C., Brunkhorst F.M., Bone H-G. Epidemiology of sepsis in Germany: results from prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007; 4: 606-618.

4. Zarjou A., Agarwal A. Sepsis and Acute Kidney Injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 999-1006.

5. Cruz M.G., Athayda de Olivera Dantas J.G., Levi T.M., de Seixas Rocha M., Pinto de Souza S., Boa-Sorte N., Guerreiro de Moura C.G., Margarita Sampaio Cruz C. Septic versus non-septic acute kidney injury in critically ill patients: characteristics and clinical outcomes. *Rev Bras Ter Intensiva* 2014; 26 (4): 384-391.

6. Poukkane M. Acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. *Academic dissertation.* Helsinki, 2015. 108 p.

7. Legrand M., Duplus C., Simon C., Gayat E., Mateo J., Lukaszewicz A-C., Payen D. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit. Care.* 2013; 17: 278.

8. Bilgili B., Haliloglu M., Cinel I. Sepsis and Acute Kidney Injury. *Turk J Anaesth Reanim* 2015; 42: 294-301.

9. Schnell D., Deruddre S., Harrois A., Pottecher J., Cosson C., Adoui N., Benhamou D., Vicaut E., Azoulay E., Duranteau J. Renal Resistive Index Better Predicts the Occurrence of Acute Kidney Injury than Cystatin C. *Shock* 2012; 38: 592-597.

10. Schnell D., Darmon M. Bedside Doppler ultrasound for the assessment of renal perfusion in the ICU: advantages and limitations of the available techniques. *Critical Ultrasound Journal* 2015; 7: 8. DOI 10. 1186/s13089-015-0024-6.

Надійшла 14.03.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. Ю. Ю. Кобеляцький

УДК 616.37-002-089:616-005.1-08

С. С. Щербаков, К. П. Кірпічнікова, В. О. Іванова,
К. С. Кушнір, Г. О. Данілова

ВПЛИВ ЕПІДУРАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ НА СТАН СИСТЕМИ РЕГУЛЯЦІЇ АГРЕГАТНОГО СТАНУ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ДЕСТРУКТИВНИЙ ПАНКРЕАТИТ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.37-002-089:616-005.1-08

С. С. Щербаков, Е. П. Кирпичникова, В. А. Иванова, Е. С. Кушнір,
А. А. Данилова

ВЛИЯНИЕ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Актуальность. Результаты исследований показывают, что изменения в системе гемостаза при остром деструктивном панкреатите (ОДП) направлены в

сторону ее активации, в то время как антигемостатическая активность возникает на поздних стадиях развития ОДП и ассоциируется с развитием ДВС-синдрома.

Цель — улучшение результатов интенсивной терапии у больных ОДП путем комплексной коррекции нарушений системы регуляции агрегатного состояния крови.

Материалы и методы. В исследование вошли 60 пациентов с ОДП, которые были разделены на две группы. Больные контрольной (1-й) группы (30 пациентов) получали обезболивание на основе опиоидов (промедол) в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в ходе консервативной терапии, во время проведения анестезии для аналгезии также были использованы опиоидные анальгетики (фентанил). Больные исследуемой (2-й) группы (30 пациентов) получали обезболивание на основе эпидурального введения местного анестетика в сочетании с НПВП в ходе консервативной терапии, для проведения анестезии в качестве метода обезболивания была выбрана эпидуральная анестезия (ЭА). Состояние системы гемостаза оценивалось на 1-е и 3-и сутки с помощью низкочастотной пьезоэлектрической тромбоэластографии (НПТЭГ).

Результаты. Показатели НПТЭГ, характеризующие состояние системы гемостаза у больных ОДП от начала лечения, имели существенные отличия от нормальных значений. По данным НПТЭГ, у пациентов 1-й группы выявлено статистически достоверное усиление и ускорение агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляцию и угнетение фибринолиза, которые сохраняются на 3-и сутки лечения. На 3-и сутки лечения больных ОДП 2-й группы динамика состояния системы гемостаза, по данным НПТЭГ, была положительная, с тенденцией к нормализации показателей агрегации и фибринолиза.

Выводы. Таким образом, ЭА действует на состояние гемостаза, предотвращает развитие патогенетического каскада с помощью нормализации микроциркуляции и гемокоагуляции как в железе, так и в спланхической зоне в целом.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, гемостаз, эпидуральная анестезия.

UDC 616.37-002-089:616-005.1-08

S. S. Shcherbakov, K. P. Kirpichnikova, V. O. Ivanova, K. S. Kushnir, G. O. Danilova

EFFECT OF EPIDURAL ANALGESIA ON THE HEMOCOAGULATION SYSTEM STATE IN PATIENTS WITH ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS

Background. Changes in hemostasis following acute destructive pancreatitis (ADP) are directed towards its activation and antihemostatic activity, occurs in the later stages of the ADP and is associated with the development of DIC.

Aim. To improve the results of ADP intensive therapy by the complex correction of the blood aggregation regulation system.

Materials and methods. The study included 60 patients with ADP, were divided into 2 groups. Patients of the 1 group (control) — 30 patients, received opioid analgesia (promedol, fentanyl) in combination with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for conservative therapy. The patients of 2nd group (30 patients) had analgesia by epidural administration of local anesthetic in combination with the NSAID during conservative therapy. Hemostatic system was evaluated at 1 and 3 days with the help by low-frequency piezoelectric thromboelastography (LPTEG).

Results. LPTEG indicators characterizing the state of the hemostatic system in patients with ADP from the start of treatment had significant differences from normal values. According to LPTEG patients of 1 group had statistically significant enhancement and acceleration of platelet aggregation, inhibition of fibrinolysis and increased coagulation activity, that persist on the 3rd day of treatment. On the 3rd day of treatment the 2nd group patients had positive dynamics of the hemostatic system, with a tendency to normalization of aggregation and fibrinolysis.

Key words: acute destructive pancreatitis, hemostasis, epidural anesthesia.

За останнє десятиріччя показники захворюваності на хвороби підшлункової залози та їх поширеності значно підвищилися [1; 2]. Незважаючи на досягнуті успіхи в діагностиці та лікуванні гострого панкреатиту, сьогодні з упевненістю не можна прогнозувати результат лікування хворого з цією патологією. Ендотоксикоз, поліорганна недостатність, тромбоеморагічні ускладнення, що виникають при гострому деструктивному панкреатиті (ГДП), нерідко важко піддаються корекції, змушують шукати нові методи та засоби, що поліпшують прогноз і перебіг захворювання. ДВЗ-синдром розглядається як один з можливих випадків коагуляційно-фібринолітичних відхилень при ГДП [3]. Результати досліджень показують, що зміни в системі гемостазу при ГДП спрямовані в бік її активації, тимчасом як антигемостатична активність виникає на пізніх стадіях розвитку ГДП і асоціюється авторами з розвитком ДВЗ-синдрому [4; 5].

Мета дослідження — поліпшення результатів інтенсивної терапії у хворих на ГДП шляхом комплексної корекції порушень системи регуляції агрегатного стану крові.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 60 пацієнтів, які пройшли лікування з приводу ГДП у період з 2010 по 2015 рр. на базі відділень хірургії та інтенсивної терапії Одеського обласного медичного центру та Одеської обласної клінічної лікарні.

Критеріями включення до дослідження були: наявність у пацієнта ГДП, верифікованого за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) або ультразвукового дослідження (УЗД), вік — 18 років і більше, відсутність факторів, позначених у складі критеріїв виключення, інформована письмово оформлена згода пацієнта на участь у дослідженні.

Хворі на ГДП входили в одну з двох груп — досліджувану або контрольну залежно від виду знеболювання. Включення хворого на ГДП в ту чи іншу групу відбувалося випадковим чином, кожного нового пацієнта, що надійшов із ГДП, почергово включали у 1-шу або 2-гу групу. Хворі обох груп були обстежені однаковим чином, отримували одну й ту ж схему інтенсивної терапії, показання до оперативного втручання встановлювали на підставі однакових критеріїв. Хворі контрольної (1-ї) групи (30 пацієнтів) отримували знеболювання на основі опіоїдів (промедол) у поєднанні з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) у ході консервативної терапії, під час проведення анестезії для аналгезії також були використані опіоїдні анальгетики (фентаніл). Хворі досліджуваної (2-ї) групи (30 пацієнтів) отримували знеболювання на основі епідурального введення місцевого анестетика в поєднанні з НПЗП під час консервативної терапії, для проведення анестезії як метод знеболювання була обрана епідуральна анестезія (ЕА). Обстеження хворих на ГДП включало збір скарг, анамнезу, клінічне, інструментальне та лабораторне дослідження. Найчастішими скаргами були: болі в епігастрії (98,33 %), нудота (96,67 %), здуття живота (83,33 %), загальна слабкість (83,33 %), блювання (63,33 %). Також пацієнти скаржилися на серцебиття, відсутність апетиту, появу синоптичних плям у ділянці попереку, на передній черевній стінці. В анамнезі — дія одного з таких етіологічних факторів: вживання надмірної кількості алкоголю або алкоголю низької якості, похибки в дієті, патологія жовчовивідних шляхів, травма живота — або їх поєднання. Клінічно визначалися такі симптоми: болі в епігастрії (98,33 %), нудота (96,67 %), тахікардія (85 %), здуття живота (83,33 %), блювання (63,33 %), напруження м'язів живота (41,67 %), гіпертермія (28,33 %), симптоми порушення мікроциркуляції — Мондора, Холстеда, Кюллена (16,67 % сумарно). Практично у 20 % хворих відзначалася блідість шкірних покривів, іктеричність шкірних покривів спостерігалася у 16,67 % хворих. Також характерним симптомом була наявність інфільтрату, що добре пальпувався, у верхніх відділах живота (15 %).

Для встановлення діагнозу, диференційної діагностики, уточнення супровідної патології та ускладнень, визначення динаміки захворювання хворим на ГДП прово-

дили інструментальні, лабораторні дослідження, оцінювали загальний стан, визначали ЧСС, ЧД, АТ, ЦВТ, SpO₂, температуру тіла, величину діурезу, враховували фізикальні дані, вираженість больового синдрому за шкалою ВАШ. Застосовували шкалу прогнозування стану хворого на ГДП Ranson, оцінку обсягу ураження тканини підшлункової залози (ПЗ) за Balhazar. Досліджували біохімічні показники системи гемокоагуляції та дані нового інструментального методу дослідження системи гемостазу — низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ). При встановленні діагнозу використовували інструментальні методи — УЗД, КТ, фіброгастродуоденоскопію. Хворим на ГДП проводили рентгенографію грудної клітки і черевної порожнини, ЕКГ, ЕКГ-моніторинг. За необхідності — діагностичну лапароскопію, лапароцентез, зондування шлунка, плевральну пункцію, ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію, ендоскопічну папілосфінктеротомію.

Для верифікації діагнозу ГДП, об'єктивної оцінки тяжкості стану хворого і тяжкості перебігу захворювання проводили такі лабораторні дослідження у хворих на ГДП усіх досліджуваних груп з метою оцінки: рівня активних панкреатичних ферментів (α -амілази) у крові та сечі; вираженості панкреатичної деструкції (гіпоальбумінемія, гіпокальціємія, гіперглікемія, аланін амінотрансфераза, аспартатаміно-трансфераза); інтенсивності загального запалення (лейкоцитоз, нейтрофілоз, паличкоядерне зміщення вліво, ШОЕ, С-реактивний білок); можливої обструкції жовчовивідних шляхів, цитолітичного синдрому печінки, печінкової недостатності (загальний білірубін, пряма та непряма його фракції (за методом Єндрасека), трансамінази, лужна фосфатаза); видільної функції нирок (сечовина, креатинін); проводили загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, визначали загальний білок крові, а також концентрацію іонів основних електролітів крові: K⁺, Na⁺, Ca²⁺, Cl⁻; групу та резус-належність; маркери гострого інфаркту міокарда: Т-тропоніни, МВ-фракція креатинкінази. Хворим на ГДП проводили бактеріологічне дослідження виділень з черевної порожнини, випоту з сальникової сумки, ділянок некротизованої ПЗ, матеріалу, отриманого за допомогою пункції ПЗ та плевральної порожнини, виділень з трахеобронхіального дерева. Операції пацієнтам з ГДП 1-ї групи виконували під внутрішньовенною анестезією зі штучною вентиляцією легень (ШВЛ). Премедикація — промедол 20 мг, димедрол 0,2 мг/кг, атропіну сульфат 0,01 мг/кг і сибазон 0,1 мг/кг. Індукція в наркоз — тіопентал натрію 5 мг/кг, інтубація трахеї після міорелаксації — дитилін 2 мг/кг маси тіла хворого. Підтримання анестезії — пропофол 6–10 мг/(кг·год) або калісол 1,5–2 мг/(кг·год). Міорелаксація — ардуан 0,04 мг/кг, ШВЛ у режимі нормовентиляції, аналгезія — фентаніл 2–4 мкг/(кг·год).

Операції пацієнтам з ГДП 2-ї групи проводили під комбінованою епідуральною та внутрішньовенною анестезією з ШВЛ. Премедикація — димедрол 0,2 мг/кг, атропіну сульфат 0,01 мг/кг і сибазон 0,1 мг/кг. Індукція в наркоз — тіопентал натрію 5 мг/кг, інтубація трахеї після міорелаксації — дитилін 2 мг/кг маси тіла хворого. Підтримання анестезії — пропофол 6–10 мг/(кг·год) або калісол 1,5–2 мг/(кг·год). Міорелаксація — ардуан 0,04 мг/кг, ШВЛ у режимі нормовентиляції. Аналгезія: епідуральне введення наропіну. Інтраопераційне епідуральне знеболювання проводилося в епідуральний катетер, встановлений найближчим, після госпіталізації до відділення інтенсивної терапії, часом. Розрахункова доза 6–10 мл (залежно від маси і зросту пацієнта) 1 % розчину наропіну протягом 5–7 хв за 10–15 хв до індукції в наркоз. За необхідності введення наропіну повторювали через 1–2 год, знеболювання продовжували в палаті інтенсивної терапії.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням відомих у медичній статистиці формул і складалась вона з визначення середніх значень числової характеристики досліджуваного процесу, числової характеристики ступеня мінливості процесу, оцінки довірчого інтервалу та рівня значущості, кореляційного аналізу і визначення довірчості кореляції. Більшість цифрових показників, отриманих у результаті дослідження, піддавалися статистичній обробці за методом Стью-

дента з обчисленням середнього арифметичного (M), середнього квадратичного відхилення (D), критерію достовірності відмінності середніх величин (t). Відмінності вважалися достовірними, якщо р менше 0,05, що відповідає 95 % та більшій ймовірності безпомилкового прогнозу.

Математичну обробку результатів дослідження здійснювали після створення бази даних у системі Microsoft за допомогою пакета програм, інтегрованих у систему Microsoft Office з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Показники НПТЕГ, що характеризують стан системи РАСК у хворих на ГДП з початку лікування, мали істотні відмінності від нормальних даних гемовіскозиграми. За даними НПТЕГ, виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників агрегатного стану крові (A0), часу контактної фази коагуляції (R (t1)) та інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК), які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, показник ІКК у хворих на ГДП до початку лікування становив $140,10 \pm 2,32$, при нормі $84,30 \pm 1,01$, що перевищує показники здорової людини на 66,19 %; початковий показник A0 при нормі ($222,25 \pm 15,33$) відн. од. підвищився до ($431,17 \pm 25,44$) відн. од., що сягало 94,00 % підвищення; R (t1) визначений на рівні ($1,65 \pm 0,26$) с при нормі ($2,36 \pm 0,14$) с, що є зниженням показника на 30,08 %. Усі перелічені зміни у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу: збільшення амплітуди та інтенсивності агрегації та скорочення її часу — вказують на достовірне посилення та пришвидшення агрегації тромбоцитів у хворих на ГДП до початку лікування.

При характеристиці I та II ланок коагуляції було відзначено збільшення амплітудних та укорочення хронометричних показників НПТЕГ. При порівнянні результатів із групою здорових добровольців були отримані такі дані: збільшення показника константи тромбінової активності (КТА) на 104,27 % до $31,09 \pm 0,55$ при нормі $15,22 \pm 0,32$, індексу коагуляційного драйву (ІКД) на 88,27 % до $39,82 \pm 1,10$ при нормі $21,15 \pm 0,60$, індексу полімеризації згустка (ІПЗ) на 85,12 %, збільшення максимальної щільності згустка (МА) на 58,02 %, зменшення часу згортання крові (ЧЗК (t3)) на 45,61 % (рис. 1).

Із наведених даних зрозуміло, що у хворих на ГДП на тлі активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу відзначається суттєва структурна (збільшення амплітуди показника МА НПТЕГ) і хронометрична (скорочення ІКК, ІКД, КТА та ЧЗК НПТЕГ) гіперкоагуляція з підвищеною генерацією тромбіну (збільшення показника тромбінової активності A0, R (t1), ІКК НПТЕГ) та пригнічення фібринолітичної активності крові — інтенсивності реакції та лізису згустка (ІРЛЗ).

На 3-тю добу лікування хворих на ГДП 1-ї групи динаміка стану системи РАСК, за даними НПТЕГ, була позитивною (табл. 1).

Згідно з цими даними, стан системи РАСК у хворих на ГДП 1-ї групи на 3-тю добу лікування характеризується помірними змінами гемоконцентраційного потенціалу в усіх його складових компонентах, порівняно з показниками цієї ж групи на початку лікування (1-ша доба). У первинній ланці гемостазу зберігаються порушення агрегації тромбоцитів. За даними НПТЕГ виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників A0, R (t1) та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів (див. табл. 1). Так, показник ІКК у хворих на ГДП на 3-тю добу лікування становив $137,68 \pm 2,14$, що достовірно ($p < 0,001$) перевищує показник норми на 63,32 %. Початковий показник агрегатного стану крові A0 на 3-тю добу становив ($406,76 \pm 22,45$) відн. од., що достовірно ($p < 0,001$) сягало 83,02 % підвищення порівняно з нормою. Час контактної фази коагуляції R (t1) знизився до ($1,76 \pm 0,22$) хв, що є скороченням показника на 25,42 % ($p < 0,001$). Усі перелічені достовірні зміни у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу: збільшення амплітуди, інтенсивності агрегації та скорочення її часу — вказу-

Амплітуда, відн. од.

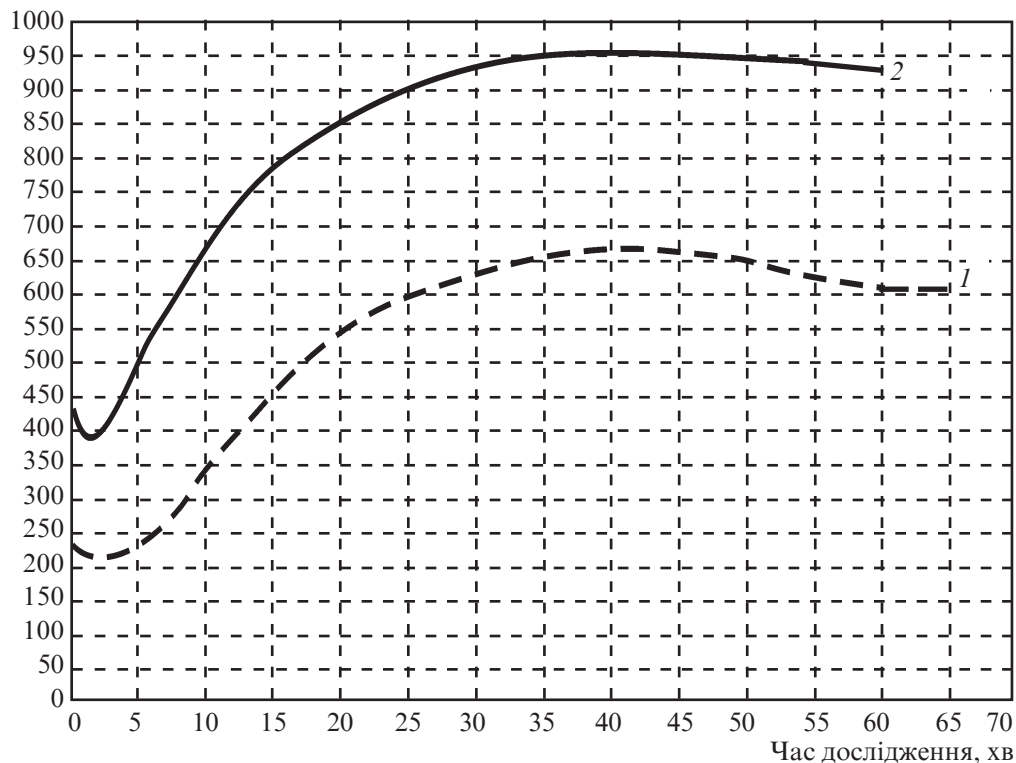


Рис. 1. Інтегральний графік низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії зміни агрегатного стану крові у хворих на гострий деструктивний панкреатит (1) на початку лікування та тромбоеластограма здорової людини (2)

Таблиця 1

Динаміка стану системи РАСК у 1-й групі хворих на гострий деструктивний панкреатит на 3-тю добу лікування, М±σ

Показник	Норма	Хворі на ГДП до початку лікування (1-ша доба)	Хворі на ГДП у процесі лікування (3-тя доба)
A0	222,25±15,33	430,56±24,94*	406,76±22,45*
R (t1)	2,36±0,14	1,63±0,25*	1,76±0,22*
ІКК	84,30±1,01	141,31±2,31*	137,68±2,14*
КТА	15,22±0,32	31,13±0,54*	29,58±0,45**
ЧЗК (t3)	8,42±0,18	4,60±0,40*	4,79±0,33*
ІКД	21,15±0,60	39,67±1,07*	35,61±0,87**
ІПЗ	14,45±0,42	26,81±0,66*	21,40±0,55**
МА	525,45±30,50	834,54±55,41*	798,64±46,93*
ІРЛЗ	16,45±0,40	8,87±0,68*	10,12±0,60*

Примітка. У табл. 1, 2: * — розбіжності достовірні порівняно з групою здорових добровольців (p<0,001); ** — розбіжності достовірні у 1-й групі пацієнтів на 3-тю добу порівняно з тією ж групою на 1-шу добу (p<0,05).

ють на посилення та пришвидшення агрегації тромбоцитів у хворих на ГДП 1-ї групи на 3-тю добу порівняно з показниками здорових добровольців.

Щодо характеристики I та II ланок коагуляції було відзначено статистично достовірне ($p < 0,001$) зменшення амплітудних і подовження часових показників НПТЕГ порівняно з показниками норми. Отримані такі дані: збільшення показника КТА на 94,35 % до $29,58 \pm 0,45$; збільшення показника ІКД на 68,37 % до $35,61 \pm 0,87$; збільшення ІПЗ на 48,10 % до $21,40 \pm 0,55$, збільшення МА на 51,99 % до $798,64 \pm 46,93$, вкорочення ЧЗК (t3) на 43,11 % до 4,79 хв. Наведені дані свідчать про гіперкоагуляцію та пригнічення антикоагулянтної системи, що на 3-тю добу лікування хворих на ГДП продовжують домінувати у системі гемокоагуляції.

На 3-тю добу лікування хворих на ГДП 2-ї групи динаміка стану системи РАСК, за даними НПТЕГ, була позитивною. Динаміка стану системи РАСК у хворих на ГДП 2-ї групи подана у табл. 2.

Згідно з цими даними, стан системи РАСК у хворих на ГДП 2-ї групи на 3-тю добу лікування характеризується помірними змінами гемокоагуляційного потенціалу в усіх його складових компонентах порівняно з показниками цієї ж групи на початку лікування (1-ша доба). У первинній ланці гемостазу зберігаються порушення агрегації тромбоцитів. За даними НПТЕГ (див. табл. 2), виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників А0, R (t1) та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, показник ІКК у хворих на ГДП на 3-тю добу лікування становив $120,75 \pm 1,92$, що достовірно ($p < 0,001$) перевищує показник норми на 43,24 %. Початковий показник агрегатного стану крові А0 на 3-тю добу сягав ($330,56 \pm 21,78$) відн. од., що достовірно ($p < 0,001$) вище на 48,73 %, ніж показник норми. Час контактної фази коагуляції R (t1), знизився до ($1,77 \pm 0,20$) хв, що є скороченням показника на 25 % ($p < 0,001$). Усі перелічені зміни у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу: збільшення амплітуди, інтенсивності агрегації та скорочення її часу — вказують на посилення та пришвидшення агрегації тромбоцитів у хворих на ГДП 2-ї групи на 3-тю добу порівняно з показниками у здорових добровольців. Було проведено порівняння змін у системі РАСК між показниками НПТЕГ у динаміці: на 3-тю та на 1-шу добу лікування хворих на ГДП 2-ї групи. Так, показник ІКК у хворих на ГДП на 3-тю добу лікування становив $120,75 \pm 1,92$, що нижче показника цієї ж групи на 1-шу добу на 13,64 % ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Динаміка стану системи РАСК у 2-й групі хворих на гострий деструктивний панкреатит на 3-тю добу лікування, $M \pm \sigma$

Показник	Норма	Хворі на ГДП до початку лікування (1-ша доба)	Хворі на ГДП у процесі лікування (3-тя доба)
А0	$222,25 \pm 15,33$	$431,86 \pm 25,48$	$330,56 \pm 21,78^{**}$
R (t1)	$2,36 \pm 0,14$	$1,61 \pm 0,25$	$1,77 \pm 0,20^*$
ІКК	$84,30 \pm 1,01$	$139,82 \pm 2,33$	$120,75 \pm 1,92^{**}$
КТА	$15,22 \pm 0,32$	$31,07 \pm 0,56$	$26,76 \pm 0,45^{**}$
ЧЗК (t3)	$8,42 \pm 0,18$	$4,62 \pm 0,41$	$6,68 \pm 0,27^{**}$
ІКД	$21,15 \pm 0,60$	$39,88 \pm 1,12$	$33,71 \pm 0,96^{**}$
ІПЗ	$14,45 \pm 0,42$	$26,72 \pm 0,67$	$21,79 \pm 0,55^{**}$
МА	$525,45 \pm 30,50$	$827,37 \pm 54,97$	$711,78 \pm 46,90^{**}$
ІРЛЗ	$16,45 \pm 0,40$	$9,11 \pm 0,63$	$10,43 \pm 0,54^{**}$

Початковий показник агрегатного стану крові А0 на 3-тю добу знизився на 23,46 % порівняно з 1-ю добою лікування ($p < 0,05$). Час контактної фази коагуляції R (t1) статистично достовірно не відрізнявся від показника 1-ї доби — був подовжений на 9,94 %. Показники судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу за методикою НПТЕГ — ІКК, А0 на 3-тю добу щодо 1-ї доби лікування хворих на ГДП 2-ї групи є достовірними ($p < 0,05$), лише R (t1) статистично достовірно не відрізнявся від показника 1-ї доби. Можна констатувати позитивні зміни — зменшення інтенсивності агрегації тромбоцитів (у бік нормалізації) на 3-тю добу лікування хворих на ГДП 2-ї групи на фоні істотних відмінностей ($p < 0,001$) показників агрегації тромбоцитів щодо норми.

У ланці коагуляції було відзначено статистично достовірне ($p < 0,001$) зростання амплітудних і скорочення часових показників НПТЕГ порівняно з показниками норми. Отримані такі дані: збільшення показника КТА на 75,82 % до $26,76 \pm 0,45$; збільшення показника ІКД на 59,39 % до $33,71 \pm 0,96$; збільшення ІПЗ на 50,8 % до $21,79 \pm 0,55$; збільшення МА на 35,46 % до $(711,78 \pm 46,90)$ відн. од.; скорочення ЧЗК (t3) на 20,67 % до $(6,68 \pm 0,27)$ хв. Наведені дані свідчать про гіперкоагуляцію та пригнічення антикоагулянтної системи, що на 3-тю добу лікування хворих на ГДП продовжують домінувати у системі гемокоагуляції.

При аналізі динаміки показників агрегації тромбоцитів можна зробити висновок, що динаміка А0, R (t1), ІКК у 2-й групі має істотні відмінності від динаміки цих показників у 1-й групі хворих на ГДП. Так, при практично ідентичних величинах А0 на 1-шу добу на 3-тю добу відмічаються суттєві відмінності. Показник А0 у 2-й групі хворих на ГДП достовірно нижчий порівняно з показником у 1-й групі, що становить 18,73 % на 3-тю добу. При аналізі динаміки фібринолітичної активності можна зробити висновок, що динаміка показника ІРЛЗ у 2-й групі має істотні відмінності від динаміки цього показника у 1-й групі хворих на ГДП. Так, при практично ідентичних величинах ІРЛЗ на 1-шу добу на 3-тю–10-ту добу відмічаються такі відмінності: показник ІРЛЗ у 2-й групі хворих на ГДП достовірно вищий порівняно з показником у 1-й групі.

Висновки

Таким чином, ЕА діє на стан системи РАСК не лише безпосередньо, а і запобігає розвитку патогенетичного каскаду за допомогою нормалізації мікроциркуляції та гемокоагуляції як у залозі, так і в спланхнічній зоні у цілому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cruz-Santamaría D. M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis / D. M. Cruz-Santamaría, C. Taxonera, M. Giner // World journal of gastrointestinal pathophysiology. – 2012. – N 3 (3). – P. 60–70.
2. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis / M. G. Warndorf, J. T. Kurtzman, M. J. Bartel [et al.] // Clinical gastroenterology and hepatology. – 2011. – N 9 (8). – P. 705–709.
3. Epidural anaesthesia — more than just a five-star pain hotel / A. Gottschalk, S. Rehberg, H. V. Aken [et al.] // European critical care and emergency medicine. – 2011. – N 3. – P. 16–24.
4. EUS-guided multitransgastric endoscopic necrosectomy for infected pancreatic necrosis with noncon-tagious retroperitoneal and peritoneal extension / J. E. Koo, H. do Park, J. Oh [et al.] // Gut and liver. – 2010. – N 4 (1). – P. 140–145.
5. Levi M. Systemic versus localized coagulation activation contributing to organ failure in critically ill patients / M. Levi, T. Van der Poll, M. Schultz [et al.] // Seminars in immunopathology. – 2012. – N 34 (1). – P. 167–179.

REFERENCES

1. Cruz-Santamaria D.M., Taxonera C., Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World journal of gastrointestinal pathophysiology* 2012; 3 (3): 60-70.
2. Warndorf M.G., Kurtzman J.T., Bartel M.J., Cox M., Mackenzie T., Robinson S., Burchard P.R., Gordon S.R., Gardner T.B. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2011; 9 (8): 705-709.
3. Gottschalk A., Rehberg S., Aken H.V. Epidural anaesthesia — more than just a five-star pain hotel. *European critical care and emergency medicine* 2011; 3: 16-24.
4. Koo J.E., Park do H., Oh J., Lee Y.H., Moon S.H., Lee S.S., Seo D.W., Lee S.K., Kim M.H. EUS-guided multitransgastric endoscopic necrosectomy for infected pancreatic necrosis with noncontagious retroperitoneal and peritoneal extension. *Gut and liver* 2010; 4 (1): 140-145.
5. Levi M., Van der Poll T., Schultz M. Systemic versus localized coagulation activation contributing to organ failure in critically ill patients. *Seminars in immunopathology* 2012; 34 (1): 167-179.

Надійшла 24.02.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. С. Вансович

УДК 616.36-004-06:616.151.5

В. В. Удут¹, И. И. Тютрин, А. А. Мальцева, В. Ф. Клименкова,
М. А. Соловьев¹, Г. Э. Черногорюк, М. Н. Шписман

СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

¹ ФГБНУ НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга,
Томск, Российская Федерация,

ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет
Минздрава России, Томск, Российская Федерация

УДК 616.36-004-06:616.151.5

В. В. Удут, И. И. Тютрин, А. А. Мальцева, В. Ф. Клименкова, М. А. Соловьев, Г. Э. Черногорюк, М. Н. Шписман

СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Актуальность. Циррозы печени занимают значительное место в структуре заболеваний органов пищеварения, оставаясь крайне актуальной социально-экономической и клинико-эпидемиологической проблемой здравоохранения всех стран мира.

Цель. Провести оценку состояния гемостатического потенциала цельной крови у больных с циррозом печени в сравнении со здоровыми добровольцами сибирской популяции.

Материалы и методы. Всего обследовано 18 пациентов, из них мужчины — 11, женщины — 7. Возраст мужчин 32–62 (48,55) года, женщин — 42–65 (51,71) лет. Группа А по Child-Pugh включала 6, группа В — 8, группа С — 4 пациента. Состояние системы гемостаза исследовалось при поступлении в стационар до начала медикаментозной терапии препаратами, влияющими на свертывающую систему крови. В качестве групп контроля были взяты условно здоровые добровольцы из сибирской популяции, разделенной нами на группы: мужчины в возрасте от 21 до 40 лет (n=42), женщины в менопаузе (n=38).

Результаты. В исследовании показано, что использование точки желирования (t3) в качестве стратификационного признака у больных с циррозом печени позволяет выделить две группы расстройств системы гемостаза — «гипокоагуляционную» и «нормокоагуляционную». При этом, независимо от состояния процесса фибриногенеза, начальные этапы образования поперечно-сшитого фибрина в данных группах идентичны.

Выводы. Таким образом, использование глобального теста низкочастотной пьезотромбоэластографии при оценке гемостатического потенциала цельной крови у больных с циррозом печени позволяет оценить глубину расстройств системы гемостаза на всех этапах образования поперечно-сшитого фибрина: инициации, амплификации, пропагации и латеральной сборки.

Ключевые слова: цирроз печени, система регуляции агрегатного состояния крови, гемокоагуляция, гемостатический потенциал, цельная кровь, глобальные тесты, низкочастотная пьезотромбоэластография.

UDC 616.36-004-06:616.151.5

V. V. Uduť, I. I. Tyutrin, A. A. Maltseva, V. F. Klimenkova, M. A. Soloviov, G. E. Chernogoriuk, M. N. Shpisman

HEMOSTATIC POTENTIAL IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Background. Cirrhosis are epidemiological health problem all over the world with a significant place in the structure of digestive diseases.

Goal. To assess the state of the hemostatic potential of whole blood in patients with liver cirrhosis compared with healthy volunteers of Siberian population.

Materials and methods. Total — 18 patients (men — 11, women — 7), age: men — 32–62 (48.55) years, women — 42–65 (51.71) years. Group A by Child-Pugh was 6 points, Group B — 8, Group C — 4. The state of hemostasis system was studied on admission before the start of drug therapy drugs that affect blood clotting. As control groups there were taken healthy volunteers from the Siberian population, divided into groups: men aged 21–40 years (n=42), women in menopause (n=38).

Results. The study shows that the use of the gelling point (t3) as a sign of stratification in patients with liver cirrhosis allows to distinguish two groups of hemostatic system disorders — “hypocoagulation” and “normal coagulation”. Thus, regardless of the fibrogenesis state, the initial steps of forming cross-linked fibrin are identical in these groups.

Conclusions. The use of low frequency piezothromboelastography global test when assessing the hemostatic potential of whole blood of patients with cirrhosis of the liver to evaluate the depth of disorders of the hemostatic system in all stages of the formation of cross-linked fibrin: initiation, amplification and assembly.

Key words: liver cirrhosis, the system of regulation of blood aggregation, hemocoagulation, hemostatic potential, whole blood, global test, low-frequency piezothromboelastography.

Циррозы печени занимают значительное место в структуре заболеваний органов пищеварения, оставаясь крайне актуальной социально-экономической и клинико-эпидемиологической проблемой здравоохранения всех стран мира. В экономически развитых странах цирроз входит в число шести основных причин смерти пациентов от 35 до 60 лет. Это связано с ростом потребления алкоголя и повсеместным распространением гепатотропных вирусов как основных этиологических факторов. У пациентов с циррозом печени наблюдаются выраженные разнонаправленные нарушения в системе гемостаза [1; 2]. В качестве показателя оценки этой системы в основную классификацию циррозов печени — Child-Turcotte-Pugh — включено протромбиновое время (в более поздних модификациях — протромбиновый индекс, или МНО). Данные показатели определяются базисными коагуляционными тестами и, следовательно, не дают информации о состоянии всех звеньев системы гемостаза.

Клинически у больных с циррозом печени существует склонность как к кровотечениям, так и к тромбозам [4; 5]. В литературе существуют прямо противоположные

ные данные о нарушениях в отдельных звеньях системы гемостаза, будь-то тромбоцитарное звено, генерация тромбина или фибринолиз [6–11]. Подобная мозаичность результатов, на наш взгляд, является следствием развивающегося в организме больного с циррозом печени тромбогеморрагического синдрома, который в полной мере не может быть выявлен ни одним существующим на сегодняшний день базисным методом оценки системы гемостаза. Клоттинговые, амидолитические, иммуноферментные, радионуклидные методы исследования сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза, тесты для определения физиологических антикоагулянтов, фибринолитической системы и активации свертывания крови дают лишь фрагментарную информацию, которая не позволяет судить о состоянии системы гемостаза как единой системы, функционирующей комплексно и неразрывно внутри своих звеньев. На данный момент общепризнанными являются три глобальных метода оценки системы гемостаза: тест генерации тромбина (ТГТ), тромбоэластография (ТЭГ) и низкочастотная пьезотромбоэластография (НПТЭГ) [12]. Метод НПТЭГ позволяет дать интегративную оценку процесса гемокоагуляции на всех этапах фибриногенеза (инициации/амплификации, пропагации, латеральной сборки), а также ретракции и лизиса поперечно-сшитого фибрина (ПСФ) [3]. Мы можем оценить начальный этап свертывания крови, который другими тестами не анализируется и описывается как “lag time” (ТГТ) или время реакции (ТЭГ). Кроме того, только НПТЭГ-исследование проводится в режиме “point-of-care-test”, что делает его методом выбора среди всех глобальных тестов оценки гемостаза.

В литературе отсутствуют данные о функциональном состоянии системы гемостаза у больных с циррозом печени. Однако известно, что гемостатический потенциал (ГП) представляет собой динамичную систему, которая может изменяться в определенных пределах под влиянием гормонального статуса, циркадианных ритмов, кислотно-основного равновесия и др. Существуют гендерные различия в ГП, связанные с эффектом половых гормонов на определенные звенья системы гемостаза, а также различия ГП в зависимости от этнической принадлежности. Поэтому для оценки изменений в системе гемостаза у больных с циррозом печени необходимо выделить четкие группы сравнения.

Цель данной работы — выявление нарушения системы гемостаза у больных с циррозом печени в сравнении со здоровыми добровольцами сибирской популяции.

Методика исследования

Исследование было проведено на базе факультетских клиник ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, ОГАУЗ Томской областной клинической больницы, ФГБНУ НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга с участием пациентов с циррозом печени различной этиологии, разделенных на группы на основании классификации Child-Turcotte-Pugh. Всего 18 пациентов, из них мужчины — 11, женщины — 7. Возраст мужчин 32–62 (48,55) года, женщин — 42–65 (51,71) лет. Группа А по Child-Turcotte-Pugh — 6 пациентов, группа В — 8, группа С — 4. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство. Диагноз цирроза печени был поставлен на основании жалоб пациентов, данных объективного осмотра, лабораторных показателей, подтверждающих наличие таких патофизиологических синдромов, как цитолитический, холестатический, мезенхимально-воспалительный и гепатопривный, а также с помощью статической гепатосцинтиграфии. Состояние системы гемостаза исследовалось при поступлении в стационар до начала медикаментозной терапии препаратами, влияющими на свертывающую систему крови.

В качестве групп контроля были взяты условно здоровые добровольцы из сибирской популяции, разделенной нами на группы: мужчины в возрасте от 21–40 лет (n=42), женщины в менопаузе (n=38).

Стандартизация этапа пробоподготовки обеспечивалась забором крови из кубитальной вены без наложения жгута (1 мл) в 3-компонентный силиконированный шприц ($V=2,5$ мл) для разовой кюветы из медицинского пластика ($V=0,45$ мл) с немедленным (10–12 с) началом исследования. Функциональное состояние системы гемостаза оценивали методом НПТЭГ на аппаратно-программном комплексе АРП-01М «Меднорд» (Россия), регистрационное свидетельство ФРС № 2010/09767. Оценку регистрируемых параметров проводили с использованием компьютерной программы ИКС «ГЕМО-3», включающей информацию о следующем:

— начальном этапе коагуляции (инициация/амплификация, интенсивность контактной коагуляции — ИКК);

— тромбиновой активности (константа тромбиновой активности — КТА, интенсивность коагуляционного драйва — ИКД);

— интенсивности полимеризации сгустка (ИПС);

— времени образования ПСФ (t_5);

— максимальной плотности сгустка (МА);

— коэффициенте суммарной противосвертывающей активности (КСПА);

— интенсивности ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС);

— «точке желирования» (t_3 — время свертывания крови).

Определение и расчет анализируемых показателей представлен формулами:

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

Общий анализ крови проводился на автоматическом анализаторе крови “Sysmex XR-300” (Sysmex Corporation, Япония) с оценкой уровня эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, ретикулоцитов, дифференцированным счетом лейкоцитов по 3 популяциям, подсчетом гематокрита. Длительность кровотока определялась методом Дуке, время свертывания крови — по Сухареву. Рутинные коагуляционные тесты выполняли при помощи автоматизированного анализатора гемостаза “Sysmex CA-50” (Sysmex Corporation, Япония) с оценкой активированного частичного тромбинового времени (АЧТВ), тромбинового, протромбинового времени (с автоматическим расчетом МНО, %, по Квику). Биохимические тесты выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе “Konelab 20” (ThermoFisher Scientific, США) с оценкой уровня общего и прямого билирубина, белка, альбуминов, трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), альфа-амилазы, мочевины, креатинина. Статическая гепатосцинтиграфия с радиофармпрепаратом ^{99m}Tc -технефит проводилась на приборе ОФЭКТ Philips BrightView (Philips, Нидерланды) с определением накопления радиофармпрепарата в печени, селезенке, костях скелета. Ультразвуковое исследование печени выполнялось на аппарате Toshiba Aplio400 (Toshiba, Япония) с дополнительным доплерометрическим исследованием сосудов печени.

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

Результаты исследования

В результате оценки данных ГП больных с циррозом печени «глобальным» тестом НПТЭГ были выявлены выраженные изменения, по сравнению со здоровыми лицами, на начальном этапе коагуляции и фазе ретракции и лизисе

**Основные показатели низкочастотной пьезотромбоэластографии
здоровых добровольцев (нормокоагуляционный тип),
пациентов с циррозом печени в группах А и В; Me [LQ; UQ]**

Показатель	Нормокоагуляционный тип, n=78	Цирроз А, n=26	Цирроз В, n=14
А0, о. е.	187 [146; 212,5]	100 [100; 100]	100 [100; 100]
А1, о. е.	148 [109; 177]	100 [100; 100]	100 [100; 100]
Т1, мин	0,9 [0,6; 1,3]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
ИКК, о. е.	27,25 [16,15; 36]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
КТА, о. е.	29,4 [25; 38]	20 [19,2; 22,7]	24,4 [22,6; 27,1]
Т3, мин	7,6 [5,9; 9,2]	14,4 [12,8; 19,9]	8,6 [7,43; 9,45]
ИКД, о. е.	37,6 [32,5; 43,5]	28 [25; 32,5]	41 [32,05; 43,25]
А4, о. е.	602,5 [572; 631,5]	667 [598; 686]	525 [501,5; 544,25]
ИПС, о. е.	16,75 [13,65; 19,65]	8,3 [6,8; 9,2]	13,3 [8,48; 15,38]
Т5, мин	34 [27; 38]	38 [33,2; 43,4]	32,3 [31,25; 39,38]
МА, о. е.	502,5 [466,5; 560,5]	540 [526; 587]	518 [470; 523]
ИТС, о. е.	15,6 [14; 18,1]	15 [13; 16,5]	15 [13,45; 16,98]
КСПА, о. е.	2,35 [1,9; 2,8]	3,2 [2,3; 4,13]	3,6 [3; 3,8]
ИРЛС, о. е.	0,9 [0,1; 2,5]	4 [1; 4,2]	3,30 [1,89; 5,1]

сгустка. Как видно из результатов, представленных в табл. 1, у обследуемых больных не регистрируется фаза инициации (А1; т1; ИКК=0), что свидетельствует о внутрисосудистой активации процесса агрегации форменных элементов крови.

При этом результирующие, хронометрические (т5) и структурные (МА, интенсивность тотального свертывания крови — ИТС) характеристики ГП соответствуют таковым у здоровых лиц. Вместе с тем по используемой в качестве реперной величины точке желирования (т3) обследуемые больные могут быть стратифицированы на 2 группы — «гипокоагуляционное» (А) т3=14,4 [12,8; 19,9] и «нормокоагуляционное» состояние ГП (В) т3=8,6 (рис. 1) [7,4; 9].

Анализ ГП у больных в группе А и В (см. табл. 1; рис. 1) показывает, что внутрисосудистая активация агрегационной функции форменных элементов крови сопровождается выраженными расстройствами на всех этапах формирования ПСФ — инициации/амплификации (А=0; т=0; ИКК=0), пропагации (снижение КТА до 20 [19,2; 22,7] в группе А и 24,4 [22,6; 27,1] в группе В против 29,4 [25; 38] у здоровых лиц, а также увеличение т3 до 14,4 [12,8; 19,9] и 8,6 [7,43; 9,45] в группах А и В соответственно против нормальных значений 7,6 [5,9; 9,2]. Характеризующий интегративное влияние про- и антикоагуляционных систем на скорость образования сгустка показатель ИКД, несмотря на то, что снижен до 28 [25; 32,5] (А) и 41 [32,05; 43,25] (В) против 37,6 [32,5; 43,5] у здоровых добровольцев, тем не менее, остается в пределах нижней границы нормы. В обеих группах пациентов с циррозом печени наблюдается замедление процесса латеральной сборки фибрина ИПС=8,3 [6,8; 9,2] и 13,3 [8,48; 15,38] против нормальных значений 16,75 [13,65; 19,65] и соответственно активации процесса стабилизации, в итоге обеспечивающего хронометрическую «нормокоагуляцию» т5=38 [33,2; 43,4] в группе А и 32,3 [31,25; 39,38] в группе В (см. табл. 1).

Заклучение

Таким образом, использование глобального теста низкочастотной пьезотромбозаграфии при оценке гемостатического потенциала цельной крови у больных с циррозом печени позволяет оценить глубину расстройств системы гемостаза на всех этапах образования поперечно-сшитого фибрина: инициации, амплификации, пропации и латеральной сборки. Использование точки желирования (I3) в качестве стратификационного признака у больных с циррозом печени позволяет выделить две группы расстройств системы гемостаза — «гипокоагуляционную» и «нормокоагуляционную». При этом, независимо от состояния процесса фибриногенеза, начальные этапы образования поперечно-сшитого фибрина в данных группах идентичны и ведут к одинаково нормальной максимальной плотности сгустка.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Schaden E.* Coagulation pattern in critical liver dysfunction / E. Schaden, F. H. Saner, K. Goerlinger // *Curr Opin Crit Care.* – 2013. – N 19. – P. 142–148.
2. *Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion* / A. Tripodi, M. Primignani, V. Chantarangkul [et al.] // *Liver Int.* – 2013. – N 33. – P. 362–367.
3. *Клименкова В. Ф.* Опыт диагностики и мониторинга критических нарушений гемостаза / В. Ф. Клименкова, М. А. Соловьев, В. А. Иванова // *Clinical Anesthesiology & Intensive Care.* – 2014. – N 2 (4). – P. 53–60.
4. *Ferro D.* Hyperfibrinolysis in liver disease / D. Ferro, A. Celestini, F. Violi // *Clin Liver Dis.* – 2009. – N 13. – P. 21–31.
5. *Evidence for an enhanced fibrinolytic capacity in cirrhosis as measured with two different global fibrinolysis tests* / D. C. Rijken, E. L. Kock, A. H. Guimaraes [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2012. – N 10. – P. 2116–2122.
6. *Brummel-Ziedins K. E.* Global assays of hemostasis / K. E. Brummel-Ziedins, A. S. Wolberg // *Curr Opin Hematol.* – 2014. – N 21. – P. 395–403.
7. *Van Geffen M.* Global haemostasis assays, from bench to bedside / M. van Geffen, W. L. van Heerde // *Thromb Res.* – 2012. – N 129. – P. 681–687.

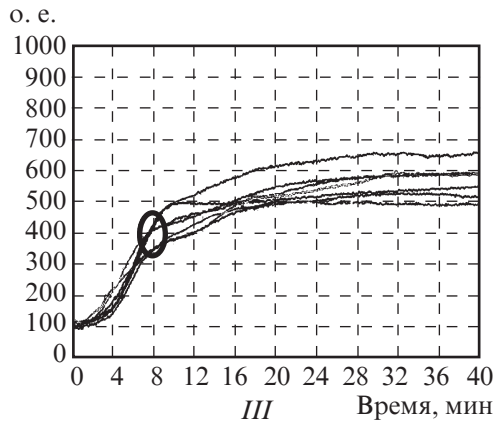
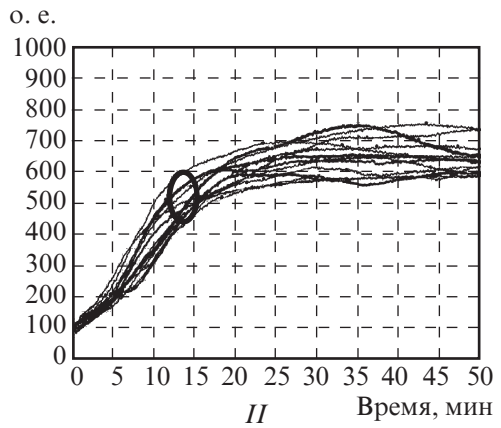
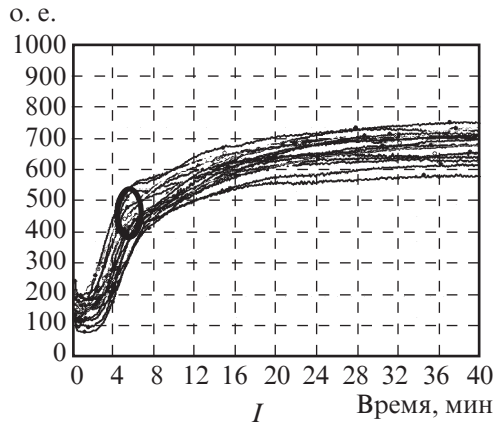


Рис. 1. Референтные значения низкочастотной пьезотромбозаграфии обследуемых: I — здоровые добровольцы; II — цирроз печени группа А; III — цирроз печени группа В

8. *Реалии и перспективы глобальных тестов в оценке функционального состояния про- и антикоагулянтной системы* / В. В. Удут, И. И. Тютрин, М. А. Соловьев [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – № 159 (2). – С. 162–165.

9. *Haemostatic variables during normal menstrual cycle* / H. Marieke Knol, Ramses F. J. Kemperman, Hanneke C. Kluin-Nelemans [et al.] // *Thrombosis Haemostasis*. – 2012. – N 107 (1). – P. 22–29.

10. *Альфонсов В. В. Влияние различных сдвигов рН на свертывание крови, фибринолиз и агрегацию тромбоцитов в опытах in vitro* / В. В. Альфонсов, Е. В. Альфонсова, Л. А. Забродина // Ученые записки ЗабГУ. Серия: Естественные науки. – 2010. – № 1. – С. 5–12.

11. *Gender-based differences in hemostatic responses* / O. Iqbal, N. Sadeghi, F. Bakhos [et al.] // *Personalized Medicine*. – 2012. – N 9 (2). – P. 191–199.

12. *Тютрин И. И. Низкочастотная пьезотромбоэластография в диагностике гемостазиологических расстройств : метод. руководство для врачей* / И. И. Тютрин, В. В. Удут, М. Н. Шписман. – Томск, 2013. – 68 с.

REFERENCES

1. Schaden E., Saner F.H., Goerlinger K. Coagulation pattern in critical liver dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 2013; 19: 142-148.

2. Tripodi A., Primignani M., Chantarangkul V., Lemma L., Jovani M., Rebulli P., Mannucci P.M. Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion. *Liver Int* 2013; 33: 362-367.

3. Klimenkova V.F., Solovyev M.A., Ivanova V.A. Experience of diagnosis and monitoring of urgent disturbances of hemostasis. *Clinical Anesthesiology & Intensive Care* 2014; 2 (4): 53-60.

4. Ferro D, Celestini A, Violi F. Hyperfibrinolysis in liver disease. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 21-31.

5. Rijken D.C., Kock E.L., Guimaraes A.H., Talens S., Murad S.D., Janssen H.L., Leebeek F.W. Evidence for an enhanced fibrinolytic capacity in cirrhosis as measured with two different global fibrinolysis tests. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2116-2122.

6. Brummel-Ziedins K.E., Wolberg A.S. Global assays of hemostasis. *Curr Opin Hematol* 2014; 21: 395-403.

7. Van Geffen M., van Heerde W.L. Global haemostasis assays, from bench to bedside. *Thromb Res* 2012; 129: 681-687.

8. Uдут V.V., Тютрин I.I., Solovyev M.A., Klimenkova V.F., Maliugin Ye.F., Karchagina O.S., Borodulina Ye.V., Turenko A.V. Realities and perspectives of global tests in evaluation of functional state of pro- and anticoagulation sistem. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2015; 159 (2): 162-165.

9. Knol H. Marieke , Ramses F.J. Kemperman, Hanneke C. Kluin-Nelemans, Andre B. Mulder, Karina Meijer. Haemostatic variables during normal menstrual cycle. *Thrombosis Haemostasis* 2012; 107 (1): 22-29.

10. Alfonsov V.V., Alfonsova Ye.V., Zabrodina L.A. Influence of different shifts of pH on blood coagulation, fibrinolysis and trombocytes aggregatioon in tests in vitro. *Natural Sciences* 2010; 1: 5-12.

11. Iqbal O., Sadeghi N., Bakhos F., Zhu H., Aranda C., Aziz J., Cunana J., Hoppensteadt D., Fareed J. Gender-based differences in hemostatic responses. *Personalized Medicine* 2012; 9 (2): 191-199.

12. Tiutrin I.I., Uдут V.V., Shpisman M.N. *Nizkochastotnaya pyezotromboelastografiia v diagnostike gemostaziologicheskikh rasstroistv* [Low-frequency pyezothromboelastography in the diagnosis of hemostatic disorders]. Tomsk 2013. 68 p.

Поступила 4.12.2015

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. Е. Вансович

В. А. Циома

ОСОБЛИВОСТІ ЕКСТУБАЦІЇ ТРАХЕЇ У ЖІНОК ПІСЛЯ КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.5-089.888.61-06:616.231-089.819.3/.84

В. А. Циома

ОСОБЕННОСТИ ЭКСТУБАЦИИ ТРАХЕИ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Актуальность. Экстубация трахеи является одним из наиболее ответственных и опасных этапов общей анестезии, поскольку в этот период может возникнуть обструкция дыхательных путей, которая может потребовать повторной интубации трахеи или экстренной трахеостомии.

Цель — улучшение результатов анестезиологического обеспечения кесарева сечения путем применения преоксигенации перед экстубацией и различных тестов для прогнозирования неосложненной экстубации трахеи.

Материалы и методы. Обследовано 100 родильниц, которым проведено анестезиологическое обеспечение. Методы исследования: общеклинические, инструментальные, лабораторные, статистические.

Результаты. В исследовании было установлено, что перед экстубацией трахеи необходимо учитывать данные диагностической прямой ларингоскопии, теста «утечки воздуха», уменьшение явлений травматического отека гортани, а также время с момента окончания операции. Использование преоксигенации может значительно увеличивать кислородный резерв, в результате чего повышать безопасность пациентки после экстубации трахеи.

Выводы. Преоксигенация является необходимой составляющей перед экстубацией трахеи после анестезиологического обеспечения кесарева сечения. Безопасное время после экстубации трахеи при использовании преоксигенации является достоверно выше. Диагностическая прямая ларингоскопия и тест «утечки воздуха» перед экстубацией трахеи достоверно прогнозируют неосложненную экстубацию трахеи.

Ключевые слова: кесарево сечение, преоксигенация, экстубация трахеи.

UDC 618.5-089.888.61-06:616.231-089.819.3/.84

V. A. Tsioma

FEATURES OF TRACHEAL EXTUBATION IN WOMEN AFTER CESAREAN SECTION

Relevance. Extubation is one of the most critical and dangerous stages of general anesthesia, because in this period can occur airway obstruction, which may require re-intubation or emergency tracheostomy.

Purpose. The goal was to improve the results of anesthetic management of caesarean section by the use of pre-oxygenation before extubation and different tests for predicting uncomplicated extubation.

Materials and methods. We analyzed 100 birth stories. The control group (n=50) — preoxygenation was not carried out before tracheal extubation. Extubation was conducted without the use of diagnostic laryngoscopy and the cuff leak test. The main group (n=50) — preoxygenation performed before extubation. Tracheal extubation was performed after the diagnostic direct laryngoscopy and the cuff leak test. Methods of research — clinical, instrumental, laboratory, statistics.

Results. For effective forecasting light extubation after severe postoperative period were repeated laryngoscopy and the cuff leak test that prevented the development of serious complications after tracheal extubation. When using prognostic tests, absolute risk reduction was complicated extubation — 0.78 (95% CI: 0,62–0,87), relative risk — 0.02 (95% CI: 0,12–0,36), decrease relative risk (%) — 0.80 (95%

CI: 0,64-0,89), and the odds ratio — 0,005 (95% CI: 0,0006–0,04). The study found that prior to extubation of the trachea must take into account the data of diagnostic direct laryngoscopy, the cuff leak test, decrease effects of traumatic edema of the larynx, as well as the time since the end of the operation. The use of pre-oxygenation can significantly increase the oxygen reserve and as a result improve patient safety after extubation.

Conclusions. Thus, pre-oxygenation is a necessary component to tracheal extubation after the anesthetic management of caesarean section. The diagnostic direct laryngoscopy and the cuff leak test before tracheal extubation reliably predicts uncomplicated tracheal extubation.

Key words: Cesarean section, pre-oxygenation, tracheal extubation.

Вступ

Екстубація трахеї — один із найбільш відповідальних і небезпечних етапів загальної анестезії, оскільки в цей період може виникати обструкція дихальних шляхів, що потребуватиме повторної інтубації трахеї, а у разі неможливості її проведення — екстреної трахеостомії [2; 3]. За даними літератури, одним із частих ускладнень після екстубації трахеї є постекстубаційний стридор і розвиток гіпоксії.

За даними різних авторів, частота постекстубаційного стридору становить від 8,3 до 18,2 % [2; 6]. Факторами ризику розвитку цього ускладнення є: жіноча стать, бронхіальна астма, мобільність ендотрахеальної трубки і незадовільна її фіксація та екстубація хворого в свідомості [6]. Необхідно відмітити, що більшість цих досліджень проведено у відділеннях інтенсивної терапії, а причинами стридору були набряк гортані та ларингоспазм.

Один із методів запобігання розвитку гіпоксемії на етапі інтубації трахеї — застосування преоксигенації [1; 4]. Вона є стандартною методикою, яку пропонується використовувати анестезіологам перед маніпуляціями на верхніх дихальних шляхах, внаслідок яких передбачається ризик гіпоксемії. Проте сьогодні ми не знайшли робіт, які б рекомендували і науково обґрунтовували застосування преоксигенації перед екстубацією трахеї у жінок після кесаревого розтину.

Особливої уваги анестезіолога потребує оцінка можливості екстубації хворого з «тяжкими дихальними шляхами», і головним завданням у цій ситуації є можливість уникнути повторної інтубації трахеї. На думку S. Karmakar et al. (2008), частота ускладнень після екстубації також залежить від методики екстубації трахеї [2].

Для оцінки безпечної екстубації трахеї деякими авторами пропонується використовувати повторну пряму ларингоскопію або фібробронхоскопію, тест «виток повітря» після спускання манжетки ендотрахеальної трубки і тест спадання манжетки [2; 5]. Втім, переконливих даних на користь діагностичної прямої ларингоскопії з метою виявлення обструкції верхніх дихальних шляхів і зниження частоти реінтубації немає.

Мета роботи — поліпшити результати анестезіологічного забезпечення кесаревого розтину шляхом застосування преоксигенації перед екстубацією і різних тестів для прогнозування неускладненої екстубації трахеї.

Матеріали та методи дослідження

Відповідно до поставленої мети дослідження, нами проаналізовано 100 історій пологів. Це жінки, яким виконано кесарів розтин під загальною анестезією на базис перинатальних центрів, міських пологових будинків і центральних районних лікарень Одеської та Миколаївської областей.

Перша (контрольна) група (n=50) — вагітні жінки, яким надання медичної допомоги при складній інтубації трахеї під час кесаревого розтину проводилося згідно з наказом МОЗ України № 430 від 03.07.2006 р. Складну інтубацію трахеї про-

гнозували з використанням загальноприйнятих тестів. Інтубація трахеї під час складної інтубації проводилась із застосуванням ларингоскопа Макінтош з лампочним світловодом. Для поліпшення візуалізації гортані використовували прийом Селліка. Преоксигенація перед екстубацією трахеї не проводилась. Екстубацію трахеї виконували без використання діагностичної ларингоскопії та тесту «витоку повітря».

Друга (основна) група (n=50) — вагітні жінки, яким медичну допомогу при складній інтубації трахеї під час кесаревого розтину надавали, враховуючи дані шкали прогнозування складної інтубації трахеї «Індекс тяжкої інтубації» та ступінь тяжкості інтубації трахеї за Кормаком — Ліхеном. Перед індукцією в наркоз і екстубацією трахеї проводилась преоксигенація впродовж 4–5 хв. При високому ризику запланованої складної інтубації трахеї використовували зовнішній ларингеальний маневр (для поліпшення візуалізації гортані), а за наявності ригідного надгортанника — відеоларингоскоп Flaplight. Екстубацію трахеї виконували після проведення діагностичної прямої ларингоскопії та тесту «витоку повітря».

Дозвіл на проведення дослідження отримано комісією з питань біоетики. Статистичну обробку проводили за допомогою статистичної програми “STATSOFT STATISTICA 6.0”. Для об’єктивної оцінки реальності та ступеня достовірності результатів вимірювань різних показників у хворих, програмний комплекс застосовував обчислення критерію χ^2 Пірсона. Вірогідність різниць середніх показників оцінювали при 95 % довірчому інтервалі (95 % ДІ). Розрахунок чутливості та специфічності здійснювали за допомогою чотирипольної таблиці.

Результати дослідження та їх обговорення

Після тяжкої інтубації важлива наявність чіткого плану екстубації трахеї, оскільки існує ризик виникнення тяжких ускладнень (стридор, ларингоспазм, аспіраційний синдром, гіпоксія тощо).

У проведеному дослідженні ефективними для прогнозування легкої екстубації трахеї після тяжкої інтубації у післяопераційному періоді були повторна пряма ларингоскопія і тест «витоку повітря», що дозволило запобігти розвитку тяжких ускладнень після екстубації трахеї. При застосуванні прогностичних тестів зниження абсолютного ризику ускладненої екстубації становило 0,78 (95 % ДІ: 0,62–0,87), відносний ризик — 0,02 (95 % ДІ: 0,12–0,36), зниження відносного ризику (%) — 0,80 (95 % ДІ: 0,64–0,89), а відношення шансів — 0,005 (95 % ДІ: 0,0006–0,04).

Як видно з даних табл. 1, чутливість обох тестів у прогнозуванні неускладненої екстубації трахеї була однаковою і становила 79 % (95 % ДІ: 0,66–0,88). Відношення правдоподібності позитивного результату показало, що ймовірність неускладненої екстубації трахеї практично удвічі більша, ніж у пацієток, яким дані тести не проводили.

Таким чином, перед екстубацією трахеї необхідно враховувати дані діагностичної прямої ларингоскопії, тесту «витоку повітря», зменшення явищ травматичного набряку гортані, а також час із моменту закінчення операції.

На небезпеку гіпоксемії під час ларингоскопії та необхідність підвищення насичення киснем артеріальної крові денітрогенацією до індукції вказують різні автори [1; 3; 4]. Необхідно відмітити, що клінічних методик преоксигенації кілька, але чітких рекомендацій щодо їх застосування немає.

Порівнюючи вплив преоксигенації на час десатурації, ми отримали переконливі дані на її користь (табл. 2). Так, середній час десатурації у пацієток першої та другої груп становив (76,3±21,3) і (118,0±6,0) с відповідно. Отримані дані ще раз підтверджують припущення, що преоксигенація може збільшувати кисневий резерв організму.

Таблиця 1
Ефективність повторної прямої ларингоскопії і тесту «витоку повітря» для прогнозування неускладненої екстубації трахеї

Показник	Тести неускладненої екстубації трахеї (95 % ДІ)
Чутливість (95 % ДІ)	0,79 (0,66–0,88)
Специфічність (95 % ДІ)	0,50 (0,09–0,91)
Відношення правдоподібності позитивного результату (95 % ДІ)	1,59 (0,39–6,41)
Відношення правдоподібності негативного результату (95 % ДІ)	0,41 (0,09–1,81)
Діагностичне відношення шансів	3,90 (0,22–67,93)

Таблиця 2
Вплив преоксигенації на час десатурації

Показник	Група	
	Перша	Друга
Час десатурації, с		
M±m	76,3±21,3	118,0±6,0
CI (95 %)	62,0–90,7	114,1–122,2
Minimum	45,0	100,0
Maximum	100,0	120,0
Moda	100,0	120,0
p	—	0,0001*

Примітка. * — порівняно з першою групою.

5. *The difficult airway with recommendations for management. Part 1. The anticipated difficult airway* / J. A. Law, N. Broemling, R. M. Cooper [et al.] // Canadian Journal of Anesthesia. – 2013. – Vol. 60. – P. 1119–1138.

6. *Sukhupanyarak S. Risk factors evaluation and the cuff leak test as predictors for postextubation stridor* / S. Sukhupanyarak // J Med Assoc Thai. – 2008. – № 91 (5). – P. 648–653.

Таким чином, використання преоксигенації може значно збільшувати кисневий резерв і, внаслідок цього, підвищувати безпеку пацієнтки після екстубації трахеї.

Висновки

1. Преоксигенація є необхідною складовою перед екстубацією трахеї після анестезіологічного забезпечення кесаревого розтину.

2. Безпечний час для екстубації трахеї при застосуванні преоксигенації є вірогідно вищим і становить 100 с, що значно підвищує безпеку пацієнтки.

3. Діагностична пряма ларингоскопія і тест «витоку повітря» перед екстубацією трахеї вірогідно прогнозують неускладнену екстубацію трахеї (чутливість 79 %, 95 % ДІ: 0,66–0,88).

4. З метою виявлення набряку гортані та діагностики неускладненої екстубації трахеї необхідно проводити пряму ларингоскопію і тест «витоку повітря».

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ramkumar V. Preoxygenation with 20° headup tilt provides longer duration of non-hypoxic apnea than conventional preoxygenation in non-obese healthy adults* / V. Ramkumar, G. Umesh, F. A. Philip // J Anesth. – 2011. – Vol. 25. – P. 189–194.

2. *Karmarkar S. Tracheal extubation* / S. Karmarkar, S. Varshney // Critical Care and Pain. – 2008. – Vol. 8 – P. 214–220.

3. *Obstetric Anaesthetists Association and Difficult Society guidelines for the management of difficult and failed tracheal intubation in obstetrics* / M. C. Mushambi, S. M. Kinsella, M. Popat [et al.] // Anaesthesia. – 2015. – Vol. 70. – P. 1286–1301.

4. *Russell E. C. Preoxygenation in pregnancy: the effect of fresh gas flow rates within a circle breathing system* / E. C. Russell, I. Wrench, F. Meast, F. Mohammed // Anaesthesia. – 2008. – Vol. 63. – P. 833–836.

REFERENCES

1. Ramkumar V., Umesh G., Philip F. A. Preoxygenation with 20° headup tilt provides longer duration of non-hypoxic apnea than conventional preoxygenation in non-obese healthy adults. *J Anesth* 2011; 25: 189-194.
2. Karmarkar S., Varshney S. Tracheal extubation. *Critical Care and Pain* 2008; 8: 214-220.
3. Mushambi M.C., Kinsella S.M., Popat M., Swales H., Ramaswamy K.K., Winton A.L., Quinn A.C. Obstetric Anaesthetists Association and Difficult Society guidelines for the management of difficult and failed tracheal intubation in obstetrics. *Anaesthesia* 2015; 70: 1286-1301.
4. Russell E.C., Wrench I., Meast F., Mohammed F. Preoxygenation in pregnancy: the effect of fresh gas flow rates within a circle breathing system. *Anaesthesia* 2008; 63: 833-836.
5. Law J.A., Broemling N., Cooper R.M., Drolet P., Duggan L.V., Griesdale D.E., Hung O.R., Jones P.M., Kovacs G., Massey S., Morris I.R., Mullen T., Murphy M.F., Preston R., Naik V.N., Scott J., Stacey S., Turkstra T.P., Wong D.T. The difficult airway with recommendations for management – Part 1 – The anticipated difficult airway. *Canadian Journal of Anesthesia* 2013; 60: 1119-1138.
6. Sukhupanyarak S. Risk factors evaluation and the cuff leak test as predictors for postextubation stridor. *J Med Assoc Thai* 2008; 91 (5): 648-653.

Надійшла 23.02.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. В. Сулов

УДК 617.58-002.36-06:616.22-072.1:616.231-089.819.3]-089.5

В. Ю. Артеменко, О. О. Буднюк

ПРОВІДНИКОВА АНЕСТЕЗІЯ НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО НЕРВА В ЗАБЕЗПЕЧЕННІ УМОВ ДЛЯ ОПТИМАЛЬНОЇ ЛАРИНГОСКОПІЇ ТА ЕКСТУБАЦІЇ ТРАХЕЇ У ХВОРИХ ІЗ ФЛЕГМОНОЮ ШІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 617.58-002.36-06:616.22-072.1:616.231-089.819.3]-089.5

В. Ю. Артеменко, А. А. Буднюк

ПРОВОДНИКОВАЯ АНЕСТЕЗИЯ НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО НЕРВА В ОБЕСПЕЧЕНИИ УСЛОВИЙ ОПТИМАЛЬНОЙ ЛАРИНГОСКОПИИ И ЭКСТУБАЦИИ ТРАХЕИ У БОЛЬНЫХ С ФЛЕГМОНОЙ ШЕИ

Актуальность. Основными причинами неудовлетворительного лечения больных с флегмоной шеи является недооценка состояния тяжести пациентов, локализации гнойника, его глубины и распространенности, что приводит к неполноценной предоперационной подготовке, выбору неадекватного обезболивания, недостаточно радикального оперативного вмешательства и послеоперационного лечения.

Цель — улучшить условия для оптимальной ларингоскопии и экстубации трахеи у больных с воспалительной контрактурой нижней челюсти путем применения проводниковой анестезии нижнечелюстного нерва и видеоларингоскопов Flaplight и Терго.

Материалы и методы исследования. Обследовано 47 больных с флегмоной шеи, которым проводились анестезиологическое обеспечение и интенсивная

терапия. Методи дослідження: оглядові, інструментальні, лабораторні, статистичні.

Результати. В дослідженні було встановлено, що основною причиною «трудних дихальних шляхів» було обмеження відкриття рота. Доведено ефективність відеоларингоскопів Flaplight і Тетро, а також проводникової анестезії нижньочелюстного нерва для забезпечення оптимальної ларингоскопії, екстубації трахеї та адекватного післяопераційного знеболювання.

Висновки. Застосування проводникової анестезії нижньочелюстного нерва та відеоларингоскопів Flaplight або Тетро забезпечує умови для оптимальної ларингоскопії та інтубації трахеї у хворих з запальною контрактурою нижньої щелепи. Проводникова анестезія нижньочелюстного нерва достовірно зменшує ступінь болювого синдрому та забезпечує оптимальні умови для екстубації трахеї у хворих з флегмою шиї.

Ключові слова: флегмона шиї, проводникова анестезія, «трудні дихальні шляхи».

UDC 617.58-002.36-06:616.22-072.1:616.231-089.819.3]-089.5

V. Yu. Artemenko, O. O. Budnyuk

ANESTHESIA OF MANDIBULAR NERVE IN PROVIDING CONDITIONS FOR OPTIMAL LARYNGOSCOPY AND EXTUBATION OF TRACHEA IN PATIENTS WITH NECK PHLEGMON

Actuality. The main reasons for poor treatment of neck phlegmon is underestimation of the severity of the condition patients, localization of abscess, its depth and spread, leading to a poor preoperative preparation, choosing an inadequate pain relief, not radical surgery and postoperative treatment.

Purpose. To improve conditions for optimal laryngoscopy and tracheal extubation in patients with inflammatory contracture of the lower jaw by applying anesthesia of the mandibular nerve and Flaplight and Tetro's laryngoscopes.

Materials and methods. The study involved 47 patients with neck phlegmon who underwent anesthesia and intensive care. Methods — general clinical, instrumental, laboratory and statistical.

Results. The study found that the main cause of “difficult airway” was the restriction of mouth opening. Proven effectiveness of Flaplight and Tetro's laryngoscopes, and mandibular nerve anesthesia in order to provide optimal conditions for laryngoscopy, intubation, extubation and postoperative analgesia.

Conclusions. The use of anesthesia mandibular nerve and videolaryngoskopiv Flaplight and Tetro's laryngoscopes provides optimal conditions for laryngoscopy and tracheal intubation in patients with inflammatory contracture of the lower jaw. Mandibular nerve anesthesia significantly reduces the degree of pain and providing optimum extubation in patients with neck phlegmon.

Key words: neck phlegmon, conduction anesthesia, difficult airway.

Вступ

Згідно з даними літератури, основними причинами незадовільного лікування хворих із флегмою шиї є недооцінка стану тяжкості пацієнтів, локалізації гнію, його глибини та розповсюженості, що зумовлюється рутинним характером традиційної діагностичної програми і призводить до неповноцінної передопераційної підготовки (19,4 %), вибору неадекватного знеболювання (36 %), недостатньо радикального оперативного втручання (70,5 %) та післяопераційного лікування (78 %) [1; 3; 6].

Дослідники відмічають, що факторами, які визначають високий ризик виникнення ускладнень анестезії при операціях із приводу флегмон щелепно-лицьової ділянки, є, насамперед, топографія цієї зони та розповсюженість гнійно-запального процесу [1; 2; 4]. Майже 91 % ускладнень зумовлено порушенням прохідності дихальних шляхів або розладами дихання, які можуть у 0,42 % випадків призвести до

летального кінця [4]. Найбільший ризик виникнення ускладнень відзначається при операціях із приводу флегмон ділянки дна порожнини рота [2; 5].

Флегмона шиї у більшості хворих супроводжується розвитком гострої дихальної недостатності різного ступеня тяжкості. За даними деяких авторів, зменшення ризику виникнення порушення вентиляції та газообміну як головної причини летальних випадків при анестезії у щелепно-лицьовій хірургії залежить не тільки від впровадження сучасних технологій, а і від прискіпливого, заздалегідь продуманого алгоритму дій, що базується на знанні особливостей анестезіологічного забезпечення цих операцій [2; 3; 5].

Мета роботи — покращити умови для оптимальної ларингоскопії та екстубації трахеї у хворих із запальною контрактурою нижньої щелепи шляхом застосування провідникової анестезії рухових і чутливих гілок нижньощелепного нерва і відео-ларингоскопів Flaplight і Tergo.

Матеріали та методи дослідження

Відповідно до поставленої мети дослідження, основу клінічного матеріалу становили клінічні спостереження за 47 хворими з флегмоною шиї, яким проводили анестезіологічне забезпечення та інтенсивну терапію на базах КУ «Одеська обласна клінічна лікарня» і КУ «Одеська міська клінічна лікарня № 11» за період з 2006 по 2015 рр.

Контрольна група (n=23) — хворі з флегмоною шиї, у яких надання медичної допомоги проводилося згідно з наказом МОЗ України № 181 від 24.03.2009 р. «Протокол надання медичної допомоги хворим з розливою флегмоною шиї». Забезпечення прохідності дихальних шляхів здійснювали за загальноприйнятою методикою за допомогою інтубації трахеї лампочним ларингоскопом або трахеостомії.

Основна група (n=24) — хворі з флегмоною шиї, яким анестезіологічне забезпечення проводилося з урахуванням даних шкали прогнозування складної інтубації трахеї «Індекс тяжкої інтубації» та ступеня тяжкості інтубації трахеї за Кормаком — Ліхеном. Для збільшення амплітуди відкривання рота та забезпечення оптимальних умов для ларингоскопії перед інтубацією трахеї цим хворим проводили провідникову анестезію рухових і чутливих гілок нижньощелепного нерва. Інтубацію трахеї виконували за допомогою ларингоскопів Flaplight і Tergo.

Техніка виконання провідникової анестезії рухових і чутливих гілок нижньощелепного нерва (підвилицевий доступ за методикою Берше — Дубова): голова хворого повернута у протилежну від боку анестезії сторону. Укол голівки виконували безпосередньо під нижнім краєм вилицевої дуги на 2 см попереду від основи козелка вушної раковини. Голку розташовували перпендикулярно до шкірних покривів і просували її спочатку на 2 см до середньої лінії суворо вертикально, вводили 2 мл 0,5 % розчину бупівакаїну, який омивав рухові гілочки нижньощелепного нерва і блокував їх провідність. Після цього голку просували ще на 1–1,5 см і додатково вводили ще 2 мл 0,5 % розчину бупівакаїну, що забезпечувало блокаду чутливих гілочок нижньощелепного нерва. Перед кожним введенням місцевого анестетика виконували аспіраційну пробу. Провідникову анестезію проводили із дотриманням умов асептики й антисептики.

У післяопераційному періоді хворих було розділено на дві групи. Група Ia (n=14) — хворі, яким знеболювання в післяопераційному періоді проводили за загальноприйнятою методикою (декскетопрофен, опіоїди). Група IIa (n=12) — хворі, яким знеболювання в післяопераційному періоді здійснювали за допомогою провідникової анестезії рухових і чутливих гілок нижньощелепного нерва.

Дозвіл на проведення дослідження надано комісією з питань біоетики. Статистичну обробку проводили за допомогою статистичної програми “STATSOFT

STATISTICA 6.0[®]. Для об'єктивної оцінки реальності та ступеня вірогідності результатів вимірювань різних показників у хворих програмний комплекс застосовував обчислення критерію χ^2 Пірсона. Вірогідність різниць середніх показників оцінювали при 95 % довірчому інтервалі (95 % ДІ).

Результати дослідження та їх обговорення

У проведеному дослідженні було встановлено, що у 82,6 % випадків «тяжкі дихальні шляхи» зареєстровано у хворих контрольної групи. Вірогідно ($\chi^2=32,36$; $p=0,0000$) нижчою була частота (8,3 %) «тяжких дихальних шляхів» у хворих основної групи. При більш детальному аналізі складових «тяжких дихальних шляхів» було встановлено, що у хворих контрольної групи частота тяжкої ларингоскопії, тяжкої та невдалої інтубації трахеї становила 17,4, 52,2 і 21,7 % відповідно. Частота легкої інтубації трахеї в даній групі — лише 8,7 %. У хворих основної групи частота тяжкої та невдалої інтубації трахеї дорівнювала лише 4,2 і 4,2 % відповідно. Слід зазначити, що в даній групі випадків тяжкої ларингоскопії не було, а частота легкої інтубації трахеї сягала 91,6 % (табл. 1).

При аналізі випадків «тяжких дихальних шляхів» у хворих контрольної групи було встановлено, що основною їх причиною було обмеження відкриття рота через запальну контрактуру нижньої щелепи, внаслідок чого виникли труднощі під час проведення прямої ларингоскопії. Добрі результати в основній групі можна пояснити тим, що у цих хворих були створені умови для оптимальної ларингоскопії та інтубації трахеї.

Так, у групі хворих, яким перед інтубацією трахеї застосовували провідникову анестезію нижньощелепного нерва 0,5 % розчином бупівакаїну, амплітуда відкриття рота внаслідок запальної контрактури нижньої щелепи II–III ступенів вірогідно збільшувалася. У хворих із запальною контрактурою II ступеня амплітуда відкриття рота збільшилася з $(1,9 \pm 0,3)$ до $(3,3 \pm 0,2)$ см ($p=0,000$), а у хворих з контрактурою III ступеня — з $(0,7 \pm 0,2)$ до $(3,2 \pm 0,3)$ см ($p=0,003$). У хворих із запальною контрактурою нижньої щелепи II–III ступенів перед проведенням провідникової анестезії найбільша амплітуда відкриття рота становила 2,0 і 0,8 см відповідно (табл. 2).

Після проведення провідникової анестезії нижньощелепного нерва і блокади його рухових і чутливих гілочок найбільша амплітуда відкриття рота дорівнювала 3,5 і 3,3 см, що було достатнім для проведення ларингоскопії та вдалої інтубації трахеї за допомогою відеоларингоскопа Flaplight або Terpro (див. табл. 2).

Таблиця 1

Частота «тяжких дихальних шляхів» в основній і контрольній групах, абс. (%)

Група	Тяжкі дихальні шляхи			Легка інтубація	χ^2	p
	Тяжка ларингоскопія	Тяжка інтубація	Невдала інтубація			
Перша (контрольна), n=23	4 (17,4)	12 (52,2)	5 (21,7)	2 (8,7)	—	—
Друга (основна), n=24	0 (0)	1 (4,2)	1 (4,2)	22 (91,6)	32,36	0,0000*
Усього, n=47	4 (8,5)	13 (27,7)	6 (12,7)	24 (51,1)	—	—

Примітка. * — порівняно з контрольною групою.

**Ефективність провідникової анестезії нижньощелепного нерва
в періопераційному періоді у хворих із запальною контрактурою
нижньої щелепи**

Етап дослідження	M±m	CI (95 %)	Min.–Max.	Moda	p
Амплітуда відкривання рота до інтубації трахеї у хворих із тризмом II ступеня, см					
Вихідний стан	1,9±0,3	2,5	1,5–2,5	2,0	—
Провідникова анестезія	3,3±0,2	2,5	3,0–3,5	3,5	0,000*
Амплітуда відкривання рота до інтубації трахеї у хворих із тризмом III ступеня, см					
Вихідний стан	0,7±0,2	1,0	0,5–1,0	0,8	—
Провідникова анестезія	3,2±0,3	3,5	3,0–3,5	3,3	0,003**
Амплітуда відкривання рота перед екстубацією трахеї, см					
Вихідний стан	2,1±0,3	2,5	1,5–2,5	2,0	—
Провідникова анестезія	3,5±0,1	3,7	3,5–3,7	3,5	0,002***

Примітка. * — порівняно з вихідним станом у хворих із тризмом II ступеня; ** — порівняно з вихідним станом у хворих із тризмом III ступеня; *** — порівняно з вихідним станом у хворих перед екстубацією трахеї.

Одним із найвідповідальніших і небезпечних етапів в анестезіологічному забезпеченні оперативних втручань у хворих із флегмоною шиї також є екстубація трахеї, оскільки у цей період може виникнути обструкція дихальних шляхів, яка потребує проведення повторної інтубації трахеї, що не завжди може бути успішною у пацієнтів з флегмоною шиї через набряк гортані, порушення анатомії верхніх дихальних шляхів, а також обмеження відкривання рота внаслідок запальної контрактури нижньої щелепи [4; 5].

Так, у хворих, яким у післяопераційному періоді та перед екстубацією здійснювали провідникову анестезію нижньощелепного нерва, амплітуда відкривання рота вірогідно ($p=0,000$) збільшувалася з $(2,1\pm 0,3)$ до $(3,5\pm 0,1)$ см, що зумовлювало проведення безпечної екстубації та за необхідності оптимальної ларингоскопії для повторної інтубації трахеї (див. табл. 2).

У проведеному дослідженні було встановлено, що використання післяопераційного знеболювання провідникової анестезії нижньощелепного нерва 0,5 % розчином бупівакаїну вірогідно ($p=0,002$) зменшує ступінь болювого синдрому і збільшує амплітуду відкривання рота (табл. 3).

У групі хворих, яким післяопераційне знеболювання проводили за загальноприйнятною методикою (декскетопрофен, опіоїди), інтенсивність болю була від помірного до сильного — $(5,5\pm 0,9)$ бала (див. табл. 3). У даній групі інтенсивність болю переважно була помірною (5,0 балів). Хворі, яким знеболювання в післяопераційному періоді проводили за допомогою провідникової анестезії рухових і чутливих гілок нижньощелепного нерва, інтенсивність болю була мінімальною — $(2,0\pm 0,6)$ бала і вірогідно ($p=0,002$) нижчою.

Отже, отримані результати дослідження дозволили зробити такі висновки.

Висновки

1. Застосування провідникової анестезії нижньощелепного нерва і відеоларингоскопа Flaplight або Терго забезпечує умови для оптимальної ларингоскопії та інтубації трахеї у хворих із запальною контрактурою нижньої щелепи.

**Порівняльна характеристика різних методів знеболювання
в післяопераційному періоді**

Група	Візуально-аналогова шкала інтенсивності болю, бали				р
	M±m	CI (95 %)	Min.–Max.	Moda	
Ia, n=14	5,5±0,9	7,0	4,0–7,0	5,0	—
IIa, n=12	2,0±0,6	3,0	1,0–3,0	2,0	0,002*

Примітка. * — порівняно з групою Ia.

2. Провідникова анестезія нижньощелепного нерва 0,5 % розчином бупівакаїну вірогідно зменшує ступінь больового синдрому і збільшує амплітуду відкривання рота.

3. Використання провідникової анестезії нижньощелепного нерва в післяопераційному періоді забезпечує оптимальні умови для екстубації трахеї у хворих із флегмоною ший.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Клиническая стоматология* : учебник / В. Н. Трезубов, С. Д. Арутюнов, Л. М. Мишнев [и др.]; под ред. В. Н. Трезубова, С. Д. Арутюнова. – М. : Практическая медицина, 2015. – С. 221–242; 511–541.

2. Малаховська А. О. Топографо-анатомічні особливості нижньощелепного нерва, які впливають на ефективність провідникового знеболювання / А. О. Малаховська, С. М. Шувалов // *Новини стоматології*. – 2010. – № 2 (63). – С. 15–17.

3. Самедов Т. И. Основные способы обезболивания на амбулаторном стоматологическом приеме / Т. И. Самедов, С. Ю. Виноградов. – СПб. : СпецЛит, 2011. – С. 78–81.

4. Полушин Ю. С. Анестезиологическое обеспечение операций при флегмонах челюстно-лицевой области / Ю. С. Полушин, И. В. Голубь // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2010. – Т. 7, № 2. – С. 3–12.

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

6. Тяжелые осложнения одонтогенных гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области (тромбофлебит вен лица, тромбоз кавернозного синуса, одонтогенный медиастинит) : учеб.-метод. пособие / И. О. Походенько-Чудакова, О. П. Чудаков, А. З. Бармуцкая, С. А. Кабанова. – Витебск : ВГМУ, 2010. – 158 с.

REFERENCES

1. Trezubov V.N., Arutyunov S.D., Mishnyev L.M. *Klinicheskaja stomatologija* [Clinical stomatology]. Moscow, Prakticheskaja meditsina 2015: 221-242, 511-541.

2. Malakhovska A.O. Topographic-anatomical mandibular nerve, affecting the efficiency of conduction anesthesia. *Novyny stomatologii*. 2010; 2 (63): 15-17.

3. Samedov T.I., Vinogradov S.Yu. *Osnovnye metody obezbolivaniia na ambulatornom stomatologicheskom prieme* [The main methods of anesthesia on an outpatient dental reception]. StPetersburg, Speclit. 2011: 78-81.

4. Polushin Yu.S., Golub I.V. Anesthetic management of operations in phlegmon of the maxillofacial region. *Vestnik anesteziologii i reanomatologii* 2010; 7 (2): 3-12.

5. Tarabrin O.A., Suslov V.V., Budnyuk A.A., Basenko I.L. *Algoritmy trudnoi intubatsii i ekstubatsii trakhei*. [Algorithms of difficult tracheal intubation and extubation]. Odessa 2012, 140 p.

6. Pokhodenko-Chudakova I.O., Chudakov O.P., Barmutskaiia A.Z., Kabanova S.A. *Tiazholye oslozhneniia odontogennykh gnoino-vospalitelnykh protsessov cheliustno-litsevoi oblasti (tromboflebit ven litsa, tromboz kavernoznogo sinusa, odontogennyi mediastinit)*. [Severe complications of odontogenic inflammatory processes of maxillofacial area (vein thrombophlebitis person cavernous sinus thrombosis, odontogenic mediastinitis)]. Vitebsk, VGMU 2010. 158 p.

Надійшла 9.03.2016

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

УДК 616-001-089.5:616-089.163

Д. В. Дмитрієв

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ АНАЛГЕЗІЇ З МЕТОЮ ПРОФІЛАКТИКИ ГІПЕРАЛГЕЗІЇ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ДІТЕЙ ЗА ДАНИМИ МОРФОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ШКІРИ В ДІЛЯНЦІ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ РАНИ

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

УДК 616-001-089.5:616-089.163

Д. В. Дмитриев

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА АНАЛГЕЗИИ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ГИПЕРАЛГЕЗИИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ДЕТЕЙ ПО ДАННЫМ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КОЖИ В ОБЛАСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РАНЫ

Цель нашего исследования — установить морфологические изменения кожи в области послеоперационной раны и развитие гипералгезии после применения в раннем послеоперационном периоде различных схем обезболивания у детей с онкологической патологией.

Материалы и методы исследования. Исследования проведены у 47 детей (13,4±2,4) лет, прооперированных по поводу опухолей брюшной полости (24 ребенка, 51 %), опухолей забрюшинного пространства (23 ребенка, 49 %). В зависимости от методики обезболивания пациенты были разделены на четыре группы: первая группа — 12 детей, которых обезболивали непрерывной внутривенной инфузией фентанила, вторая группа — 12 детей, которых обезболивали методом комбинированного ТАР-блока бупивакаином, третья группа — 13 пациентов, которых обезболивали методом комбинированной спирально-эпидуральной аналгезии, и четвертая группа — 12 детей, для обезболивания которых использовали непрерывную внутривенную постоянную инфузию кетамина.

Результаты исследования и их обсуждение. Через 3 дня после введения фентанила у больных второй группы наблюдались морфологические изменения в тканях, наиболее выраженные, чем у больных других групп. Зона повреждения была очень распространенной, без четких границ, с развитием в центре ее некроза (толщина слоя некротизированных тканей до 5 мм) с выраженными перифокальными реактивными изменениями в виде значительного воспаления (зона реактивных изменений толщиной до 7 мм), имели место существенные нарушения микроциркуляции.

Выводы. Выявлено, что использование высоких доз фентанила — 10–20 мкг/(кг·ч) методом постоянной инфузии для обезболивания в раннем послеоперационном периоде у детей, прооперированных по поводу опухолей брюшной полости, может приводить к опиоид-индуцированной гипералгезии, которая сопровождается морфологическими изменениями в коже вокруг послеоперационной раны.

Ключевые слова: обезболивание, гипералгезия, биопсия кожи.

UDC 616-001-089.5:616-089.163

D. V. Dmytriyev

FOUNDATIONS FOR ANALGESIA TO PREVENT POSTOPERATIVE HYPERALGESIA IN CHILDREN ACCORDING TO THE MORPHOLOGICAL STUDY OF SKIN IN THE WOUND

The aim of our study was to determine the morphological changes in the area of skin in the wound and the development of hyperalgesia after applying various schemes of anesthesia at the early post-operating period in children with cancer.

Materials and methods. The study carried out in 47 children (13.4±2.4 years) operated for abdominal tumors (24 children, 51%), retroperitoneal tumors (23 children, 49%). Depending on the method of anesthesia, patients were divided into four groups: 1 group (12 children) — analgesia with continuous intravenous infusion of fentanyl, 2 group (12 children) — combined analgesia with bupivacaine TAP — block; 3 group (13 children) — combined spiral epidural analgesia, and 4 group (12 children) — analgesia with continuous intravenous infusion of ketamine.

Results. Using high fentanyl doses (10–20 mcg/kg·hr) by continuous infusion method for analgesia in the early postoperative period in children operated on for tumors of abdominal cavity, can result into opioid-induced hyperalgesia, which is followed by skin morphological changes around the postoperative wound with the development of necrosis in its center with expressed perifocal reactive changes of severe inflammation and significant violations of microcirculation. With the formation on the 14th day of the formation of small nerve fibers. In its turn by using of TAP-block and combined spiral-epidural analgesia method small perineural edema was determined, fragmentation of nerve fibers was not determined. Using ketamine infusion results into negligible perineural edema and reduction of postoperative hyperalgesia.

Conclusions. Was found that the use of high doses of fentanyl (10–20 mg/(kg·h)) by continuous infusion in the early postoperative period in children operated for tumors of the abdominal cavity can lead to opioids induced hyperalgesia, accompanied by morphological changes in the skin around the wound.

Key words: analgesia, hyperalgesia, skin biopsy.

Вступ

Неадекватна аналгезія в ранньому післяопераційному періоді погіршує перебіг і прогноз цього періоду у дітей, збільшує рівень післяопераційних ускладнень та сприяє розвитку гіпералгезії. Гіпералгезія — це стан підвищеної чутливості до болю, який виникає внаслідок інтенсивної ноцицептивної стимуляції або може бути індукований опіоїдними аналгетиками [1; 2; 4; 7]. Гіпералгезія реалізується переважно на рівні спинного мозку й асоціюється зі збільшенням інтенсивності болю, та, відповідно, з розвитком стрес-відповіді на біль, підвищенням ризику хронізації болю, розвитком толерантності до опіоїдів і потребою у збільшенні доз [3; 5; 8]. Для діагностики гіпералгезії стандартно виконують визначення больового порога за допомогою монофіламентів фон Фрея в зоні післяопераційної рани, використовуючи монофіламенти у зростаючому порядку до найменшої сили тиску, що сприймається досліджуваним як больове відчуття [4; 6].

Мета нашого дослідження — встановити морфологічні зміни в ділянці шкіри після операційної рани та розвиток гіпералгезії після застосування в ранньому післяопераційному періоді різних схем знеболювання у дітей з онкологічною патологією.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені у 47 дітей віком ($13,4 \pm 2,4$) року, прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини (24 дитини, 51 %), пухлин заочеревинного простору (23 дитини, 49 %). Залежно від методики знеболювання пацієнти були поділені на групи: перша група — 12 дітей, яких знеболювали безперервною внутрішньовенною інфузією фентанілу, друга група — 12 дітей, яких знеболювали методом комбінованого ТАР-блока бупівакаїном; третя група — 13 пацієнтів, яких знеболювали методом комбінованої спірально-епідуральної аналгезії (КСЕА), та четверта група — 12 дітей, яких знеболювали безперервною внутрішньовенною постійною інфузією кетаміну [2–4]. Усім хворим проводили комплексне інтенсивне лікування: інфузійна та трансфузійна терапія, респіраторна підтримка апаратом “Hamillton C2” — режим ASV за такими параметрами: FiO_2 30 %, PEEP 2 см H_2O , PIP 15–20 см H_2O), антибактеріальне лікування, посиндромна терапія.

У ранньому післяопераційному періоді визначали периметр мінімального порога болю навколо післяопераційної рани. Проекція лінії післяопераційної рани умовно розділялася на два однакових відрізки трьома точками, через які у 16 векторних напрямках з кутом між ними 45° за допомогою набору з 10 каліброваних монофіламентів фон Фрея (VFMs) здійснювали тиск на шкіру зі зростаючою силою від 4 г (39,216 мН) до 300 г (2941,176 мН) (Touch-Test Sensory Evaluator, North Coast Medical Inc., CA, США), притискаючи монофіламенти у зростаючому порядку до поверхні шкіри під кутом 90° , доки останній не зігнеться, на 1–1,5 с. Між дослідженнями витримували адаптаційний інтервал у 10 с.

Механічний больовий поріг визначали як найменшу силу тиску, що спричинювала больову реакцію у пацієнта (4 бали або більше за поведінковою шкалою оцінки болю Behavioral Pain Scale). Больовий поріг вимірювали на поверхні навколо післяопераційної рани. На 3-тю, 7-му та 14-ту добу хворим виконували біопсію ран — брали фрагменти шкіри з підлеглими тканинами в ділянці рани, відступаючи від її меж на 0,5 см. Взятий матеріал фіксували 10 % водним розчином нейтрального формаліну протягом 48 год, потім промивали проточною водою, у подальшому проводили його зневоднення у системі багатоатомних спиртів і заливали в парафін за стандартною схемою. Приготовлені напівтонкі зрізи завтовшки 7–8 мкм забарвлювалися гематоксиліном і еозином (основний метод забарвлення гістологічних препаратів) для оцінки патологічних змін і реакцій тканин у процесі виникнення та загоєння ран (оцінка стану та склад тканин на краях дна рани, наявність і характер патологічних та репаративних змін у ній), характер порушень мікрогемодинаміки. Також гістологічні препарати, виготовлені зі шматочків тканин, взятих на 14-ту добу експерименту, окрім традиційного методу забарвлення гематоксиліном та еозином, срібилили за методом Фути для визначення розвитку в тканинах у процесі загоєння ран дрібних нервових закінчень і патологічних їх змін. Мікроскопію гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLYMPUS BX41 із застосуванням збільшень у 40, 100, 200 та 400 разів.

Результати дослідження та їх обговорення

У першій групі 12 пацієнтів знеболювали безперервною внутрішньовенною інфузією фентанілу дозою 10–20 мкг/(кг·год), середня доза ($14,7 \pm 1,4$) мкг/кг; 10 дітей другої групи знеболювали методом комбінованого ТАР-блока бупівакаїном 0,375 % (Лонгокоїн, Юрія-Фарм). У групі ТАР-блока після застосованого наркозу 10–20 мл 0,375 % бупівакаїну було введено в нейрон-фасціальний простір поперечного м'яза живота в ділянці трикутника Petit з обох сторін. Пункція виконувалася голкою для

спінальної анестезії G 22 (B. Braun). Для візуалізації структур і контролю просування голки використовували конвексний датчик 4–6 МГц (Logiq 100, GE, США). У третій групі 13 пацієнтам, яких знеболювали методом КСЕА бупівакаїном 0,5 % (Лонгокаїн, Юрія-Фарм) дозою 0,3–0,4 мг/кг, середня доза ($0,35 \pm 0,20$) мг/кг, анестезію проводили за стандартною методикою на рівні сегмента L1. У четвертій групі 12 дітей знеболювали безперервною внутрішньовенною постійною інфузією кетаміну дозою 0,1–0,5 мг/(кг·год), середня доза ($0,43 \pm 0,40$) мг/(кг·год) [2–4].

Через 3 доби після введення фентанілу у хворих другої групи спостерігалися морфологічні зміни у тканинах. Вони були більш виражені, ніж у хворих інших груп. Зона ушкодження дуже широка, без чітких меж, із розвитком у її центрі некрозу (товщина шару некротизованих тканин до 5 мм) з вираженими перифокальними реактивними змінами у вигляді значного запалення (зона реактивних змін завтовшки до 7 мм), відмічалися суттєві порушення мікроциркуляції. У дітей даної групи рана була з глибоким дефектом тканин шкіри на глибину до 3/4 її об'єму. Краї рани нерівні через навислі кінці потовщеного шару епідермісу. Таке потовщення зумовлене проліферацією клітин епідермісу по краю рани та поблизу неї. Це свідчить про високу мітотичну активність клітин базального шару епідермісу, що безпосередньо прилягає до рани (у зоні завширшки близько 1 мм).

Шар епідермісу в зоні ураження був із вираженими дистрофічними змінами у вигляді нерівномірного забарвлення ядер, їх балонної дистрофії, деякі епітеліоцити по самому краю перебували у стані некробіозу. Крайові відділи епідермісу дещо потовщені, із більш щільним розташуванням ядер і дистрофічними змінами епітеліоцитів. Стінки рани практично не визначалися, краї безпосередньо переходили в дно. Це зумовлено вибуханням збереженої сполучної тканини дерми та розширенням підлеглої гіподерми внаслідок контракції рани. Дно рани при цьому досить рівне, придатки шкіри в ділянці дна відсутні. Дерма під епітелієм складалася зі спрямованих у різних напрямках пучків колагенових та еластичних волокон. У власне дермі поза зоною запалення розташовувалися придатки шкіри — волосні фолікули, сальні та потові залози. Судини у дермі в зоні ураження навколо ранового каналу були паретично розширені, з вираженими дистрофічними змінами ендотелію, повнокровні, з крайовим стоянням лейкоцитів у них. Навколо придатків шкіри та периваскулярно визначалися невеликі скупчення одноядерних клітин — лімфоцитів і клітин моноцитарного ряду з наявністю поодиноких лейкоцитів.

Структура підлеглої гіподерми була порушена через наявність осередків некрозу та значної запальноклітинної інфільтрації. У дермі та гіподермі спостерігалося нагромадження набрякової рідини як один із проявів розладів мікрогемоциркуляції з розволокненням колагенових і еластичних волокон власне дерми. У набряковій рідині також траплялися одноядерні клітини типу моноцитів крові, лімфоцитів, сегментоядерні лейкоцити у великій кількості. На 21-шу добу у дітей першої групи в зоні формування рубцевої тканини відбувалось утворення дрібних нервових волокон, але в невеликій кількості. Виражений фіброз дерми з утворенням великої кількості колагенових волокон з набряком, розшаруванням. Визначалися значний периневральний набряк, фрагментація окремих нервових волокон (рис. 1).

Таким чином, у другій групі дітей при застосуванні фентанілу в тканинах у ділянці ран визначалися найбільш виражені альтеративні та запальні зміни із значними розладами мікрогемоциркуляції. У процесі загоєння рани утворюється майже повноцінний рубець, але з недостатнім розвитком нервових волокон і малою кількістю дериватів шкіри в ньому.

У дітей, яких знеболювали методом комбінованого ТАР-блока бупівакаїном, на 3-тю добу експерименту у тканинах визначалися такі патологічні зміни. Рана з дефектом тканин шкіри на глибину до гіподерми. Краї рани рівні, утворені шаром епідермісу, що переходив на стінки рани. Стінки рани розташовані практично під

кутом 90°, утворені тканинами власне шкіри. Дно рани майже рівне. Зона ушкодження тонка, без чітких меж, із розвитком у її центрі некрозу з перифокальними реактивними змінами у вигляді помірного запалення та незначних порушень мікроциркуляції. Товщина зони некрозу 0,1 мм, зона реактивних змін — до 2 мм. Епідерміс у зоні ураження також із незначними дистрофічними змінами у вигляді нерівномірного забарвлення ядер, балонної дистрофії окремих ядер, деякі епітеліоцити по самому краю перебували у стані некробіозу. Крайові відділи епідермісу дещо потовщені, із більш щільним розташуванням ядер і дистрофічними змінами епітеліоцитів. Дерма під епітелієм складалась із спрямованих у різних напрямках пучків колагенових та еластичних волокон. У власне дермі розташовувалися придатки шкіри — волосяні фолікули, сальні та потові залози.

Розлади мікроциркуляції мало виражені порівняно з такими у хворих другої експериментальної групи. Судини у дермі в зоні ураження дещо розширені, з незначними дистрофічними змінами ендотелію, помірно повнокровні, з крайовим стоянням лейкоцитів у деяких з них. Навколо придатків шкіри та периваскулярно визначалися поодинокі одноядерні клітини — лімфоцити та клітини моноцитарного ряду з домішкою поодиноких лейкоцитів. Це пояснюється впливом бупівакаїну на мікроциркуляторне русло, що сприяло покращанню мікроциркуляції. Завдяки цьому у дермі та гіподермі спостерігалось незначне нагромадження набрякової рідини (на відміну від дітей другої групи) з незначним розволокненням колагенових і еластичних волокон власне дерми. У набряковій рідині також траплялись одноядерні клітини типу моноцитів крові, лімфоцитів, поодинокі сегментоядерні лейкоцити.

На 21-шу добу у дітей другої групи в зоні формування рубцевої тканини відбувалось утворення дрібних нервових волокон у великій кількості. Виявлено виражений фіброз дерми з утворенням великої кількості колагенових волокон з незначним набряком, їх розшаруванням. Визначався незначний периневральний набряк, фрагментації нервових волокон не спостерігалось (рис. 2).

Таким чином, дані зміни свідчать про цілковите зникнення запалення та загоєння рани з формуванням сполучнотканинного рубця, у якому спостерігаються про-

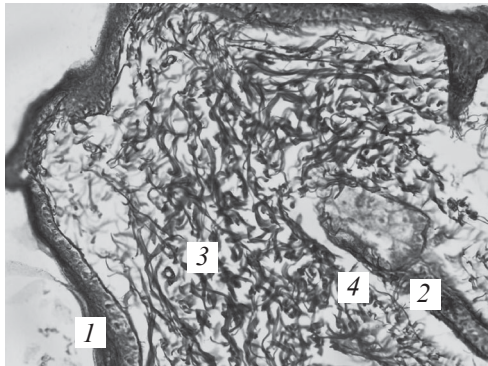


Рис. 1. Ділянка шкіри в зоні рубця через 21 добу у пацієнтів другої групи. Сріблення за Футом. $\times 400$: 1 — епідерміс; 2 — придатки шкіри (волосяні фолікули); 3 — колагенові волокна; 4 — фрагментовані дрібні нервові закінчення в невеликій кількості, значний периневральний набряк

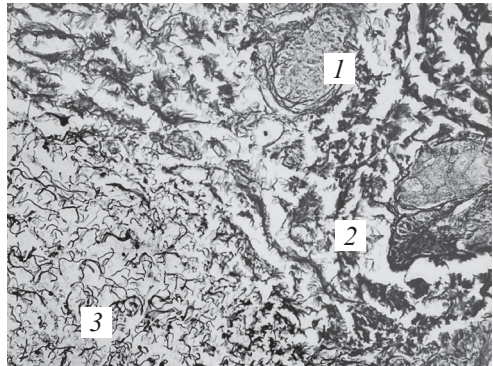


Рис. 2. Ділянка шкіри в зоні рубця через 21 добу. Третя група, перша підгрупа. Сріблення за Футом. $\times 400$: 1 — придатки шкіри (сальні залози); 2 — колагенові волокна; 3 — дрібні нервові закінчення у великій кількості, незначний периневральний набряк

цеси його ремоделювання. У цій групі дітей у результаті ліквідації запалення утворюється повноцінний рубець із придатками шкіри без запальних змін і розладів мікрогемодикуляції з утворенням великої кількості дрібних нервових волокон без вираженого набряку та їх фрагментації.

У третій групі дітей, яких знеболювали методом КСЕА, патологічні та репаративні зміни мали такий же характер, що і в другій групі (ТАР-блок).

У четвертій групі хворих дітей (знеболювання із застосуванням кетаміну) у тканинах визначалися зміни, подібні до змін на 3-тю добу у дітей першої групи (введення фентанілу), але вони також були менш вираженими. На 3-тю добу від початку експерименту у дітей четвертої групи також визначалася рана із зоною запалення тканин завглибшки на всю товщу дерми до гіподерми та м'язової тканини, однак вона була значно меншою, ніж у хворих другої групи (введення фентанілу). Її товщина становила 2–3 мм. Також у більш ранні терміни спостерігалися процеси проліферації, а саме розвиток грануляційної тканини з подальшим утворенням рубцевої тканини.

Краї рани утворені потовщеним шаром епідермісу з підвищеною проліферацією клітин базального шару. Дно рани нерівне, припідняте внаслідок контракції рани і пошарово утворене вузьким шаром детриту (некротизована сполучна тканина дерми) та жировою клітковиною гіподерми. Зона некротизованих тканин тонка, відмежована демаркаційною лінією від зони реактивних змін у тканинах. Молода грануляційна тканина також уже утворилася до даного терміну. Вона практично не містила колагенових волокон, інфільтрована сегментоядерними лейкоцитами та помірною кількістю лімфогістіоцитарних елементів, містила незначну кількість молодих фібробластів. У ній спостерігалось утворення великої кількості нових дрібних судин з розмноженням ендотеліальних клітин капілярів — ангиобластів, які спочатку утворювали клітинні тяжі, а потім з них формувалися судинні трубки, до яких надходила кров. У навколишній тканині з молодих новоутворених судин вивільнялися формені елементи крові та набрякова рідина в незначній кількості. У гіподермі була наявна реактивна запальна інфільтрація. Клітинний склад інфільтрату переважно був представлений сегментоядерними нейтрофілами, серед яких визначалася невелика кількість лімфоцитів і клітини моноцитарного ряду (макрофаги, гігантські багатоядерні клітини сторонніх тіл). Судинна реакція у вигляді помірного повнокров'я, набряку гіподерми та сітчастого шару дерми в зоні запалення. Також траплялися поодинокі пучки колагенових волокон щільної волокнистої оформленої сполучної тканини дерми з незначними дистрофічними змінами.

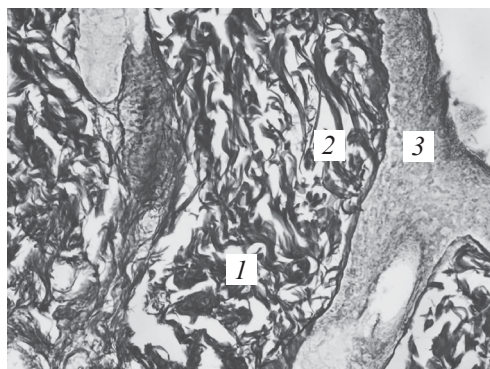


Рис. 3. Ділянка шкіри в зоні рубця на 14-ту добу. Четверта група. Сріблення за Футом. $\times 400$: 1 — колагенові волокна; 2 — дрібні нервові закінчення у великій кількості, незначний периневральний набряк; 3 — епідерміс

На 14-ту добу в зоні сформованої рубцевої тканини з великою кількістю колагенових волокон визначалися численні дрібні нервові закінчення без фрагментації, лише спостерігався незначний периневральний набряк (рис. 3).

Таким чином, дані зміни свідчать про повне загоєння ран і усунення запалення з формуванням сполучнотканинного рубця, у якому спостерігаються процеси його ремоделювання. У четвертій групі хворих у результаті ліквідації запалення та загоєння рани також утворюється повноцінний рубець із придатками шкіри без запальних змін і розладів мікрогемодикуляції.

Висновки

Використання високих доз фентанілу (10–20 мкг/кг на добу) методом постійної інфузії для знеболювання в ранньому післяопераційному періоді у дітей може призводити до опіоїд-індукованої гіпералгезії, яка супроводжується морфологічними змінами у шкірі навколо післяопераційної рани.

На 14-ту добу на фоні використання фентанілу в зоні формування рубцевої тканини відбувалось утворення дрібних нервових волокон. Найявний виражений фіброз дерми з утворенням великої кількості колагенових волокон з набряком, їх розшаруванням. Визначали значний периневральний набряк, фрагментація окремих нервових волокон, а при використанні ТАР-блока та методом комбінованої спіральної епідуральної аналгезії — незначний периневральний набряк, фрагментації нервових волокон не спостерігалось, що свідчить про відсутність розвитку післяопераційної гіпералгезії. Застосування інфузії кетаміну приводило до незначного периневрального набряку та зменшення післяопераційної гіпералгезії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Региональная анестезия в педиатрии* / В. Л. Айзенберг, Г. Э. Ульрих, Л. Е. Цыпин, Д. В. Заболотский. – СПб. : Синтез Бук, 2012. – 304 с.
2. Кучин Ю. Л. Стрес-індукована гіпералгезія у пацієнтів з множинною травмою / Ю. Л. Кучин // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2013. – № 2 (Д). – С. 262–266.
3. Лесной И. И. Предупреждение развития хронического послеоперационного синдрома у хирургических больных / И. И. Лесной, В. И. Черный, К. Ю. Белка // Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва. – 2012. – Т. 13, № 3. – С. 26–32.
4. Потапов А. Л. Обезболивание после объемных открытых абдоминальных операций — опиаты или эпидуральная аналгезия? / А. Л. Потапов, Ю. Ю. Кобеляцкий // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2011. – № 4. – С. 39–42.
5. Wilder-Smith O. H. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance / O. H. Wilder-Smith, L. Arendt-Nielsen // *Anesthesiology*. – 2006. – № 104 (3). – P. 601–607.
6. Lavand'homme P. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery / P. Lavand'homme, M. De Kock, H. Waterloos // *Anesthesiology*. – 2005. – № 103 (4). – P. 813–820.
7. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia / M. Lee, S. Silverman, H. Hansen [et al.] // *Pain Physician*. – 2012. – № 14 (2). – P. 145–161.
8. Celerier E. Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase / E. Celerier, J. R. Gonzalez, R. Maldonado // *Anesthesiology*. – 2006. – № 104 (3). – P. 546–555.

REFERENCES

1. Ayzenberg V.L., Ulrikh G.E., Tsy-pin L.E., Zabolotskiy D.V. *Regionalnaia anesteziiia v pediatrii* [Regional anesthesia in pediatric patients]. St.Ptsb. Sintez buk, 2012. 304 p.
2. Kuchin Yu.L. Stress-induced hyperalgesia in patients with multiple trauma. *Bil, znebolivannia ta intensyvna terapiia* 2013; 2: 262-266.
3. Lesnoi I.I., Chernii V.I., Belka K.Yu. Prevention of chronic postoperative syndrome in surgical patients. *Ukrainskyi zhurnal ekstremalnoi medytsyny im. G.O. Mozhaeva* 2012; 13 (3): 26-32.
4. Potapov A.L., Kobeliatskiy Yu.Yu. Analgesia after open abdominal surgery — opioids or epidural analgesia? *Bil, znebolivannia ta intensyvna terapiia* 2011; 4: 39-42.
5. Wilder-Smith O.H., Arendt-Nielsen L. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. *Anesthesiology* 2006; 104 (3): 601-607.
6. Lavand'homme, P., De Kock M., Waterloos, H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology* 2005; 103 (4): 813-820.

7. Lee M., Silverman S., Hansen H., Patel V., Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2012; 14 (2): 145-161.

8. Celerier E., Gonzalez J. R., Maldonado R. Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase. *Anesthesiology* 2006; 104 (3): 546-555.

Надійшла 23.02.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. В. Сулов

УДК 616-089-053.2-085.211-06:616.89-008.451.47

Н. М. Межирова, А. В. Коваль, В. В. Данилова, А. В. Борисов*

ВПЛИВ АНЕСТЕЗІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ КЕТАМІНУ, ПРОПОФОЛУ ТА СЕВОФЛУРАНУ НА КОГНІТИВНІ ФУНКЦІЇ ДІТЕЙ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна,

* КЗОЗ ОДКЛ № 1, Харків, Україна

УДК 616-089-053.2-085.211-06:616.89-008.451.47

Н. М. Межирова, А. В. Коваль, В. В. Данилова, А. В. Борисов

ВЛИЯНИЕ АНЕСТЕЗИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЕТАМИНА, ПРОПОФОЛА И СЕВОФЛУРАНА НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ДЕТЕЙ

Актуальность. Когнитивное расстройство в раннем послеоперационном периоде является наиболее распространенной формой церебральных осложнений общей анестезии, однако у детей эта тема изучена недостаточно.

Цель работы — изучение и оценка влияния различных вариантов анестезии на когнитивные функции у детей.

Материалы и методы. В исследование были включены 50 детей 11–17 лет, оперированных по поводу малотравматичных операций с применением для анестезии севофлурана, пропофола и кетамина. Для оценки когнитивных функций проводились психофизиологические тесты до наркоза и через сутки после него.

Результаты. Установлено, что все изучаемые виды анестезии приводят к снижению уровня когнитивных функций через сутки после наркоза с преимущественным нарушением памяти, аналитического мышления.

Выводы. Наименее выраженные нарушения отмечаются при сбалансированной анестезии на основе севофлурана, пропофола, а наиболее выраженные — при кетаминовом наркозе.

Ключевые слова: дети, анестезия, когнитивные функции.

UDC 616-089-053.2-085.211-06:616.89-008.451.47

N. M. Mezhirova, A. V. Koval, V. V. Danilova, A. V. Borisov

INFLUENCE OF ANESTHESIA WITH KETAMINE, PROPOFOL AND SEVOFLURANE ON COGNITIVE FUNCTION IN CHILDREN

Background. High incidence of postoperative cognitive dysfunction is still unsolved issue of the modern anesthesiology that increase hospital stay and cost of treatment. The most common type of cerebral complication of general anesthesia is a higher nervous activity disorder that developed in the early postoperative period and manifested by memory impairment.

The **aim** was to study the effect of ketamine, sevoflurane and propofol based anesthesia on cognitive function in children aged 11–17 years old that underwent miniinvasive surgery.

Materials and methods. Cognitive functions were assessed before anesthesia and in 24h. Memory, coordination, visual perception, attention, counting, analytical thinking were studied.

Results. The study showed that all types of anesthesia used in children lead to decreasing of cognitive functions: especially memory impairment and less impairment of visual perception, coordination and analytical thinking. Cognitive impairment observed with balanced anesthesia based sevoran in 5.7%, diprofolum in 6.2% of cases and with ketaminum anesthesia in 18%.

Conclusions. The increasing interest in modern anesthesiology to this issue, primarily due to the high incidence of postoperative cognitive dysfunction, the unresolved issue of the possibility of its prevention, longer hospital stay and cost of treatment.

Key words: children, anesthesia, cognitive function.

Негативний вплив загальних анестетиків і наркотичних анагетиків проявляється розладом системної та регіонарної гемодинаміки, зривом авторегуляції мозкового кровотоку, прямою токсичною дією на нервові клітини, порушенням синтезу і вивільнення нейротрансмітерів, що може призводити до виникнення інтра- і постопераційних церебральних ускладнень у пацієнтів будь-якого віку [3; 8; 11; 12]. Найбільш поширена форма церебральних ускладнень загальної анестезії — післяопераційна когнітивна дисфункція (ПОКД), тобто когнітивний розлад, що розвивається в ранньому післяопераційному періоді та проявляється у вигляді порушень пам'яті, інших вищих кіркових функцій (мислення, мовлення і тощо). Усе це підтверджене даними нейропсихологічного тестування у вигляді зниження показників у післяопераційному періоді не менше ніж на 10 % від доопераційного рівня, проте у дітей ця тема недостатньо вивчена [8; 13].

Однією з головних причин порушення когнітивних функцій після операції вважають нейротоксичну дію загальних анестетиків [2; 6]. В етіології ПОКД виділяють 3 групи факторів:

— залишкова дія компонентів загальної анестезії та продуктів їх деградації, активних щодо впливу на центральну нервову систему, вплив пролонгованих седативних засобів, неадекватна післяопераційна аналгезія;

— рівень антиноцицептивного захисту мозкових структур під час операції, неспроможність якого призводить до перезбудження і виснаження енергетичного балансу нейронів кори великих півкуль і підкіркових утворень, що забезпечують достатній рівень свідомості;

— шкідлива дія гіпоксії.

Зацікавленість сучасної анестезіології цією проблемою зумовлена, насамперед, високою частотою ПОКД, невирішеністю питання про можливість запобігання їй, збільшенням термінів перебування в стаціонарі та витрат на лікування [8]. За різними даними, поширеність гострої ПОКД у дітей, які не страждали на хронічні або неврологічні захворювання, становить при комбінованій загальній анестезії (КЗА) — нейролептаналгезії, атаралгезії, КЗА на основі тіопенталу-натрію, фентанілу і закисно-кисневої суміші — до 90 %, при тотальній внутрішньовенній анестезії (ТВА) на основі кетаміну — 100 % випадків зі збереженням порушень довгострокової пам'яті аж до 14 діб після операції, при ТВА на основі пропофолу і фентанілу — від 50 до 80 % [1; 5; 7; 15].

Поява останніми роками нового покоління ефективних і відносно безпечних анестетиків не розв'язує проблему вибору анестезіологічного забезпечення з позиції зниження ризику розвитку церебральних ускладнень, особливо у дітей. Досі практично відсутні безперечні дані про частоту розвитку ПОКД у дітей при застосуванні різних видів анестезіологічного забезпечення, не визначена структура когнітивних порушень залежно від операції та анестезії, не існує єдиного алгоритму профілактики та корекції післяопераційного когнітивного дефіциту [9; 11].

Метою роботи є вивчення впливу різних варіантів анестезії на когнітивні функції у дітей.

Завдання дослідження:

1. Вивчення впливу анестезії кетаміном на когнітивні функції у дітей.
2. Дослідження впливу анестезії пропофолом на когнітивні функції у дітей.
3. З'ясування впливу анестезії севофлураном на когнітивні функції у дітей.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучені 50 дітей у віці від 11 до 17 років, що не страждали на хронічні або гострі неврологічні захворювання. Приводом для проведення анестезіологічного забезпечення були малотравматичні операції (пахвинна і пупкова грижі, гострий апендицит, варикоцеле 3 ст.) із середньою тривалістю анестезіологічного забезпечення від 40 до 80 хв. У дослідження увійшли 15 дітей, у яких анестезія проводилася кетаміном (1-ша група), у 18 дітей — з використанням пропофолу (2-га група) і у 17 дітей — з використанням севофлурану (3-тя група). Усі оперативні втручання проводилися в плановому порядку на тлі задовільного стану дитини при нормальних показниках гемодинаміки (ЧСС, АТ, дихання) і ЕКГ. У всіх дітей для анальгезії використовувався фентаніл (1–3 мкг/кг) з попередньою премедикацією сибазоном (0,2–0,4 мг/кг) і атропіном (0,01 мг/кг). Визначення показників гемодинаміки, газообміну, BIS-моніторингу інтраопераційної глибини анестезії свідчило про сприятливий перебіг анестезії, що дозволило нам розглядати зміни когнітивних функцій дитини як наслідок впливу препаратів, обраних для загальної анестезії. Післяопераційний період у всіх хворих перебігав без ускладнень на тлі анальгезії розчином парацетамолу (10 мг/мл), з розрахунку 15 мг/кг парацетамолу на введення, тобто 1,5 мл/кг одноразово, шляхом інфузії препарату в ранньому післяопераційному періоді.

Стан когнітивних функцій оцінювали в два етапи (до операції та через добу після операції) на підставі комплексу психофізіологічних методик, що включають тести:

- мовлення: тест літеральних асоціацій [10];
- пам'яті: тест літеральних асоціацій [10], короткий тест заучування слів або тест на обсяг короткочасної слухової та мовної пам'яті [13];
- зорового сприйняття: тест на впізнавання нечітких зображень [2];
- рахунок і мислення: тест на серійний рахунок (віднімання зі 100 по 7) [10], розв'язання арифметичних задач [10];
- уваги: тест на просту умовну реакцію вибору зі зломом стереотипу [10; 13];
- порівняння (аналітичне мислення): тест на виявлення подібності [14];
- здатність до виконання цілеспрямованих рухових актів (праксіс): малювання годинника [4], тест на просту умовну реакцію вибору зі зломом стереотипу [14].

Статистична обробка проводилася з використанням t-критерію Стьюдента ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Динаміка досліджуваних когнітивних функцій у післяопераційному періоді представлена у табл. 1. Показники когнітивних функцій у доопераційному періоді в кожної дитини ми приймаємо за 100 % та оцінюємо їх зниження після операції.

Як видно з табл. 1, після виходу з наркозу у дітей 1-ї групи (з використанням кетаміну) відзначалося загальне зниження показників когнітивних функцій у середньому на 18 %, у дітей 2-ї групи (з використанням пропофолу) зниження становило 6,2 %, а у дітей 3-ї групи (з використанням севофлурану) — 5,75 %. У дітей, яким проводили анестезію кетаміном, спостерігалися найбільш глибокі зміни, які характеризуються порушенням показників короткострокової пам'яті (на 30 %), довгострокової пам'яті (на 29 %), рахування (на 32 %), мовлення (на 22 %),

**Післяопераційний рівень когнітивних функцій
щодо доопераційного, %, P±Sp**

Когнітивна функція	1-ша група	2-га група	3-тя група
Мовлення	78,0±7,3	96,0±1,3	92,0±2,5
Довгострокова пам'ять	71,0±9,5	97,0±1,0	100
Зорове сприйняття	96,0±1,3	100	97,0±1,0
Короткострокова пам'ять	70,0±10,0	78,0±7,3	75,0±8,3
Праксис	89,0±3,6	100	97,0±1,0
Увага	87,0±4,3	93,0±2,3	97,0±1,0
Порівняння	90,0±3,3	97,0±1,0	100
Рахування	68,0±10,6	88,0±4,3	100

уваги (на 13 %), праксису (на 11 %) і порівняння (на 10 %). У дітей 2-ї групи (з анестезією дипрофолом) спостерігалось зниження короткострокової пам'яті (на 22 %) і рахування (на 12 %), а у дітей 3-ї групи (з анестезією севофлураном) відзначено тільки зниження короткострокової пам'яті (до 25 %). Слід зазначити, що севофлуран — єдиний препарат, який не чинив негативного впливу на результати тестів, що характеризують довгострокову пам'ять, якість порівняння і рахування. Також слід відмітити, що у всіх трьох групах найменший негативний вплив відзначався на зорове сприйняття і порівняння.

Висновки

1. Усі види анестезіологічного забезпечення, застосованого нами у дітей, яким проведено малотравматичні втручання, сприяють зниженню рівня когнітивних функцій з переважним порушенням пам'яті й аналітичного мислення і меншою мірою — зорового сприйняття та координації.

2. Найменш виражені порушення когнітивних функцій через добу після наркозу відзначаються при збалансованій анестезії на основі севофлурану (5,7 %) або дипрофолу (6,2 %), а найбільш виражені — при кетаміновому наркозі (18 %).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Эпидемиология* послеоперационных когнитивных расстройств / Р. В. Большедворов, В. В. Кичин, С. А. Федоров, В. В. Лихванцев // *Анестезия и реанимация*. – 2009. – № 3. – С. 20–23.
2. *Глозман Ж. М.* Нейропсихологическая диагностика в дошкольном возрасте / Ж. М. Глозман, А. Ю. Потанина, А. Е. Соболева. – 2-е изд. – СПб. : Питер, 2008. – 80 с.
3. *Елькин И. О.* Операционный стресс, общая анестезия и высшие психические функции / И. О. Елькин, В. М. Егоров, С. И. Блохина. – Екатеринбург : Клен, 2007. – 247 с.
4. *Захаров В. В.* Нарушения памяти / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. – М. : ГеотарМед, 2003. – 150 с.
5. *Исаев С. В.* Влияние периоперационных факторов и выбора метода анестезии на частоту когнитивных расстройств в послеоперационном периоде / С. В. Исаев, В. В. Лихванцев, В. В. Кичин // IX съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, 27–29 сент. 2004 г., Иркутск : труды. – Иркутск, 2004. – С. 113–114.

6. Корсакова Н. К. Клиническая нейропсихология / Н. К. Корсакова, Л. И. Московичюте. – М. : Изд. центр «Академия», 2003. – 144 с.
7. Князев А. В. Церебральные и метаболические нарушения при оперативных вмешательствах под общим обезболиванием у детей : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : 14.00.13 / А. В. Князев. – М., 2006. – 18 с.
8. *Коррекция ранних когнитивных нарушений у детей школьного возраста, оперированных в условиях тотальной внутривенной анестезии* / А. М. Овезов, М. А. Лобов, М. В. Пантелеева [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. – № 3. – 2012. – С. 1–4.
9. *Профилактика и коррекция послеоперационных когнитивных дисфункций у больных пожилого возраста : метод. рекомендации* / Л. В. Усенко, Шади Ейд Ризк, А. А. Криштафор [и др.] // *Международный неврологический журнал*. – 2008. – № 3 (19). – С. 99–110.
10. *Цветкова Л. С. Методика нейропсихологического обследования детей* / Л. С. Цветкова. – М. : МГУ, 1998. – С. 21–26.
11. *Шнайдер Н. А. Новый взгляд на проблему послеоперационной когнитивной дисфункции* / Н. А. Шнайдер // *Острые и неотложные состояния в практике врача*. – 2008. – № 5/6. – С. 64–67.
12. *Creeley C. E. The young: neuroapoptosis induced by anesthetics and what to do about it* / C. E. Creeley, J. W. Olney // *Anesth. Analg.* – 2010. – Vol. 110, N 2. – P. 442–448.
13. *Krenk L. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction* / L. Krenk, L. S. Rasmussen, H. Kehlet // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2010. – Vol. 54, N 8. – P. 951–956.
14. *Lezak M. D. Neuropsychological assessment* / M. D. Lezak. – Third edition. – N. Y. ; Oxford : Oxford university press, 1995. – 1021 p.
15. *Perioperative prevention of early cognitive dysfunction in children* / M. Lobov, A. Knyazev, A. Ovezov [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2010. – Vol. 36, Suppl. 2. – P. 276.

REFERENCES

1. Bolshedvorov R.V., Kichin V.V., Fyodorov S.A., Likhvantsev V.V. Epidemiology of postoperative cognitive disorders. *Anesteziya i reanimatsiya* 2009; 3: 20-23.
2. Glozman Zh.M., Potanina A.Yu., Soboleva A.E. *Neyropsikhologicheskaya diagnostika v doshkolnom vozraste* [Neuropsychological diagnosis in preschool age]. 2nd ed. Saint-Petersburg, Piter 2008, 80 p.
3. Elkin I.O., Yegorov V.M., Blokhina S.I. *Operatsionnyy stress, obshchaya anesteziya i vysshiye psikhicheskiye funktsii* [Surgical stress, general anesthesia and higher mental functions]. Ekaterinburg, Klen, 2007, 247 p.
4. Zakharov V.V., Yakhno N.N. *Narusheniya pamyati* [Memory impairment]. Moscow, GeotarMed 2003, 150 p.
5. Isayev S.V., Likhvantsev V.V., Kichin V.V. [The influence of perioperative factors and choice of anesthesia on the frequency of cognitive disturbance in the postoperative period] *Trudy IX syezda federatsii anesteziologov i reanimatologov* [Proceedings of IX Convention of Federation of anaesthesiologists and reanimatologists 27–29 of September, 2004]. Irkutsk, 2004, p. 113-114.
6. Korsakova N.K., Moskovichyute L.I. *Klinicheskaya neyropsikhologiya* [Clinical neuropsychology]. Moscow, Izdatelskiy tsentr “Akademiya” 2003, 144 p.
7. Knyazev A.V. *Tserebralnyye i metabolicheskiye narusheniya pri operativnykh vmeshatelstvakh pod obshchim obezbolivaniyem u detey* [Cerebral and metabolic disturbances during operations under general anesthesia in children]. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. 14.00.13. Moscow 2006, 112 p.

8. Ovezov A.M., Lobov M.A., Panteleyeva M.V., Lugovoy A.V., Myatchin P.S., Guskov I.E. Correction of early cognitive disorders in school-age children, operated under conditions of total intravenous anaesthesia. *Anesteziologiya i reanimatologiya* 2012; 3: 1-4.
9. Usenko L.V., Rizk Shadi Eyd, Krishtafor A.A., Kanyuka G.S., Kushch I.P. *Profilaktika i kor-rektsiya posleoperatsionnykh kognitivnykh disfunktsiy u bolnykh pozhilogo vozrasta*. Available at: <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/46883/>
10. Tsvetkova L.S. *Metodika neyropsikhologicheskogo obsledovaniya detey* [Methodology of neuro-psychological testing in children]. Moscow, MGU. 1998. pp. 21-26.
11. Shnyder N.A. A new approach to the problem of postoperative cognitive dysfunction. *Ostryye i neotlozhnye sostoyaniya v praktike vracha* 2008; 5-6: 64-67.
12. Creeley C.E., Olney J.W. The young: neuroapoptosis induced by anesthetics and what to do about it. *Anesth. Analg.* 2010; 110, 442-448.
13. Krenk L., Rasmussen L.S., Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol. Scand* 2010; 54 (8): 951-956.
14. Lezak M.D. *Neuropsychological assessment*. Third edition. New York, Oxford, Oxford university press, 1995, 1021 p.
15. Lobov M., Knyazev A., Ovezov A. et al. Perioperative prevention of early cognitive dysfunction in children. *Intensive Care Med* 2010; 36 (Suppl. 2): 276 p.

Надійшла 11.01.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. М. А. Георгіянуц

Клінічний випадок Case Reports

UDC 612.57-02:617-089.5

S. Doetsch, I. Tzanova¹

MALIGNANT HYPERTHERMIA: HISTORY OR REALITY

*Katolisches Klinikum Mainz, Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin,
Mainz, Germany,*

¹ *Christophorus Kliniken Klinik für Anästhesie, Coesfeld, Germany*

УДК 612.57-02:617-089.5

С. Дёгч, И. Тцанова

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ

Актуальность. Одним из факторов риска анестезиологической помощи является развитие такого осложнения как злокачественная гипертермия (ЗГ). Этот феномен введен в медицинскую практику с 1960 г. Смертность от ЗГ значительно снизилась с пониманием патофизиологических процессов, происходящих в организме и появлением специфической терапии, но летальные исходы случаются до сих пор при фульминантном течении злокачественной гипертермии.

Описание клинического случая. У пациента, которому оказывалась анестезиологическая помощь с пропофолом, изофлюраном и атракурия бессилатом для проведения оперативного вмешательства в объеме аппендэктомии, развилась ЗГ. Пациент умер от развившейся полиорганной недостаточности при отсутствии дантролена.

Выводы. Криз ЗГ является редким осложнением с серьезным риском летального исхода для восприимчивых лиц. Для того чтобы сохранить смертность низкой, необходимо проводить подробный предоперационный осмотр и сбор анамнеза, адекватный интраоперационный мониторинг, иметь в наличии достаточный запас дантролена и тщательно подготавливать анестезиологов и коллектив в любом медицинском учреждении, где проводится общая анестезия.

Ключевые слова: анестезия, злокачественная гипертермия, контрактурный тест, дантролен.

UDC 612.57-02:617-089.5

S. Doetsch, I. Tzanova

MALIGNANT HYPERTHERMIA: HISTORY OR REALITY

Introduction. Malignant Hyperthermia (MH) is known as an anaesthetic risk since 1960. Morbidity has decreased remarkably with better understanding of the pathophysiology and availability of a specific treatment, but still patients are dying of a fulminant MH crisis.

Case Presentation. We report a male patient undergoing general anaesthesia with propofol, isoflurane and atracurium for appendectomy developing Malignant Hyperthermia. The boy dies of multiple organ failure in unavailability of dantrolene. As

the parents could not afford the far travel to a MH laboratory to undergo an IVCT (In vitro contracture test) we did a genetic analysis of their blood. The results of mutation screening showed no mutations in the father and a mutation in exon 40: 6635 T>C Val-2212-Alanine. This mutation is not accepted as causative by the European Malignant Hyperthermia Organisation .

Conclusions. Crisis of MH is a rare event with a serious risk of lethal outcome for susceptible individuals. In order to keep mortality low, meticulous preoperative evaluation of patient medical history, adequate intraoperative monitoring, availability of a sufficient stock of dantrolene and thorough training of anaesthetists and theatre staff need to be provided by any institution delivering general anaesthesia.

Key words: Anaesthesia; Malignant Hyperthermia; In vitro contracture test; dantrolene

Introduction

Malignant Hyperthermia (MH) has been known as an anaesthetic risk since 1960. Since then the knowledge of MH pathophysiology has increased markedly and specific therapeutic treatment has become available. Malignant hyperthermia (MH) is a hypermetabolic, pharmacogenetic myopathy associated with high mortality. With the introduction of dantrolene as a specific treatment agent, the application of a standardized monitoring on patients and by improved training of anaesthesiologists, the mortality of MH could be reduced from 80% in the sixties and seventies of the past century to below 5% today. In reality there are still patients dying of MH. The nature of MH has recently been elucidated, but it still remains difficult to predict and prevent a potentially lethal event of Malignant Hyperthermia. By some anaesthesiologists MH might be viewed as a historic disease only, as the use of triggering drugs like volatile anaesthetics and succinylcholine has decreased. But the case we report emphasizes the stringent necessity of alertness to any sign of incipient MH in any non-triggerfree anaesthesia we perform in our daily operation theatre routine.

Case Presentation

At 3 p. m. in September 2006 a 16 years old adolescent is admitted to a hospital in an eastern European capital to undergo surgery for acute appendicitis. His medical history and laboratory results are unremarkable.

Anaesthesia is inducted with fentanyl, succinylcholine and disoprivan, maintenance of anaesthesia is performed with isoflurane, fentanyl and atracurium. Except for tachycardia of 100 bpm no other abnormalities are observed initially.

About 7 p. m. at the end of the operation the heart rate increases to more than 140 bpm, the axillary temperature is 39.4 °C and subsequently rises to over 42 °C. Antipyretic treatment is initialized and the patient remains intubated and ventilated. A Malignant Hyperthermia crisis is considered by the treating anaesthesiologists. They start straight away with a treatment according to the protocol of MHAUS (Malignant Hyperthermia Association of the United States). Unfortunately Dantrolene® is not available.

Laboratory results:

7:50 p. m.: Potassium — 5.98 mmol/l; PaCO₂ — 219 mmHg; pH — 6.8

8:13 p. m. : Creatinkinase 4268 U/L (normal value 47–222 U/l); Laktat-Dehydrogenase 860 U/L (normal value < 250 U/l); Creatinine 166 µmol/l (normal value 62–106 µmol/l)

8:50 p. m.: Platelets 130,000/ml (normal value 140,000–440,000/µl)

9:45 p. m.: Platelets 60,000/ml

10:30 p. m.: Potassium 7.01 mmol/l

About 8:30 p.m. hypercoagulability and severe hemorrhage set in. The initial treatment is expanded by delivery of H₂-Antagonists, fresh frozen plasma and general cooling. In the next hour the patient develops anuria and a lung edema. In hope to stop the hemorrhage recombinant factor 7 (Novoseven®) is substituted.

About 10:00 p. m. conduction of hemodialysis is considered, but despite all efforts of treatment the young patient dies at 0:30 p. m. of multiple organ failure.

The parents of the boy are distraught about the sudden death of their child and search internationally for advice and help.

As the parents could not afford the far travel to a MH laboratory to undergo an IVCT (In vitro contracture test) we did a genetic analysis of their blood. The results of mutation screening showed no mutations in the father and a mutation in exon 40: 6635 T>C Val-2212-Alanine in the mother. This is missense point mutation causing a replacement of the nucleotide Valine by the nucleotide Alanine. This mutation is not yet accepted as causative by the European Malignant Hyperthermia Organisation.

Conclusions

Death from MH crisis can still occur, even in the best of hands. If this worst case occurs, it will have a dramatic, traumatic effect on the entire medical staff, demanding a long recovery time of the adverse event.

In 2013 Wochna reports the death of a 4 year old boy undergoing dental treatment in general anaesthesia. In the same year Lavezzi reports the death of a 6 years old boy in the US. Postmortem genetic analysis presented a novel RYR1 receptor variant. IVCT (*in vitro* contracture test) of the father resulted in susceptibility to MH (MHS) and central core disease was diagnosed histologically. Genetic analysis revealed the same RYR1 variant as the boy.

Reviewing the publications of this century more similar case reports are to be found.

In 2004, Yip reports a mortality of MH in Taiwan as high as 28.6% due to the lack of intraoperative monitoring and availability of dantrolene. By the interviewed hospitals 66% routinely used pulse oximeter, 77% ETCO₂ concentration monitoring, but only 19.7% a continuous body temperature measurement. 34.9% store six or more vials of dantrolene for immediate use, the rest of 65.1% does not have any stock of dantrolene.

Remarkably in 2002 only 35.3% of hospitals in Japan used capnography and only 29.7% continuous body temperature measurement. 66% have 6 or more vials of dantrolene in stock and only 33% in the operating room.

Therefore MH claims lives throughout the world in spite of optimal treatment even in our millennium.

The increasing use of total intravenous anaesthesia (TIVA) using non-triggering agents in the Western hemisphere seems to make a crisis of MH an even rarer event. However an increasing number of MH events have been reported. Awareness of MH symptoms among anaesthetists and theatre staff may be reduced and potentially lead to an increased risk of a too late or undiagnosed event. Due to the autosomal-dominant inheritance, prevalence of MH can be estimated up to 1:3000. According to the pooled data of the German MH laboratories in 1997 a prevalence of at least 1:60,000 to 1:80,000 in Germany was estimated. Analyzing the residency of the MH families an increased regional prevalence in the areas of the MH laboratories was determined.

Even though an MH crisis may develop at first exposure to anesthesia with triggering agents (inhalation agents: halothane, isoflurane, sevoflurane, desflurane, depolarizing muscle relaxant: succinylcholine) on average, patients require three anesthetics before triggering. Reactions develop more frequently in males than females (2:1). All ethnic groups are affected, in all parts of the world. The highest incidence is in young people, it has been found that children under 15 years age comprised 52.1% of all reactions.

The incidence of MH episodes during general anaesthesia is between 1:10,000 and 1:250,000 anaesthetics. An uneventful general anaesthesia is no predictor for the future, some patients trigger after multiple anaesthetics. MH can develop at any time during anaesthesia as well as in the early postoperative period. The progression of the syndrome may be rapid and dramatic, especially after administration of succinylcholine in combi-

nation with a volatile anaesthetic, or more slowly with a manifestation after several hours after induction of anaesthesia.

It is impossible to diagnose MH susceptibility without either exposure to trigger anaesthetics or by specific testing by IVCT according to the guidelines of European Malignant Hyperthermia Group, or the guidelines of the North American Malignant Hyperthermia Group. IVCT remains the current “gold standard” of MH diagnosis. Genetical testing supports the IVCT in family screening but is not a substitute for IVCT. Nevertheless a clinical grading scale developed by Larach can be a helpful tool to predict the probability of a MH susceptibility.

A minority of muscular diseases are strongly related with a predisposition for Malignant Hyperthermia. The majority of patients with Central Core Disease (CCD), an inherited myopathy characterized by muscle weakness, are susceptible to MH. Multi-mini-core Disease (MmD), central nuclear myopathy and King-Denborough syndrome also predispose to episodes of MH. Nevertheless a variety of patients with muscular diseases develop MH like symptoms like masseter spasm and muscle rigidity as a reaction on delivery of succinylcholine. In patients with any kind of muscular disorder particularly muscular dystrophies like hypokalemic periodic paralysis, CCD, Duchenne or Becker conduction a triggerfree anaesthesia is highly recommended.

Dantrolene sodium is the cornerstone of a successful treatment of any MH episode. This specific antagonist should be available wherever general anaesthesia is administered. It is unavailable in many institutions in Eastern countries and developing countries due to its cost, leading to an increased risk of MH fatalities in these areas.

In order to minimize the death rate of MH events the following principal aims are to be painstakingly observed:

Preoperative Evaluation

An extensive preoperative evaluation of the patient's and families medical history concerning muscular diseases, muscle cramping on strong exercise, adverse events during previous anaesthetics, deaths of anaesthesia needs to be conducted. The use of the clinical grading scale by Larach and colleagues may be a helpful tool for clinical assessment of the significance of a previous adverse event. Elevated CK measurement is no clear evidence of MH susceptibility, but many MH susceptible patients present with a raised CK.

Intraoperative monitoring

The principal clinical features of MH are masseter spasm, muscle rigidity, tachycardia, unexplained elevation, hyperkalemia, acidosis and hyperthermia. Since the order and onset of the signs follow a variability the clinical diagnosis may be fairly difficult. Such being the case, any patient under general anaesthesia should be monitored with measurement of ETCO_2 concentration and core temperature monitoring. Early recognition of MH symptoms and routine use of core temperature monitoring are essential in minimizing mortality and morbidity from MH.

Dantrolene

Dantrolene sodium is the only medication for the treatment of MH events. It binds to a specific site on the RYR1 protein. Since the introduction of the drug in 1979 mortality of MH was reduced to 5% due to the application of the substance in MH events. For North America a mortality of 1.4% is reported.

There are two preparations of dantrolene available: Dantrium® and Ryanodex®.

The original preparation called Dantrium® is available in 20 mg vials of the lyophilized drug, which must be reconstituted in 60 ml of sterile water before administration. Dantrium® is poorly soluble, so the preparation of an adequate initial dose of 2.5 mg/kg body weight, equating 8–10 ampoules for an average adult male, is time consuming and

needs additional staff. In 2014 a novel preparation of dantrolene sodium named Ryanodex® was approved by the FDA. It has a higher solubility, one ampoule contains 250 mg dantrolene, and requires 5 ml of sterile water only for restitution. Therefore initial treatment can be achieved now with administration of one ampoule. The efficiency of Ryanodex® is the same as Dantrium®. There is no upper dose of dantrolene, it should be titrated following to tachycardia and hypercarbia. An administration of dose higher than 10 mg/kg body weight without result needs a reconsideration of the diagnosis MH. The immediate availability of more than six vials of Dantrium® in the operation theatre and its prompt administration in less than 30 minutes must be guaranteed in any institution delivering non-triggerfree general anaesthesia.

Training of Anaesthetists and Theatre Staff

Since MH crises are very rare events, medical staff needs training on treating an MH crisis in regular intervals. For further training on MH crisis the websites of MHAUS and MHA US provide with the free use of task cards, a management poster and educational material. The EMHG published guidelines for recognizing and managing a Malignant hyperthermia in 2010 in the British Journal of Anaesthesia, also to be found on the EMHG website. Due to the fact that the outcome of a patient with a MH crisis depends severely on promptness of diagnosis and administration of treatment every institution needs to dispose of a alert and well trained theatre staff.

Genetic diagnostics

Today sequencing of nearly 100 per cent of the RYR-1-gene is feasible. A clear clinical case of Malignant Hyperthermia given, MH diagnostic through genetic diagnostics can be conducted. The frequency of mutations seems to vary strongly in different regions all over the continents. The mutation in the above described case may be frequent in Eastern Europe but not in Western Europe. This could be an explanation why it has not been found in extensive MH-screenings in Germany, Italy and the US. Extensive genetic diagnostics in Eastern Europe may lead to new results about the frequency of some already described mutations.

Malignant Hyperthermia is a reality all over the world, even though the mortality rate has been reduced remarkably. For susceptible individuals remains a serious risk of a crisis if undergoing general anaesthesia using volatile anaesthetics and/or depolarizing muscle relaxants.

The work of certified MH laboratories is of utmost importance, not only as diagnostic facilities but also as centre for disseminating expert knowledge and advice.

REFERENCES

1. *Denborough M.* Anaesthetic deaths in a family / M. Denborough, R. Lovell // *Lancet.* – 1960. – N 2. – P. 45.
2. *Emergency Treatment for An Acute MH Event* [Electronic resource]. – Access mode : <http://www.mhaus.org/healthcare-professionals/managing-a-crisis>
3. *Mutations in RYR1* [Electronic resource]. – Access mode : <https://emhg.org/genetics/mutations-in-ryr1/>
4. *Sudden death due to malignant hyperthermia during general anesthesia* / K. Wochna, A. P. Jurczyk, W. Krajewski, J. Berent // *Arch Med Sadowej Kryminol.* – 2013. – N 63 (1). – P. 11–4; 7–10.
5. *Case report: Death in the emergency department: an unrecognized awake malignant hyperthermia-like reaction in a six-year-old* / W. A. Lavezzi, J. F. Capacchione, S. M. Muldoon [et al.] // *Anesth Analg.* – 2013. – N 116 (2). – P. 420–423.
6. *A fulminant Malignant Hyperthermia Episode in a Patient with ryanodine receptor Gene Mutation p. Tyr522Ser* / T. Girard, M. Suhner, S. Levano [et al.] // *Anesthesia&Analgesia.* – 2008. – N 107 (6). – P. 1953–1955.

7. *A survey for prevention and treatment of malignant hyperthermia in Taiwan* / W. H. Yip, C. L. Mingi, S. J. Ooi [et al.] // *Acta Anaesthesiol Taiwan*. – 2004. – Vol. 42 (3). – P. 147–151.
8. *Trends and outcome of Malignant Hyperthermia on the United States, 2000 to 2005* / E. B. Rosero, A. O. Adesanya, C. H. Timaman [et al.] // *Anesthesiology*. – 2009. – N 110. – P. 89–94.
9. *Regional distribution of predisposition to malignant hyperthermia in Germany: data in 1997* / E. Hartung, M. Anetseder, D. Olthoff [et al.] // *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. – 1998. – N 33 (4). – P. 238.
10. *Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands* / S. Riazi, M. G. Larach, C. Hu [et al.] // *Anesth Analg*. – 2014. – N 118 (2). – P. 381–387.
11. *A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia (MH) susceptibility. The European Malignant Hyperpyrexia Group / British Journal of Anaesthesia*. – 1984. – N 56 (11). – P. 1267–1269.
12. *Prediction of malignant hyperthermia susceptibility in low-risk subjects. An epidemiologic investigation of caffeine halothane contracture responses. The North American Malignant Hyperthermia Registry* / M. G. Larach, J. R. Landis, J. S. Bunn [et al.] // *Anesthesiology*. – 1992. – N 76 (1). – P. 16–27.
13. *Criteria for gene mutations to be used in genetic testing of Malignant Hyperthermia susceptibility*. – Available at : emhg.org/fileadmin/EMHG/redaktion/Guidelines/Mutationcriteria2003.pdf
14. *A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility* / M. G. Larach, A. R. Localio, G. C. Allen [et al.] // *Anesthesiology*. – 1994. – N 80 (4). – P. 771–779.
15. *Muscle biopsy and in vitro contracture test in subjects with idiopathic HyperCKemia* / A. Malandrini, A. Orrico, C. Gaudiano [et al.] // *Anesthesiology*. – 2008. – N 109 (4). – P. 625–628.
16. *Malignant hyperthermia deaths related to inadequate temperature monitoring, 2007–2012: a report from the North American malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States* / M. G. Larach, B. W. Broom, G. C. Allen [et al.] // *Anesth Analg*. – 2014. – N 119 (6). – P. 1359–1366.
17. *Identification of a dantrolene-binding sequence on the skeletal muscle ryanodine receptor* / K. Paul-Pletzer, T. Yamamoto, M. B. Bhat [et al.] // *J Biol Chem*. – 2002. – N 277 (38). – P. 34918–34923.
18. *Malignant hyperthermia: a review* / H. Rosenberg, N. Pollock, A. Schiemann [et al.] // *Orphanet J Rare Dis*. – 2015. – N 10. – P. 93.
19. *Malignant Hyperthermia Australia and New Zealand*. – Available at : <http://www.anaesthesia.mh.org.au/mh-resource-kit/w1/i1002692/>.
20. *Malignant Hyperthermia Association of the USA*. – Available at : <http://www.mhaus.org>.
21. *Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group* / K. P. E. Glahn, F. R. Ellis, P. J. Halsall [et al.] // *Br J Anaesth*. – 2010. – N 105 (4). – P. 417–420.

REFERENCES

1. Denborough M., Lovell R. Anaesthetic deaths in a family. *Lancet* 1960; 2: 45.
2. Emergency Treatment for An Acute MH Event. Available at: <http://www.mhaus.org/health-care-professionals/managing-a-crisis>
3. Mutations in RYR1. Available at: <https://emhg.org/genetics/mutations-in-ryr1/>
4. Wochna K., Jurczyk A.P., Krajewski W., Berent J. Sudden death due to malignant hyperthermia during general anesthesia. *Arch Med Sadowej Kryminol*, 2013; 63 (1): 11-4, 7-10.
5. Lavezzi W.A., Capacchione J.F., Muldoon S.M., Sambuughin N., Bina S., Steele D., Broom B.W. Case report: Death in the emergency department: an unrecognized awake malignant hyperthermia-like reaction in a six-year-old. *Anesth Analg*, 2013; 116 (2): 420-423.
6. Girard T., Suhner M., Levano S., Singer M., Zollinger A., Hofer C.K. A fulminant Malignant Hyperthermia Episode in a Patient with ryanodine receptor Gene Mutation p. Tyr522Ser. *Anesthesia&Analgesia*, 2008; 107; 6: 1953-1955.

7. Yip W.H., Mingi C.L., Ooi S.J., Chen S.C., Chiang Y.Y. A survey for prevention and treatment of malignant hyperthermia in Taiwan. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2004; 42 (3): 147-151.
8. Rosero E.B., Adesanya A.O., Timaman C.H., Joshi G.P. Trends and outcome of Malignant Hyperthermia on the United States, 2000 to 2005. *Anesthesiology*, 2009; 110: 89-94.
9. Hartung E., Anetseder M., Olthoff D., Deutrich C., Lehmann-Horn F., Baur C., Mortier W., Tzanova I., Doetsch S., Quasthoff S., Hofmann M., Schwefler B., Jantzen J.P., Wappler F., Scholz J. Regional distribution of predisposition to malignant hyperthermia in Germany: date in 1997. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998; 33 (4): 238.
10. Riazi S., Larach M.G., Hu C., Wijeyesundera D., Massey C., Kraeva N. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. *Anesth Analg*, 2014; 118 (2): 381-387.
11. A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia (MH) susceptibility. The European Malignant Hyperpyrexia Group. *British Journal of Anaesthesia* 1984; 56 (11): 1267-1269.
12. Larach M.G., Landis J.R., Bunn J.S., Diaz M. Prediction of malignant hyperthermia susceptibility in low-risk subjects. An epidemiologic investigation of caffeine halothane contracture responses. The North American Malignant Hyperthermia Registry. *Anesthesiology* 1992; 76 (1): 16-27.
13. Criteria for gene mutations to be used in genetic testing of Malignant Hyperthermia susceptibility. Available at: emhg.org/fileadmin/EMHG/redaktion/Guidelines/Mutationcriteria2003.pdf
14. Larach M.G., Localio A.R., Allen G.C., Denborough M.A., Ellis F.R., Gronert G.A., Kaplan R.F., Muldoon S.M., Nelson Th.E., Ørding H., Rosenberg H., Waud B.E., Wedel D.J. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 1994; 80 (4): 771-779.
15. Malandrini A., Orrico A., Gaudio C., Gambelli S., Galli L., Berti G., Tegazzin V., Doti M.T., Federico A., Sorrentino V. Muscle biopsy and in vitro contracture test in subjects with idiopathic HyperCKemia. *Anesthesiology*, 2008; 109 (4): 625-628.
16. Larach M.G., Brandom B.W., Allen G.C., Gronert G.A., Lehman E.B. Malignant hyperthermia deaths related to inadequate temperature monitoring, 2007–2012: a report from the North American malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States. *Anesth Analg*. 2014; 119 (6): 1359-1366.
17. Paul-Pletzer K., Yamamoto T., Bhat M.B., Ma J., Ikemoto N., Jimenez L.S., Morimoto H., Williams P.G., Parness J. Identification of a dantrolene-binding sequence on the skeletal muscle ryanodine receptor. *J Biol Chem*, 2002; 277 (38): 34918-34923.
18. Rosenberg H., Pollock N., Schiemann A., Bulger T., Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis*, 2015; 10: 93.
19. Malignant Hyperthermia Australia and New Zealand. Available at: <http://www.anaesthesia.mh.org.au/mh-resource-kit/w1/i1002692/>
20. Malignant Hyperthermia Association of the USA. Available at: <http://www.mhaus.org>.
21. Glahn K.P.E., Ellis F.R., Halsall P.J., Müller C.R., Snoeck M.M.J, Urwyler A., Wappler F. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth*, 2010; 105 (4): 417-420.

Submitted 14.01.2016

Reviewer O. O. Tarabrin, MD, PhD, prof.

UDC 614.21:618.3-08-039.35

L. E. Shukevich¹, D. L. Shukevich^{2, 3}, G. P. Plotnikov²,
D. K. Peredelkin^{1, 3}, E. V. Grigoriev^{2, 3}

**ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF
AN OBSTETRIC INTENSIVE CARE CENTER FOR
CRITICALLY ILL PATIENTS WITH MODS**

¹ *Municipal budgetary healthcare institution “Kemerovo Regional Clinical Hospital”,
Kemerovo, Russian Federation,*

² *Laboratory for Critical States, Federal State Budgetary Institution
“Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”,
Kemerovo, Russian Federation,*

³ *State Educational Institution of Higher Professional Education
“Kemerovo State Medical Academy”, the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation*

УДК 614.21:618.3-08-039.35

Л. Е. Шукевич, Д. Л. Шукевич, Г. П. Плотников, Д. К. Переделкин, Е. В. Григорьев

**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАБОТЫ ЦЕНТРА ИНТЕНСИВНОЙ
ТЕРАПИИ АКУШЕРСКОЙ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Актуальность. В статье аргументируется необходимость создания в урбанизированном регионе специализированного центра оказания помощи при акушерской полиорганной недостаточности, приводятся примеры его организации и структуры.

Цель. Провести анализ эффективности работы Центра интенсивной терапии акушерской полиорганной недостаточности с позиции материнской смертности.

Результаты. Дан анализ эффективности работы с позиции материнской смертности, структуры и причин развития полиорганной недостаточности у беременных. Показаны положительное значение центра для лечения акушерского сепсиса и отдельные фармакоэкономические позиции.

Выводы. Таким образом, создание регионального специализированного центра помощи беременным, роженицам и родильницам доказало свою эффективность не только за счет концентрации сил и средств, но и, по нашему мнению, за счет приобретения непрерывного опыта всех участников медицинского процесса.

Ключевые слова: полиорганная недостаточность, беременность, роженицы, сепсис.

ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF AN OBSTETRIC INTENSIVE CARE CENTER FOR CRITICALLY ILL PATIENTS WITH MODS

Actuality. The WHO includes maternal mortality in a number of integrating indicators relevant to reproductive health. The article describes the objectives to organize the Obstetric Intensive Care Center for Critically Ill Patients with MODS in the urban region to facilitate and ensure provision of advanced clinical care. The example of its organization and structure is provided.

Aim. The analysis of its effectiveness and efficiency of the Obstetric Intensive Care Center for Critically Ill Patients with MODS organization.

Results. The analysis of its effectiveness and efficiency was performed, including the assessment of maternal mortality rate, structure and causes of multiple organ dysfunction syndrome in pregnant and parturient women. Positive effects of the Center on the treatment of obstetric sepsis as well as some pharmacoeconomic parameters are presented.

Conclusions. Thus, the development of Regional Obstetric Intensive Care Center for critically ill pregnant and parturient women proved its effectiveness and efficiency, not only due to advanced treatment modalities and financial support, but also due to opportunity to receive continuous experience for all participants in this treatment process.

Key words: multiple organ dysfunction syndrome, pregnancy, parturient women, sepsis.

Introduction

The WHO includes maternal mortality in a number of integrating indicators relevant to reproductive health. Maternal death is the death of a woman while pregnant or within 42 days of termination of pregnancy, irrespective of the duration and site of the pregnancy, from any cause related to or aggravated by the pregnancy or its management but not from accidental or incidental causes. Despite significant advances in medicine, the incidence of obstetric complications remains significantly high and ranges from 2.5–12 cases per 1000 births [Greibenkin. B. E. New method for the diagnosis of multiple organ failure in severe pre-eclampsia. / B. E Grebyonkin M. L Melnikova O. R. Perevyshena, G. K. Sadykova, LP. Palakyan // Medical Almanac number 4-2010 p. 119-121]. According to recent studies, 0.1–0.9% of women develop significant complications of pregnancy that require admission to the intensive care unit [Janota J., Simak J., Stranak Z., Matthews T., Clarke T., Corcoran D. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU. *Ir. J. Med. Sci.* 2008; 177 (1): 11-7]. 65% of obstetric patients transferred to the ICU suffered from altered function of one or more organ systems [Multiple organ dysfunction syndrome Frederic P. Miller, Agnes F. Vandome, John McBrewster 2010, p. 88]. Thus, obstetric sepsis remains a major challenge for intensive care, since the mortality rate in these patients ranges from 30 to 70%, whereas the development of septic shock is associated with 100% mortality, which does not tend to decrease [Greenfield N, Balk RA. Evaluating the adequacy of fluid resuscitation in patients with septic shock: controversies and future directions. *Hosp Pract (Minneap).* 2012 Apr; 40 (2): 147-57]. Multiple organ dysfunction syndrome (MODS), exacerbating the clinical state of parturient women, prevents the use of conventional treatment and contributes to the mortality rate in this group of critically ill patients which reaches 2.4–39.3% [Perman SM, Goyal M, Gaiieski DF. Initial Emergency Department Diagnosis and Management of Adult Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *Scand*

J Trauma Resusc Emerg Med. 2012 Jun 27; 20 (1): 4]. According to statistical data [Obstetric and gynecological care / Ed. IN AND. // M. Kulakov, MEDpress. — 2000 — . 320], more than half of maternal deaths could have been prevented due to early diagnosis of severe complications during pregnancy, labor and post-partum period. MODS in these critically ill patients is considered to be a key event in the thanatogenesis process. The true incidence of MODS among obstetric patients is unknown. Moreover, the differences in the MODS course between obstetric and non-obstetric patients are poorly understood. Therefore, there is a number of limitations and a wide range of indicators that do not allow to perform the comparative analysis of different studies. In addition, one should take into account that morbidity and mortality rates are greatly affected by poor continuity of care at all stages to pregnant and parturient women, high prevalence of obstetric pathology, less specialized hospital as well as the whole level of social and healthcare development.

The Kemerovo region (Kuzbass) is one of the most urbanized regions of the Russian Federation with a population of 2,742,450 people at a density of 28.65 people/km², with the proportion of urban population of 85.51% — 23 cities, 11 out of which are with a population of > 50,000. In the early 2000s, the maternal mortality rate in the Kuzbass exceeded by 1.5–2 times the overall Russian value. High mortality rate was caused by the large distances between towns, poor quality of communication (patient transfer to the hospital from another city would take 4–8 hours); different and / or a lack of organization and material supply of medical centers at various levels, non-staged health care provision to obstetric patients, a lack of specialized intensive care beds, a lack of knowledge in medical personnel to provide care to such critically ill patients; a lack of sufficient equipment for high-tech methods of treating MODS. In 2007, Regional Obstetric Intensive Care Center for Critically Ill Patients with MODS was founded to provide specialized medical care and facilitate the development and introduction of novel treatment options in obstetric intensive care unit.

Purpose: To assess the effectiveness and efficiency of the Obstetric Intensive Care Center.

Material and Methods

The Intensive Care Center for 3 beds with a specific nurse station was established on the basis of the intensive care unit (ICU) of the Regional Clinical Hospital with highly qualified multidisciplinary team. The medical services include regular physician and nursing rounds, ambulatory and in-hospital specialist consultations, multidisciplinary team (intensivist, obstetrician, midwife nurses, and certified registered nurse anesthetist), specialized ambulance able to transfer critically ill patients to the Intensive Care Center, drug and medical supplies in stock. The Center is equipped by extracorporeal blood purification modalities, circulatory support devices, including extracorporeal membrane oxygenation. The annual budget is at least \$100,000, i. e. the medication costs per patient are \$4500–10,500 (compared to standard costs of obstetric care \$350–1150). The main goals of the Intensive Care Center are 1) research and methodical management activities, 2) control and maintenance of the development of the structural divisions, 3) emergency obstetric and intensive care in the regional health care institutions (HCI), 4) participation in certification and licensing procedures; 5) treatment and medical care for critically ill patients, including prehospital, emergency and semi-urgent interhospital transportation, 6) organization of staged advanced medical care, 7) timely, highly qualified and specialized medical care for patients with extragenital pathology and complications

during pregnancy and delivery, transferred from the referring regional hospitals with life-threatening illnesses, 8) temporary life support for potentially reversible vital organs failure until their recovery in patients with complications during pregnancy and delivery, 9) research, improvement and development of medical technologies in critical care.

544 medical records of patients admitted to the Intensive Care Center were retrospectively reviewed using maternal mortality rate criteria with MODS, its causes and structure for two eight-year periods. During the first period from 1999–2006 (n=281) before the Intensive Care Center was founded, 205 (73%) patients were treated in 19 district and regional hospitals (the mean ICU stay was 3–5 days; the average annual caseload per physician — 2.5 cases), and 76 patients (27%) were treated in the intensive care unit of the regional clinical hospital (the average annual caseload per physician — 6 cases). During the second period from 2007–2014, 263 patients were treated the Intensive Care Center (the average annual caseload per physician — 23 cases). The initial severity was assessed using the APACHE II scale. The severity of MODS was assessed using the SOFA scale. In case of septic shock, additional measurements were performed, including the assessment of general clinical and biochemical parameters, systemic hemodynamics using a transpulmonary thermodilution system (PiCCO Plus) with the invasive measurement of central venous pressure (CVP) and blood pressure (BP), blood oxygen transport (BOT), the laboratory evaluation of endotoxemia with a spectrophotometric assay for low and medium molecular weight in red blood cells, plasma and urine, and the calculation of endogenous intoxication index (EII), necessary for the comparison of conventional treatment methods and early initiation of extracorporeal blood purification (CVVH, continuous veno-venous hemofiltration, or, CVVHD, continuous veno-venous hemodiafiltration). The analysis of pharmacoeconomic parameters was also performed.

Results. The main aim of the Intensive Care Center was to reduce maternal mortality in the Kemerovo region (Fig. 1). The main causes of high mortality rates were sepsis (33.8%), extragenital pathology (27.6%), gestosis and bleeding (12.4%) resulting in MODS (57.3% out of all cases).

There were no significant differences between initial severity and MODS causes between two periods (Table 1). All patients were comparable in age and standard ICU treatment. However, significant differences were found in patients with sepsis.

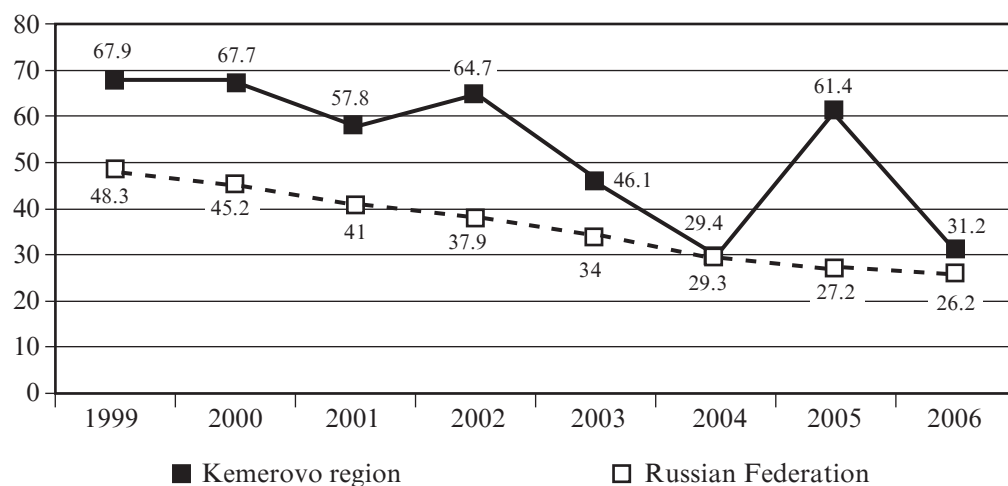


Fig. 1. Maternal mortality in the period 1999–2006

Table 1

Clinical and Demographic Data of Patients

Parameters	1999–2006	2007–2014
Age, years, $M \pm \sigma$	27.7 \pm 13.5	28.0 \pm 15.2
APACHE II, scores, $M \pm \sigma$	29.1 \pm 9.8	27.7 \pm 8.4
Causes of MODS, %:		
Sepsis	33.8	34.1
Extragenital pathology	27.6	29.1
Gestosis	12.4	11.9
Bleeding	12.4	13.1
Anesthesia-related complications	4.8	2.6*
PE	3.5	3.3
Ectopic pregnancy	2.1	1.9
Anaphylaxis	1.4	0.7*
Others	1.4	2.6*
AFE	0.6	0.7

Note. MODS — multiple organ dysfunction syndrome; PE — pulmonary embolism; AFE — amniotic fluid embolism; * — $p < 0.05$, the increase is associated with exogenous factors (alcohol abuse, opiates).

Table 2

Dynamic Changes in the Main Indicators of Obstetric Sepsis Severity, $M \pm \sigma$

Years	Days				
	1	2	3	4	5
SOFA, scores					
1999–2006	13.6 \pm 6.3	13.1 \pm 5.5	12.1 \pm 6.2	10.2 \pm 6.1	9.8 \pm 4.8
2007–2014	12.8 \pm 7.1	8.1 \pm 4.9*	7.3 \pm 4.1*	5.5 \pm 3.3*	5.2 \pm 3.8*
EII, a. u.					
1999–2006	17.1 \pm 4.1	16.2 \pm 6.2	14.1 \pm 6.1	10.4 \pm 5.3	9.9 \pm 4.5
2007–2014	16.8 \pm 3.9	10.3 \pm 5.1*	10.1 \pm 4.9*	7.8 \pm 4.0*	6.8 \pm 3.7*
CI, l/(min·m ²)					
1999–2006	2.1 \pm 1.15	2.29 \pm 1.15	2.3 \pm 1.3	2.3 \pm 1.4	2.45 \pm 1.7
2007–2014	2.0 \pm 1.05	2.69 \pm 0.9	3.15 \pm 0.95*	3.2 \pm 1.05*	3.5 \pm 1.1*
Epinephrine, mcg/(kg·min)					
1999–2006	0.12 \pm 0.07	0.15 \pm 0.05	0.07 \pm 0.05	0.065 \pm 0.05	0.055 \pm 0.03
2007–2014	0.11 \pm 0.09	0.06 \pm 0.02*	0.03 \pm 0.01*	0.03 \pm 0.01*	0*

Note. * — $p < 0.05$ for the comparative analysis of the studied periods; EII — index of endogenous intoxication syndrome; CI — cardiac index; Epinephrine — a dose for inotropic support.

The early initiation of EBP allowed to improve hemodynamic and biochemical parameters, to reduce the EII and the severity of patient's state by day 5 according to the reassessment with the SOFA scale (Table. 2). The first significant changes were obtained 12 hours after the EBP initiation and were mainly related to the clinical and laboratory parameters of cardiac hemodynamics and BOT. A significant decrease

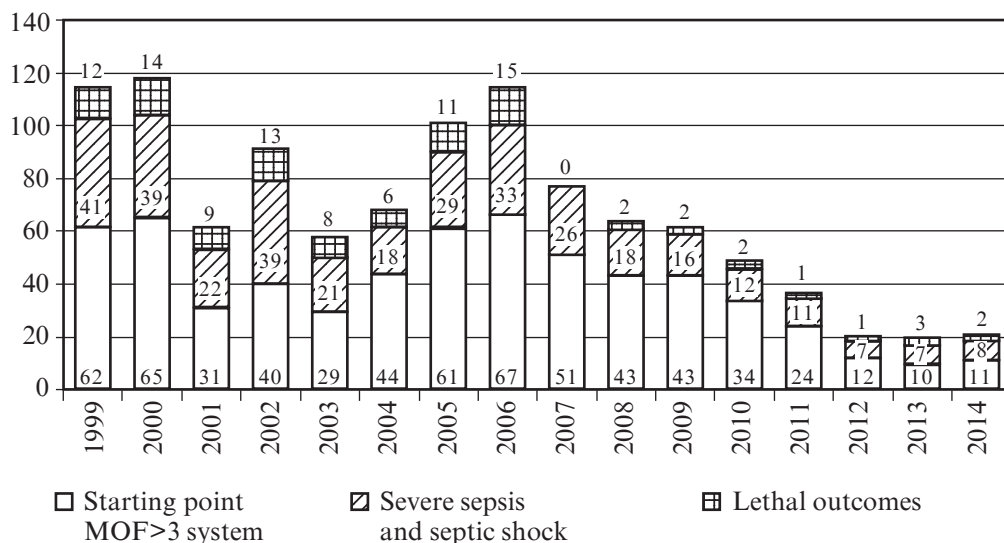


Fig. 2. MODS structure and mortality rates in the studied periods

in plasma osmolality was observed within 36 hours after adequate treatment of hypernatremia and hyperasotemia, and reduced the EII. At this stage, we were able to stop or reduce the infusion of catecholamines in the vast majority of patients due to significantly increased cardiac index, mean arterial pressure, and oxygen delivery index.

Respiratory support decreased as patients' PaO₂/FiO₂ ratio significantly increased. After 65±4 hours of EBP therapy, basic clinical and laboratory homeostasis parameters improved. Moreover, the regression of encephalopathy and increased diuresis rates were observed. Nevertheless, all patients underwent surgical interventions aimed at the sanitation of the infection focus in the abdominal cavity using different surgical techniques, depending on its localization and surgical protocol adopted in the hospital. The changes in the ICU management strategy resulted in significant changes in the severity of patients' state and reduced mortality rate (Fig. 2).

The 8-year mortality rate in the Intensive Care Center included 13 deaths. In 2008, 1 patient died because of acute poisoning, which led to a massive haemolysis; and 1 patient died because of MODS and opiate overdose, leading to acute posthypoxic encephalopathy, cerebral edema, and coma. In 2009, 2 patients died due to community-acquired viral and bacterial necrotizing pneumonia. In 2010, 2 patients died because of hemorrhagic stroke during eclampsia, and dilated cardiomyopathy; In 2011, 1 patient with 6 organ system failures died because of the blood loss (20 liters). In 2012, 1 patient died due to the bilateral community-acquired necrotizing pneumonia. In 2013 and 2014, 5 patients with MODS and abdominal sepsis, 3 out of 5 patients had obstetric sepsis. It should be noted that there was no mortality rate related to obstetric sepsis up to 2012. Later, it was primarily associated with the shift to the organ-preserving surgeries, resulted in an inadequate sanitation of the infectious focus leading to exacerbate of MODS and death. Particularly successful and effective medical service was provided to pregnant patients with H1N1 admitted to the Intensive Care Center in 2009. Out of 22 pregnant women, only 2 patients (9.1%) died. The pharmacoeconomic analysis reported a positive cost-effectiveness coefficient of -0.27 in the Intensive Care Center.

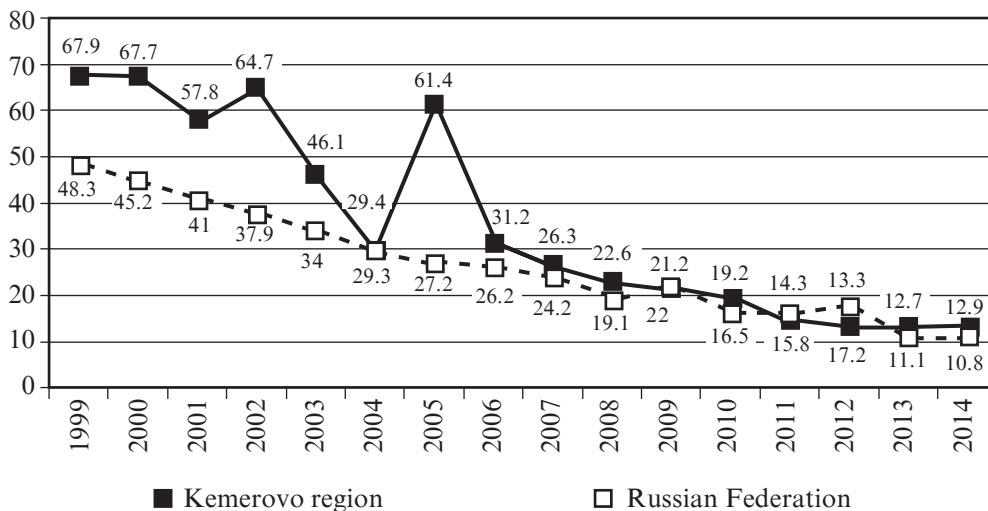


Fig. 3. Maternal mortality per 100,000 population in 1999–2014

However, the shift to the single-source financing in national health insurance in 2013 limited the opportunities of advanced specialized care. Treatment costs for sequelae of complication of pregnancy, childbirth and the puerperium (O94, ICD-10) are limited to \$600 per case. In recent years, the development of an integrated clinical and statistical group (primary diagnosis — admission to the hospital during the whole period of pregnancy or within 42 days after the delivery and the presence of 2 or more signs of organ failure or/and one organ system failure with somatic disease and any surgical manipulation) allowed to enlarge this funding up to \$350. In general, highly qualified medical service, provided in the Intensive Care Center, allowed to reduce maternal mortality to the national level, and in case of some structural nosology to obtain even lower values (Fig. 3).

Conclusion. Thus, the development of Regional Obstetric Intensive Care Center for critically ill pregnant and parturient women proved its effectiveness and efficiency, not only due to advanced treatment modalities and financial support, but also due to opportunity to receive continuous experience for all participants in this treatment process.

REFERENCES

1. *Obstetrics and gynecology care* / ed. by V. I. Kulakov. – M. : MEDpress, 2000. – 320 p.
2. *New method for the diagnosis of multiple organ failure in severe pre-eclampsia* / B. E. Grebyonkin, M. L. Melnikova, O. R. Perevyshena [et al.] // *Medical Almanac*. – 2010. – Vol. 4. – P. 119–121.
3. *Greenfield N. Evaluating the adequacy of fluid resuscitation in patients with septic shock: controversies and future directions* / N. Greenfield, R. A. Balk // *Hosp Pract (Minneapolis)*. – 2012. – Vol. 40, N 2. – P. 147–157.
4. *Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU* / J. Janota, J. Simak, Z. Stranak [et al.] // *Ir. J. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 177, N 1. – P. 11–17.
5. *Miller F. P. Multiple organ dysfunction syndrome* / F. P. Miller, A. F. Vandome, J. McBrewster. – 2010. – 88 p.

6. Perman S. M. Initial Emergency Department Diagnosis and Management of Adult Patients with Severe Sepsis and Septic Shock / S. M. Perman, M. Goyal, D. F. Gaieski // *J Trauma Resusc Emerg Med*. – 2012. – Vol. 20, N 1. – P. 41.

REFERENCES

1. Kulakov V.I. (ed.) *Obterics and gynecology care*. Moscow, MEDpress. 2000. 320 p.
2. Grebyonkin B.E., Melnikova M.L., Perevyshena O.R., Sadykova G.K., Palakyan L.P. New method for the diagnosis of multiple organ failure in severe pre-eclampsia. *Medical Almanac* 2010; 4: 119-121.
3. Greenfield N, Balk RA. Evaluating the adequacy of fluid resuscitation in patients with septic shock: controversies and future directions. *Hosp Pract(Minneap)*, 2012; 40 (2): 147-157.
4. Janota J., Simak J., Stranak Z., Matthews T., Clarke T., Corcoran D. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU. *Ir. J. Med. Sci* 2008; 177 (1): 11-17.
5. Miller Frederic P., Vandome Agnes F., McBrewster John Multiple organ dysfunction syndrome 2010, 88 p.
6. Perman S.M., Goyal M., Gaieski D.F. Initial Emergency Department Diagnosis and Management of Adult Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012; 20 (1): 4.

Submitted 15.02.2016

Reviewer V. G. Marichereda, MD, PhD, prof.

UDC 616.831/832-008.64-085.2

E. A. Kondratyeva

**EXPERIENCE OF USING BENZODIAZEPINES
IN PREDICTING OUTCOMES AND TARGETED
TREATMENT OF PATIENTS IN VEGETATIVE STATE.
TREATMENT OF PATIENTS IN VEGETATIVE STATE
AND MINIMAL CONSCIOUSNESS STATE WITH
ZOLPIDEM (REVIEW)**

Russian Neurosurgical Institute named after prof A. L. Polenov

Branch of Federal Almazov North-West Research Center St. Petersburg, Russia

УДК 616.831/832-008.64-085.2

Е. А. Кондратьева

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ С ЦЕЛЬЮ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ВЕГЕТАТИВНОМ СОСТОЯНИИ. ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В ВЕГЕТАТИВНОМ СОСТОЯНИИ И СОСТОЯНИИ МИНИМАЛЬНОГО СОЗНАНИЯ ЗОЛПИДЕМОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С одной стороны, развитие нейрохирургии и реаниматологии создает условия для сохранения жизни той категории больных, которые раньше умирали в первые сутки после черепно-мозговой травмы или других вариантов обширного поражения головного мозга. С другой стороны, мы видим отчетливую тенденцию к увеличению количества больных с тяжелыми вариантами нарушения сознания — вегетативным состоянием (ВС), состоянием «минимального сознания» (СМС). Остается неясным, почему у некоторых больных ВС и СМС могут быть временным этапом, а у других — формой существования в течение многих лет. Описаны случаи отчетливой динамики в виде расширения сознания в ответ на применение золпидема, интратекальной формы баклофена и т. д. у пациентов в ВС и СМС. Данные публикации вызвали широкий интерес у занимающихся этой проблемой исследователей. Почему препараты, которые в обычной ситуации оказывают седативный эффект, у части пациентов в ВС и СМС вызывают парадоксальный эффект в виде «пробуждения»? В статье приведены основные обсуждаемые теории действия ГАМК-ергических препаратов у пациентов в ВС как препаратов, восстанавливающих сознание, а также приведена собственная точка зрения авторов на патофизиологические процессы, лежащие в основе ВС.

Ключевые слова: расстройства сознания, вегетативное состояние, состояние «минимального сознания», ГАМК, золпидем.

EXPERIENCE OF USING BENZODIAZEPINES IN PREDICTING OUTCOMES AND TARGETED TREATMENT OF PATIENTS IN VEGETATIVE STATE. TREATMENT OF PATIENTS IN VEGETATIVE STATE AND MINIMAL CONSCIOUSNESS STATE WITH ZOLPIDEM (REVIEW)

At present, epidemiology in Russia shows constantly increasing figures of coma survivors in Vegetative State (VS) because of the widespread use of advanced rescue, emergency services, and intensive care treatment with long-term artificial ventilation after acute brain damage.

Cases of recovery from vegetative (VS) and minimally conscious state (MCS) after the administration of various pharmacological agents have been recently reported. The action of CNS depressants as awakening agents sounds paradoxical, as they are commonly prescribed to slow down brain activity. How these drugs may improve the level of consciousness in some brain-injured patients is the subject of intense debate. Some of authors hypothesize that CNS depressants may promote consciousness recovery by reversing a condition of GABA impairment in the injured brain, restoring the normal ratio between synaptic excitation and inhibition, which is the prerequisite for any transition from a resting state to goal-oriented activities (GABA impairment hypothesis). Alternative or complementary mechanisms underlying the improvement of consciousness may include the reversal of a neurodormant state within areas affected by diaschisis (diaschisis hypothesis) and the modulation of an informative overload to the cortex as a consequence of filter failure in the injured brain (informative overload hypothesis).

Key words: disorders of consciousness, vegetative state, minimally conscious state, GABA, zolpidem.

Introduction

Severe brain damage of different nature is often followed by coma — a state in which a person shows the lack of ocular responses, inability to localize noxious stimuli, lack of verbalization. Consciousness is usually recovered alongside the emergence of arousal. Although in some cases wakefulness is not accompanied by any signs of both self- and situational awareness. A conventional term to describe wakefulness without any signs of awareness is *vegetative state* (VS). Currently, the term *vegetative state* applies to complete absence of self- and situational awareness accompanied by preserved sleep-wake cycles with absolute or partial preservation of hypothalamic and brainstem vegetative functions. VS can be diagnosed according to the following criteria, as established by the Multi-Society Task Force on PVS: 1) spontaneous eye opening without evidence of awareness of the environment; (2) no evidence of reproducible voluntary behavioural responses to any stimuli; (3) no evidence of language comprehension or expression; (4) intermittent wakefulness and behaviourally assessed sleepwake cycles; (5) normal cardiorespiratory function and blood pressure control; (6) preserved pupillary, oculocephalic, corneal, and vestibulo-ocular reflexes.

The Vegetative State — a Syndrome in Search of a Name

VS can last range from weeks to years. It is considered persistent if remaining at least one month after the primitive injury. However, the term “persistent” does not imply a condition of irreversibility, as wrongly suggested on some occasions. VS may be defined persistent in the same way as rain when persisting over days: persistent VS may progress to a minimally conscious or a fully consciousness state exactly as prolonged rainfall may suddenly stop. On the other hand, the adjective “permanent” implies a condition of irreversibility, which is mainly deduced by instrumental findings. In fact, although ethical caution suggests avoiding terms referring to irreversibility, sometimes clinical, neuro-radiological and neurophysiological findings are so dramatic that there are sufficient data to ascertain that the chances of recovery, if any, are exceedingly small. To avoid confu-

sion between the condition of “persistence” and “permanence” the Royal College of Physicians in the United Kingdom suggested to replace the term “persistent VS” with “continuous”VS. The term *vegetative state* has gained clinical criteria and became an official international term in legal practice and insurance business. So this term can be considered to be generally accepted by the majority of specialists. However, European society for the study of consciousness disorders suggested to replace the term “Vegetative State” with “Unresponsive Wakefulness Syndrome”. The authors noted that VS can be both transient (acute) or chronic — among 356 patients with VS 55% of patients were diagnosed with the recovery of consciousness. Due to inhomogeneity of patients in VS and the probability of transient VS after the emergence from coma the authors consider the term “Unresponsive Wakefulness Syndrome” to be more neutral and optimistic rather than “Vegetative State”.

Epidemiology of VS in Russia

Until now there have been no statistically based studies on the epidemiology of VS in Russia. We conducted a questionnaire in 15 major hospitals in different regions of Russia. For the 4 years the total number of patients in VS in these clinics was 747 people. The main cause of VS is intracranial injury — 42.57% (318 patients),cerebral infraction resulted in VS — 20.7% (155 patients),cerebral subarachnoid hemorrhage — 17.5 (131 patients), hypoxia — 10.17% (76 patients). Age range was 21–80 years; VS outcome was assessed by the Glasgow outcome scale. Only 4.4% of patients were diagnosed with complete recovery, 17.2% — medium disability (patient is able to take care of themselves), 42.8% — deep disability(patient shows elementary signs of consciousness, but unable to take care of themselves), 22.4% — chronic VS, 9.6% — fatal case. In the last 15 years patients in VS of different nature all across Russia have been admitted to the Neurosurgery. In 2002–2015, the Anesthesiology and IC Department have treated 210 patients with disorders of consciousness (DOC) — MCS, VS, “locked-in” syndrome (Table 1).

The Pathophysiological Basis of Vegetative State

Why some patients recover their consciousness, while others proceed to VS, which is a transitional stage for some patients, and a form of existence without significant chang-

Table 1

Population demographics and diagnosis by Coma Recovery Scale-Revised (on admission)

Parameter	Vegetative state	Minimal conscious state	Locked-in syndrome
N	156	47	7
Mean age	28.5	27.9	22.1
Women	61	11	2
Month since Onset Mean (range)	0	13	0
<1 month since Insult (n)	15	10	1
1–6 month since Insult (n)	108	17	4
6–12 month since Insult (n)	23	5	2
>1 year since Insult (n)	10	2	0
Traumatic Cause (n)	81	42	0
Hypoxia (N)	52	3	0
Another (N)	23	2	6

es over the years for others? Why are timing and consciousness recovery level so different in these patients? Numerous works describing the morphological structures alteration, functional relationships interruption, physiological systems damage and destruction often do not cover the endogenous mechanisms of nervous system, and event chain is not consolidated by general pathophysiological concept.

The Russian school of pathophysiology created a new avenue in studying the etiology and pathogenesis of nervous disorders in the context of functional systems, dominant relations disorders, common pathological processes. The founders of this avenue are I. M. Sechenov, N. E. Vvedensky, A. A. Ukhtomsky, L. A. Orbeli, P. K. Anokhin. Theoretical and experimental bases of such approach to the central nervous system pathology (CNS) in a most clear way are represented in works of Academician G. N. Kryzhanovsky (1997). By definition of G. N. Kryzhanovsky, common pathological processes in the nervous system are those processes which do not have specific etiologic features, occur in case of various nervous system pathology forms and act as basic mechanisms of pathogenetic nerve disorders.

These processes of neuronal depolarization, aggressive reduction of neuronal excitability and seizure threshold with the increased convulsive readiness, hypersensitivity of the effector neuronal systems that are typical of early postresuscitative period, are the components of common pathological processes known as inhibitory deficits, disinhibition deafferentiation with increased sensitivity of the correspondent brain structures to biologically active substances (Cannon–Rosenbluth's Law), etc. These processes (on a par with primary damage of an organic defect origin) lead to pathological changes of the integrative activity of the nervous system. Necrobiotic processes and ischemia lead to neuronal deafferentiation, along with the increase in their excitability, interruption of their inhibitory tracks, which is one of the mechanisms for the pathologically enhanced excitation generator (PEEG) to come into being. PEEG is an hyperactive neuronal ensemble that produces excessive and uncontrolled flow of impulses, as well as a new and unusual type of pathological interneuronal integration. PEEG can be formed in almost all areas of the CNS, its formation and activities constitute common pathological processes. Thus, the formation of the generator in the caudal part of both caudate nucleus causes parkinsonism symptoms, formation in somnogenic area causes abnormally prolonged sleep. Some non-epileptic paroxysmal states are caused by activities of PEEG (absence seizures, catalepsy). If PEEG is built up in those parts which normally inhibit the activity of other CNS parts, or in parts activating the inhibitory structures, the pathologically enhanced inhibition produced by the generator may result the loss of function. Academician G. N. Kryzhanovsky believes that a profound inhibition of brain structures and synaptic transmission interruption contribute to consciousness and certain brain functions loss in case of posthypoxic encephalopathy (Kryzhanovskiy G. N., 1980).

It can be assumed that in VS patients — alongside their regular sanogenetic flexible processes — another process takes place. The formation of a new pathological information integration pattern and the formation of pathological systems in the nervous system, which maintain the brain in a state that can be clinically characterized as vegetative. The collapse of the pathological system, sanogenetic processes implementation underlie consciousness recovery and the emergence from VS.

The picture of a “diver”, presented below, was found during the excavations of the ancient Italian city Paestum (Fig. 1). It is believed that it depicts a young person making a leap into the unknown, into the void.

We used this allegory for patients in vegetative state who are “stuck” in their leap between the existence and the void. VS, in our view, is a new variant of organizing functionality that may be entitled as allostasis. On the one hand, this variant of the brain function organization shows processes that are not specific for homeostasis: disautonomia, hormonal disorders, character of relationship between macroorganism and pathogenic and opportunistic pathogenic microorganisms. On the other hand, mentioned sur-



Fig. 1. Picture “diver”, found during excavations in Paestum: a leap into the unknown, into the void

vey results indicate the absence of focal neurological symptoms that are specific only for patients in VS, changes in brain metabolism as well as brain structural changes, illustrated by modern neuroimaging techniques. According to the concept of the ergotropic and trophotropic states by the Swiss physiologist W. Hess (W. Hess, Nobel Prize in Medicine, 1949) — VS is an ergotropic state. All patients had accented adrenergic reactions in common (dysautonomia): tachycardia, periodic blood pressure increase, predominance of sympathicotonia according to cardiointervalography. We didn't find a distinct correlation between the observed functional disorders in patients in VS and the results of different neuroimaging examinations methods.

It turns out that quite complex examinations of patients in VS cannot explain the reason why some patients regain consciousness sooner or later, and some of them remain in the VS until the end of their life? It remains unclear which clinical data should be considered in these patients by outcome predicting the pathogenetic therapy appointment.

For the basis for the search of answers to these questions we accepted a hypothesis that VS in some patients is a consequence of a stable pathologic system formation, that limits the brain functional activity. Identification of such a system may allow to forecast consciousness recovery possibility because functional disorders are not fatal, while they are typically in case of CNS morphological changes. Suppression of a stable pathologic system activity can be the basis of pathogenetic therapy for patients in VS. Spontaneous EEG registration under benzodiazepine-induced pharmacological stress has become the primary method of a stable pathologic system activity identifying in patients in VS

EEG Pattern Examination under the Conditions of Benzodiazepine-Induced Pharmacologic Stress

Selecting of the testing study medication was based on the fact that benzodiazepine receptors are part of the GABAergic system, which is one of the main “inhibitory” systems of the brain. This system provides a balance between excitation and inhibition in the CNS and plays consequently an important role in stable pathological systems activity suppressing in a number of CNS disorders. Also the basis for benzodiazepines selection was the presence of their direct antagonist — Flumazenil (Anexate). Its usage has allowed to study the causal relationship between the administration of the drug and its effects more reliably.

After EEG registration for patients complying with VS diagnosis, a pharmacological test with benzodiazepines was conducted. The drug of choice was midazolam. The drug was administered at a rate of 0.04 mg/kg. 3–4 min after administration, EEG was recorded for 5 min. In case of restructuring absence, the drug was repeated in the same dosage, after 3–4 minutes the EEG was re-recorded, and the procedure was repeated till the advent of EEG restructuring or to a maximum dose of 15 mg of midazolam. The test was considered to be positive if after injection of intravenous benzodiazepines, EEG pattern restructuring was observed. We have observed a slight correlation between baseline EEG patterns and the nature of its restructuring against the background of benzodiazepines administration. Thus, the low-amplitude EEG activity was rebuilt with the advent of alpha- and beta-spectrum. In patients with slow-wave activity of theta- and delta — spectrum appeared stable fast forms, and in patients with baseline polymorphic bioelectric activity pattern, there was a prevalence of alpha activity (Fig 2, 3).

In order to confirm the correlation between the benzodiazepine drugs effect and EEG pattern restructuring, a competitive antagonist of benzodiazepines — Flumazenil (Anexate) was administered at a rate of 0.1 mg every 1 to 2 minutes until the original EEG pattern was registered again.

If the administration of Flumazenil restored the original EEG pattern, it was considered that the reason of brain activity restructuring with the emergence of new forms of activity is benzodiazepine. The initial EEG pattern was apparently a reflection of a stable pathologic system functional activity. We have not observed spontaneous EEG rearrangements, that were not connected to the benzodiazepine administration.

The test was considered to be negative if after a maximum dose of benzodiazepines no EEG pattern reconstructions occurred.

In our opinion, appearance of a brain activity close to “normal” brain activity against the background of benzodiazepines administration showed the presence of a functional component in the VS structure and confirmed the correctness of the study underlying hypothesis. The next task was to fix the brain functioning level, identified during the test in order to create the conditions for the complete pathological system suppression.

Determination of the Dose and Frequency of Benzodiazepines Administration in Order to Create Conditions for Suppression of a Stable Pathological System Activity

For patients whose test results were positive, the minimal dose of the drug that caused the most distinct changes in the EEG was selected. After the determination of a minimal single dose, the daily dose and frequency of administration was calculated. Taken into account the half-life of midazolam, the minimal single dose during twenty-four hours was administered every 4 hours. Studies have shown that doses of benzodiazepines, required to obtain EEG pattern reorganization, are different. They do not depend on the original pattern and presumably reflect the individual ratio of inhibitory and excitatory processes in each patient.

Determination of benzodiazepine doses required 48–72 hours. An EEG was recorded one or two times a day during this period. The criterion of appropriate benzodiazepine dose was the preservation of EEG pattern, obtained after administration of a benzodiazepine minimal single dose.

As mentioned above, all the patients showed dysautonomia symptoms: greasiness of the skin, increased body temperature with isothermia (difference between the skin temperature and temperature in the rectum was less than 0.5 °C), tachycardia, increased blood pressure. Clinical signs of dysautonomia in most patients proceeded against the background of a stable EEG pattern, formed by the benzodiazepine administration. In some patients, dysautonomia symptoms (tachycardia, increased blood pressure, greasiness, hyperthermia with isothermia) were accompanied by the emergence of hypersynchronized

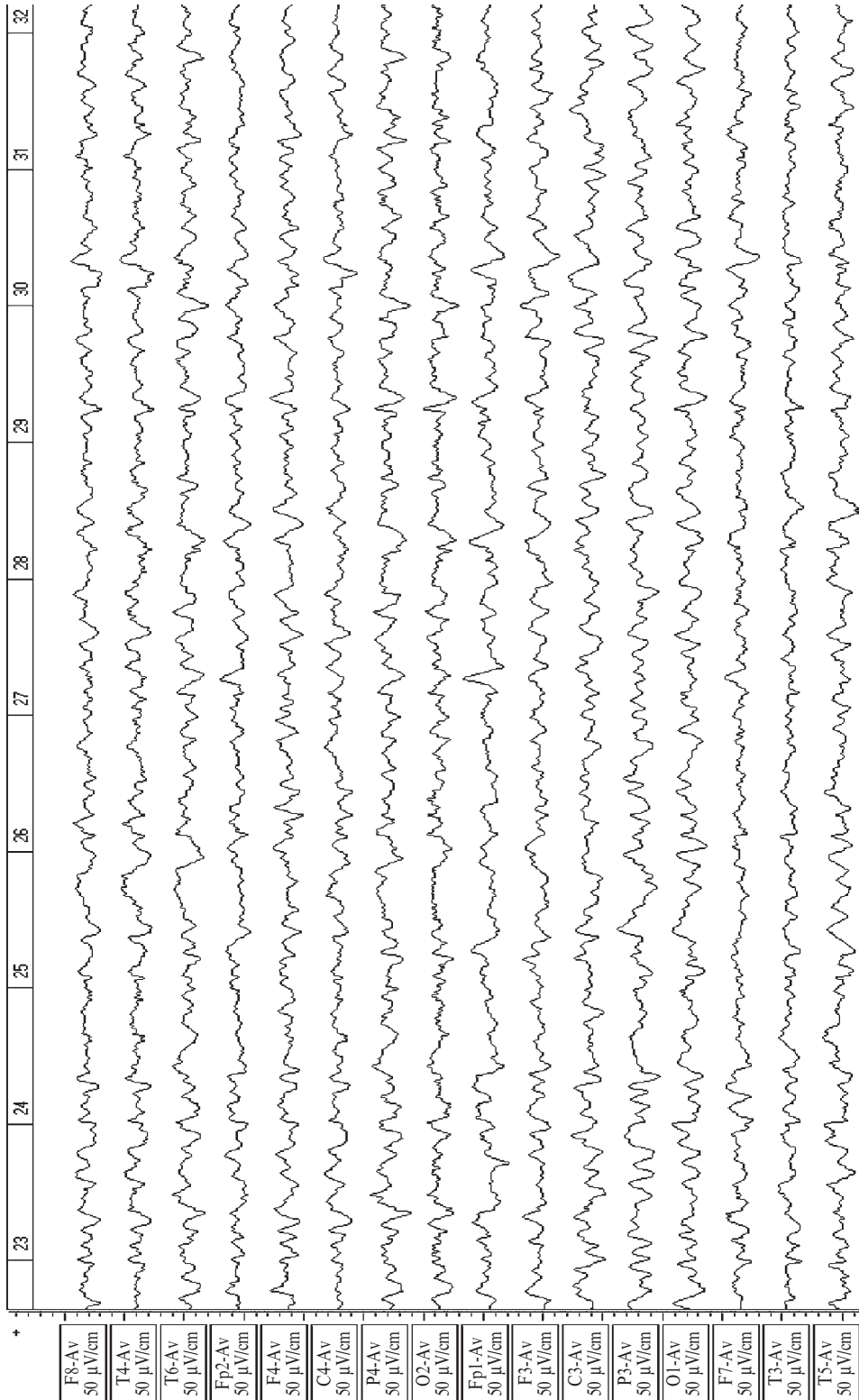


Fig. 2. Patient A., 33 years old, traumatic VS for 5 weeks. Initial EEG, low-amplitude EEG activity

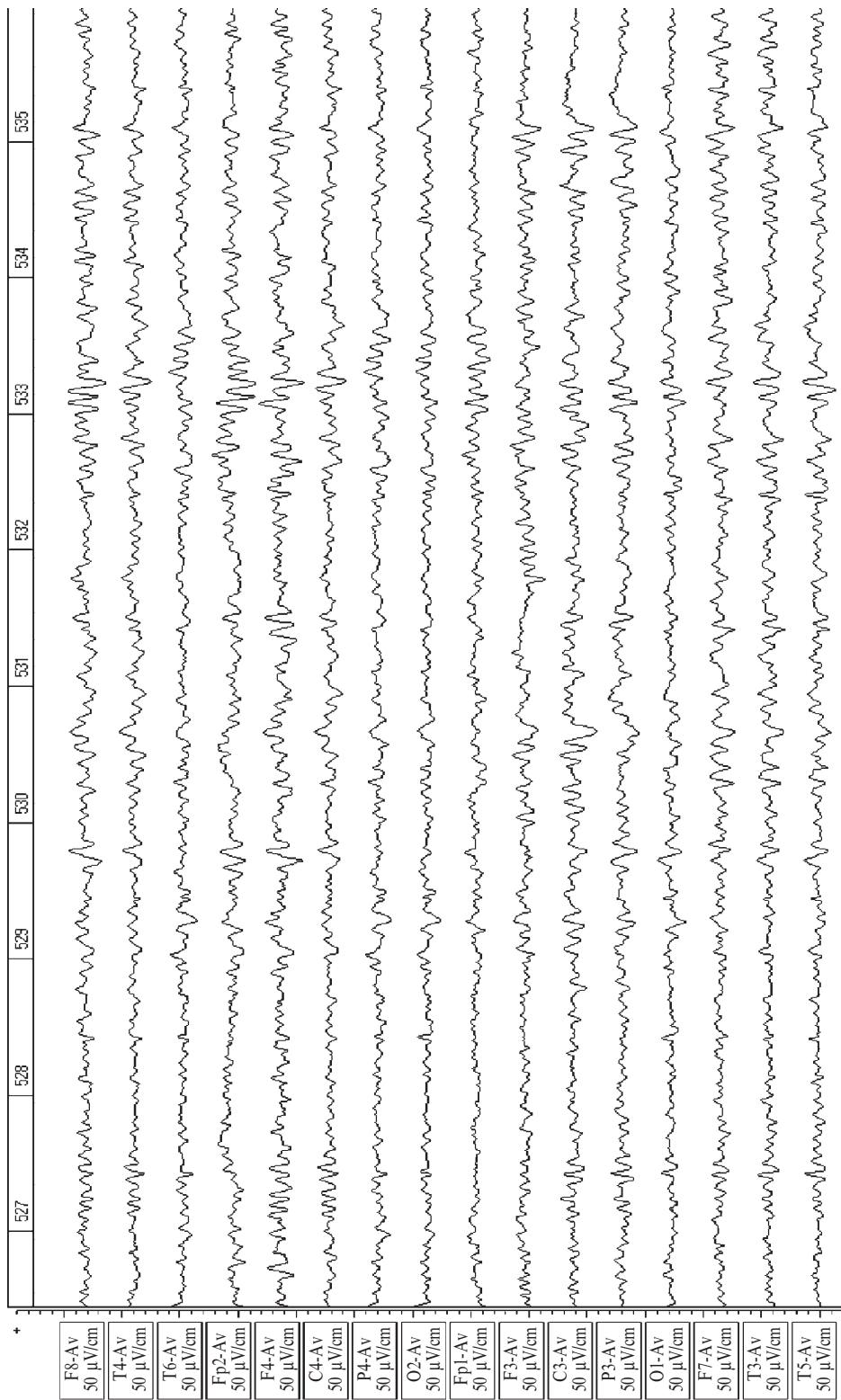


Fig 3. EEG restructuring of the initial EEG pattern after 5 mg diazepam i/v. The low-amplitude EEG activity was rebuilt with the advent of alpha- and beta-spectrum

activity in the theta- and delta-spectrum, and that required dose adjustment of benzodiazepine.

Against the background of the twenty-four-hour benzodiazepine administration in dosages providing preservation of EEG pattern, that is closer to the “normal” one, the following changes in the patient’s condition were observed. First of all, there was a clear correlation of wakefulness periods with time of day, which in our opinion is an evidence of one of the most important CNS biorhythm normalization. Patients spent most of the daylight hours with open eyes. We also saw a so-called “limbic emotional reaction” — in other words, mimic emotional expression equivalents on various stimulations, including noxious stimulus, that are not accompanied by signs of self- and environmental consciousness. Also, periodic changes in muscle tone became distinct 2–3 times a day, the tone increased, then decreased. During this period, the EEG recorded a bioelectrical activity pattern, similar to the one received during the previously conducted test with benzodiazepines. Thus, we can say that on the background of the twenty-four-hour benzodiazepine administration, at first glance paradoxical reaction to this drug was observed — activation of the functional activity of the brain.

The received data confirmed the correctness of the hypothesis that a stable pathologic system limits the activity of the brain in patients in VS greatly, and most importantly — that it is possible to selectively suppress the activity of this system with the simultaneous normal brain function activation.

The first signs of consciousness in patients appeared after 4–5 weeks of benzodiazepine administration. These characteristics primarily were staring and tracking of moving objects with the eyes. Against the background of these consciousness demonstrations, patients began to follow simple orders. Mimic emotional reaction demonstrations became more differentiated. Almost simultaneously with the first signs of consciousness recovery was the changing EEG pattern: in some patients appeared an alpha rhythm, in the remaining cases, there appeared a stable beta-, alpha-spectrum activity.

Thus, the suppression of the pathological stable system restores the brain functional activity to a level of minimally consciousness state. Naturally, there are questions: how stable is the functional state obtained using benzodiazepine? What can be considered a criterion for discontinuation of these drugs administration? We can obtain answers to these questions using the technique “diagnostic window”.

Defining the Reasonability of Further Benzodiazepine Use after the Signs of Consciousness Appearance

In order to reduce the benzodiazepine dose after the first signs of consciousness, showing the patient transition into minimal consciousness state, a “diagnostic window” was observed.

The following “diagnostic window” procedure was developed. As the main criterion for the stable pathologic system suppression in our research has been a closest to “normal” EEG pattern, it was decided that the basis for stability determining of state obtained with benzodiazepines administration should be, above all, EEG. The benzodiazepine administration was stopped 6 hours prior to EEG recording. This interval overlaps one half-life of the drugs we used, and EEG recorded after such an interval can be considered to be spontaneous and independent of the benzodiazepine effects.

EEG patterns redevelopment observed against the benzodiazepine administration background confirm that there is a morpho-functional capacity to support the electrobiological activity that is significantly closer to the normal standards than recorded previously. Pharmacological maintaining of this activity level after a while is accompanied by a significant improvement of the patient’s neurological status, even up to consciousness recovery.

According to modern CNS pathophysiology ideas, our proposed diagnostic and treatment method is a method of stable pathologic system activity suppression. Most likely, benzodiazepines are not the only group of drugs suitable for this purpose, because the

problem of CNS inhibitory and excitatory processes is complex and ambiguous. In certain situations, stimulating drugs have clear “inhibitory” effects and vice versa. Apparently, benzodiazepines are the drugs of first choice in the treatment of VS patients.

The main result of this study should be regarded that patients, in whom clear EEG pattern reorganization during the pharmacological test was observed, later recovered consciousness. Those patients who did not have these reorganizations, remained in VS for the whole period of observation. In our opinion, this is a clear proof that some patients in VS, the absence of consciousness is caused by an active stable pathologic system (the temporary dominance). In cases without such a stable system activation, the unconsciousness phenomenon, considering the non-specificity of all other signs, is possibly caused by anatomical thalamocortical connection destruction.

Spontaneous consciousness recovery in patients as seen, for example, using Zolpidem is likely due to pathological stable system destruction, because functional states have no clear anogenesis temporal characteristics.

Zolpidem in the Treatment of Patients in the Vegetative State

There are no evidence-based recommendations regarding pharmacological treatments capable of improving the level of consciousness in DOC patients (Demertzi et al., 2008). zolpidem has been reported as an “awakening drug” in some patients suffering from disorders of consciousness (M. Thonnard, 2013). Whereas zolpidem, an imidazopyridine, is generally used as a sedative-hypnotic drug, it seems that it occasionally produces, temporarily, a surprising paradoxical effect on the level of consciousness in some DOC patients, irrespective of whether they have a traumatic or non-traumatic etiology (Gosseries et al., 2013). The numerous case reports present in the literature may result in overestimation of the rate of patients in whom zolpidem works as a “waking up pill”. A wide range of behavioral improvements have been reported including the emergence of visual pursuit, command following, verbalizations, functional communication, motor improvements (e. g., ability to walk) and/or cognitive (e. g., reading, counting, writing) improvements (Brefel-Courbon et al., 2007; Clauss and Nel, 2006; Clauss et al., 2000; Cohen and Duong, 2008; Shames and Ring, 2008; Whyte and Myers, 2009). However, the proportion of DOC patients in whom zolpidem produces such an effect is not well documented. Despite the existence of numerous case reports about zolpidem in DOC, only Whyte and Myers (2009) have investigated the incidence of responders among DOC patients. In their study, only one out of 15 patients evolved from VS to MCS (6.7% responder rate) and demonstrated behavioral improvements, namely visual pursuit and response to command.

In 2000, Clauss et al. reported an interesting case of the paradoxical positive effects of zolpidem in a “semi-comatose” chronic TBI patient. Upon administering 10 mg in order to reduce the patient’s agitation, very much to their surprise they observed the patient “wake up”, which manifested in him greeting his mother and in providing appropriate answers to a series of questions about him and his environment for the first time since his accident three years before. The researchers also provided assisting support to these behavioral and cognitive improvements by demonstrating the EEG activity in response to eye opening. At the same time, the brain single-photon emission computed tomography (SPECT) showed a substantial increase in the thalamic, the lentiform and the caudate nuclei activity. The patient’s peak of responsiveness was observed about an hour after the administration of the drug and lasted for a maximum of four hours. In light of such cognitive functioning improvement with the course of time, this team later published a longitudinal zolpidem trial which followed up three chronic patients in VS for three to six years to further evaluate the drug’s efficacy over time. They reported that the drug did not lose its efficacy, and the patients progressively improved since the first day of treatment if assessed with the GCS and RLA cognitive scale. These positive changes were found significant because the patients (previously considered unconscious) could respond to simple commands, interact with their environment, eat independently, watch

television, and show appropriate emotional responses. Moreover, no deleterious side effects could be observed in the patients after three to six years of daily 10 mg doses. In line with the first case study, it was found that the response peak was observed one hour after the administration, and the patients returned repeatedly to VS after a maximum of four hours.

The efficacy trials of zolpidem have shown that the VS group is heterogeneous, including in the way the patients respond to drug stimulation of the brain. Quite a few studies have failed to confirm any kind of pronounced effects of zolpidem in patients with VS or reduced consciousness.

Shyman et al. performed the first pediatric prospective, double-blind, placebo controlled randomized trial in three VS children, resulting in controversial findings. The clinical trial consisted of two four-day treatment intervals alternated with a 10-day washout period when the children received either daily doses of zolpidem of 0.14 to 0.20 mg/kg or placebo. Clinical outcomes were measured with the RLA and the CNC scales as well as with the use of FDG-PET. They reported no change in the RLA scores after the administration of the drug, while there was an increase in the CNC scores, suggesting a sedative effect consistent with the normal effect of the drug. The study of spontaneous brain metabolic activity showed no changes after zolpidem treatment.

An open-label study (M. Thonnard et al.) failed to show any clinically significant improvement (i. e., change of diagnosis) in any of the 60 studied chronic DOC patients. M. Thonnard et al. presented the results of a prospective open label study in chronic DOC patients. Sixty patients with a diagnosis of VS (n=28) or MCS (n=32) were behaviorally assessed using the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) before and one hour after administration of 10 mg of zolpidem. At the group level, the diagnosis did not change after the administration of zolpidem while the CRS-R total score decreased. Twelve patients (20%) showed improved behaviors and/or CRS-R total scores after zolpidem administration, however, the diagnosis after the administration of zolpidem significantly improved only in one patient (functional object use test), which suggested a change of diagnosis. A double-blind placebo-controlled trial was performed in this patient in order to better specify the effects of zolpidem, but the patient, on this trial, failed to show any clinical improvements.

Many authors agree on that zolpidem has ambiguous effects. The level of interaction did not improve in a proportion of patients after the drug administration. Recent publications underline the importance of dose titration in order to obtain maximum effects of the treatment.

Adam Wysokinski et al. (2014) used a higher dose of zolpidem (30 mg) to evaluate whether the drug's response could be dose-dependent. Indeed, patient's improvement was strictly related to the increase in zolpidem dosage, with a relatively good response at 30 mg. The authors do not seem to provide a plausible explanation of this interesting finding, although a more pronounced effect that high-dose zolpidem may exert on the centrothalamic activity (by potentiating the "mesocircuit"), could be viewed as a probable explanation.

The mechanism by which zolpidem is able to transiently restore neurological functions is still unknown. Literature on the subject most often refers to the following putative mechanism. The spectacular effects of zolpidem have also been attributed to the stimulation of sleeping brain regions. In fact, the mechanism of neuronal dormancy was introduced to explain the effects of zolpidem: certain nonspecific areas of the brain, adjacent or distant to the initially damaged zone (e. g., the ipsilateral, contralateral hemisphere, or cerebellum) can be inhibited after the brain insult. During the acute phase, the neuroprotective dormancy mechanism enhances the release of GABA in order to reduce and suppress the activity of the brain, and to prevent excitotoxicity in order to facilitate the recovery of the brain tissue or to prevent greater neuronal loss. Transient recovery of consciousness would be mediated by a selective omega-1GABA-agonistic action in re-

versal of that neuronal dormancy observed soon after the brain injury. When the patient enters the chronic phase, GABA levels will go back to normal or slightly decrease, but the neuroprotective GABA mechanism can still be the reason why the functional activity of critical brain regions fails to restore the consciousness.

Another view is that inconsistency and the rarity of the effects could therefore be explained by the high specific action of the substance on viable dormant brain regions and thus, in cases of more extensive brain injuries, zolpidem as well as other pharmacological treatments would not produce therapeutic effects. The authors advocate one more remarkable theory which attributes restored arousal, and cognitive functionality to the probable ability of zolpidem to restore neuronal desynchronization. After severe brain damage, the neuronal activity loses its power of complex information integration (resulting from desynchronization among neuronal population) and enters a state of homogeneous synchronization. This increasing pathological synchronization is observed with the presence of slow wave activity across the cortex, and is associated with cognitive decline and a neuropathologically altered state of consciousness. Desynchronization among neuronal population — probably results from neuronal depolarization in the acute phase, the decrease in the neuronal excitability threshold with increased convulsion threshold and hypersensitivity of the neuronal effector systems. All the described phenomena are part of a common pathological processes: inhibitory deficit, disinhibition and deafferentiation with enhanced sensitivity of the structures of the brain to biologically active substances (Cannon Rosenbluth Law, etc.). Alongside the primary organic lesion, these processes cause a pathological disruption of the integrative activity of the nervous system and contribute to the formation of pathologically enhanced excitation generators (PEEG).

We opine that desynchronization among neuronal population and increasing pathological synchronizations is a variant of PEEG, which maintains the complete suppression of cognitive functionality of the brain resulting in VS. The quick effects of zolpidem that develop within the first hour following its administration have to do with the suppression of PEEG and temporary disruption of the stable pathological pattern. Due to the effects they exert on the major inhibitory systems of the brain, GABA drugs seem to be the most appropriate candidates. The VS patients, therefore, are a heterogeneous group demonstrating variable and sustainable brain pathology, these people demonstrating the “sleeping beauty” type of awakening manifested by quick and spectacular regaining of consciousness upon the administration of certain drugs (zolpidem, dopaminergics, intrathecal administration of baclofen).

It is likely that zolpidem promotes the reactivation of “dormant” neural networks because, when it binds allosterically to modified GABA receptors in neurodormant cells, the receptor conformation is altered and, subsequently, the promulgation of abnormal cell metabolism terminates. Several single-photon emission computed tomography (SPECT) studies (Cohen L et al., 2008, Clauss RP et al., 2004) have suggested that zolpidem is able to reverse diaschisis, which is a condition of depression of regional neuronal metabolism and cerebral blood flow in brain areas that are anatomically distant but functionally related to the damaged neuronal region. Indeed, zolpidem induces a marked increase in blood flow within those areas of the brain that are adjacent to or distant from the damaged tissue. Moreover, in the ‘mesocircuit’ model proposed by N. Schiff et al. 2010, zolpidem could directly inhibit the globus pallidus internus, where the GABA(A) subunit is expressed in large quantities, leading to a more normal level of central thalamic activity. The improvement of clinical symptoms that has been observed after zolpidem depends on the severity of brain damage and on the size and location of the dormant brain site. A recent SPECT study by Du et al. (2013) showed good efficacy of zolpidem in VS patients after brain injury, especially in those whose brain damage was in non-brainstem areas. The authors suggested that slight damage to non-brainstem areas may lead to a condition of “brain dormancy” rather than cellular apoptosis. Conversely, severe brainstem injury may lead to an apoptotic process and cell death, resulting in irre-

versible disruption of important functional areas. This implies the presence of neuronal systems that are dysfunctional but are not permanently destroyed and thus are subject to pharmacologic reactivation. This could be the reason why zolpidem is not effective in all patients with DOCs, as seen in some cases. In addition, zolpidem had no beneficial effect in an MCS patient, suggesting that when the damage is severe, even a condition with a higher functional level may not benefit from its administration (R. Singh, et al. 2008). Several of the reported successes with zolpidem have been after hypoxic-ischemic injuries (C. Tucker, K. Sandhu, 2015). Its use could be reasonable in select patients with neurologic injury but promising integrity of brain structures, such as intact deep and superficial gray matter structures and white matter connections. Tucker and Sandhu note that increased arousal has been observed in both traumatic and non-traumatic brain injury; however, patients with NTBI demonstrate more of the arousal effects than TBI patients (Tucker, K. Sandhu, 2015).

According to the hypothesis of F. Pistoia et al. (2014), CNS depressants might partially reverse a condition of impaired cortical GABA neurotransmission, which hinders functional synchronization in the injured brain. F. Pistoia et al. hypothesized therefore, that patients with DOC show impaired GABA modulation and that CNS depressants may facilitate an improvement in the level of consciousness by restoring the brain interconnectivity and a balanced level of inhibition during transition from rest to computational states. This hypothesis is also in line with the findings of a double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study showing, in healthy subjects, an increase of functional connectivity in the human cortex following the administration of lorazepam, a benzodiazepine hypnotic drug that binds to the GABA(A) receptors (A. Fingelkurts et al. 2004). This additional evidence confirms that GABA-induced inhibition is an active process which, through interaction with specific synaptic and diffuse extrasynaptic GABA receptors, may enhance brain synchronization (A. Fingelkurts et al., 2004).

The diaschisis hypothesis which explains the zolpidem mode of action is close to the theory of stable functional state. Based on this hypothesis, adaptation, which probably develops as a mechanism to contrast hypoxia, leads to a condition of cell dormancy or diaschisis in brain areas which are functionally connected with the damaged one (R. Clauss, 2004) The duration of diaschisis, before it eventually wears off, is variable and may be influenced by factors such as the brain areas involved, the patient's age and comorbidities. According to von Monakow's original theory, diaschisis may also persist indefinitely, without undergoing dissipation over time (S. Finger, 2004). Diaschisis may be more persistent in the presence of interactive factors such as vascular disorders which can interfere with the recovery of distant brain areas. The concept of diaschisis may contribute to explain why some brain injured patients show more severe and diffuse symptoms than is expected on the basis of the initial damage (F. Pistoia et al. 2014). Similarly, the wearing off of diaschisis may be a reasonable explanation for a delayed recovery of functions in the same patients. Diaschisis may also be involved in the functional breakdown of interconnected areas which is associated with DOC. The phenomenon of diaschisis, through a splitting off of these previously interconnected units, may play a significant role in the pathological process leading to the breakdown of consciousness. In these circumstances, DOC may persist until diaschisis is reversed, or may last indefinitely if the interconnectivity is not restored. The diaschisis hypothesis allows to speculate about the mechanisms by which zolpidem, a short acting non-benzodiazepine hypnotic of the imidazopyridine class that binds to the GABA(A) receptors, may exert its effects and enhance the level of consciousness in some brain injured patients with a diagnosis of VS (F. Pistoia et al., 2014) It can be hypothesized that zolpidem exerts its effects by binding to the modified GABA(A) receptors of neurodormant cells within areas affected by diaschisis, thus promoting the reversal of metabolic inhibition (R. Clauss, 2004). In other words, diaschisis is just one of the ways for the determinant system of the CNS to form. The determinant system concept was proposed by the Russian neurophysiologist acade-

mician Kryzhanovsky. This concept is very much unlike the concept of Dominant by Ukhtomsky. The Dominant suppresses the activity of related structures, unlike the determinant, which activates these by remodelling their activity and imposing its proper mode of action. The determinant, therefore, is a type of brain structure that is capable to determine a particular pattern of other parts of the CNS, as well as the overall activity of the system and the results of such activity. In case the determinant structure is hyperactive, equally active is the pathological system it produces. The latter spins out of control and disrupts the integrative activity of the brain. Zolpidem probably suppresses the activity of PEEG responsible for the determinant activity. PEEG is a neurophysiological basis of the determinant. Against the backdrop of this concept we offer another approach to explain arousing Zolpidem effect. At the heart of brain proceedings is “switch on-switch of” rule. We suppose that patients in VS are in “switch on” mode. But brain operation is inefficient in consequence of inner hindrances, likewise radio interference make it impossible listen to the radio. In such circumstances good decision is to switch to another wave. We have reason to believe that method “switch to another wave” may be promising for VS patients.

REFERENCES

1. Анохин П. К. Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем / П. К. Анохин. – М. : Медицина, 1971. – С. 61–65.
2. Крыжановский Г. Н. Общая патофизиология нервной системы / Г. Н. Крыжановский. – М. : Медицина, 1997. – С. 351–358.
3. *Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy* / C. Brefel-Courbon, P. Payoux, F. Ory [et al.] // *Ann Neurol.* – 2007. – Vol. 62, N 1. – P. 102–105.
4. *Brain connectivity in disorders of consciousness* / M. Boly, M. Massimini, M. I. Garrido [et al.] // *Brain Connect.* – 2012. – Vol. 2. – P. 1–10.
5. *Extraordinary arousal from semi-comatose state on zolpidem. A case report* / R. P. Clauss, W. M. Guldenpfennig, H. W. Nel [et al.] // *S Afr Med J.* – 2000. – Vol. 90, N 1. – P. 68–72.
6. *Clauss R. P. Arousal from a semicomatose state on zolpidem* / R. P. Clauss, C. E. van der Merwe, H. W. Nel // *S Afr Med J.* – 2001. – Vol. 91, N 10. – P. 788–789.
7. *Clauss R. Drug induced arousal from the permanent vegetative state* / R. Clauss, W. Nel // *Neuro Rehabilitation.* – 2006. – Vol. 21, N 1. – P. 23–28.
8. *Clauss R. P. Effect of zolpidem on brain injury and diaschisis as detected by 99mTc HMPAO brain SPECT in humans* / R. P. Clauss, W. Nel // *Arzneimittelforschung.* – 2004. – Vol. 54, N 10. – P. 641.
9. *Cohen S. I. Increased arousal in a patient with anoxic brain injury after administration of zolpidem* / S. I. Cohen, T. T. Duong // *Am J Phys Med Rehabil.* – 2008. – Vol. 87, N 3. – P. 229–231.
10. *Is there anybody in there? Detecting awareness in disorders of consciousness* / A. Demertzi, A. Vanhaudenhuyse, M. A. Bruno [et al.] // *Expert Rev Neurother.* – 2008. – Vol. 8, N 11. – P. 1719–1730.
11. *Attitudes towards end-of-life issues in disorders of consciousness: a European survey* / A. Demertzi, D. Ledoux, M. A. Bruno [et al.] // *Journal of Neurology.* – 2011. – Vol. 6. – P. 1058–1065.
12. *Dang A. Role of Zolpidem in the Management of Insomnia* / A. Dang, A. Garg, P. V. Rataboli // *CNS Neurosci Ther.* – 2010. – Vol. 17, N 5. – P. 387–397.
13. *Activation of epsilon protein kinase C-mediated anti-apoptosis is involved in rapid tolerance induced by electroacupuncture pretreatment through cannabinoid receptor type 1* / Q. Wang, X. Li, Y. Chen [et al.] // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42. – P. 389–396.
14. *Fingelkurts A. A. Enhancement of GABA-related signalling is associated with increase of functional connectivity in human cortex* / A. A. Fingelkurts, R. Kivisaari // *Hum Brain Mapp.* – 2004. – Vol. 22, N 1. – P. 27–39.
15. *Finger S. The Monakow concept of diaschisis: origins and perspectives* / S. Finger, P. J. Koehler, C. Jagella // *Arch Neurol.* – 2004. – Vol. 61, N 2. – P. 283–288.

16. Giacino J. T. The vegetative and minimally conscious states / J. T. Giacino, R. Malone // *Handb Clin Neurol.* – 2008. – Vol. 90. – P. 99–111.
17. Giacino J. The vegetative and minimally conscious states: a comparison of clinical features and functional outcome / J. Giacino, K. Kalmar // *Journal of Head Trauma Rehabilitation.* – 1997. – Vol. 12, N 4. – P. 36–51.
18. Laureys S. The changing spectrum of coma / S. Laureys, M. Boly // *Nature Reviews Neurology.* – 2008. – Vol. 4, N 10. – P. 544–546.
19. *Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome* / S. Laureys, G. G. Celesia, F. Cohadon [et al.] // *BMC Medicine.* – 2010. – Vol. 8. – P. 68.
20. Machado C. *Brain Death: A reappraisal* / C. Machado. – N. Y. : Springer, 2007. – P. 121–126.
21. *Medical aspects of the persistent vegetative state. The Multi-Society Task Force on PVS* // *N Engl J Med.* – 1994. – Vol. 330. – P. 1572–1579.
22. *Awakenings and awareness recovery in disorders of consciousness: is there a role for drugs?* / F. Pistoia, E. Mura, S. Govoni [et al.] // *CNS Drugs.* – 2010. – Vol. 24, N 8. – P. 625–638.
23. *Silencing the brain may be better than stimulating it. The GABA effect* / F. Pistoia, M. Sarà, S. Sacco [et al.] // *Curr Pharm Des.* – 2014. – Vol. 20, N 26. – P. 4154–4166.
24. *GABA receptor deficits predict recovery in patients with disorders of consciousness: A preliminary multimodal [(11) C] Flumazenil PET and fMRI study* / P. Qin, X. Wu, N. W. Duncan [et al.] // *Hum Brain Mapp.* – 2015. – Vol. 36, N 10. – P. 3867–3877.
25. *Zolpidem in a minimally conscious state* / R. Singh, C. McDonald, K. Dawson [et al.] // *Brain Inj.* – 2008. – Vol. 22, N 1. – P. 103–106.
26. *Shames J. L. Transient reversal of anoxic brain injury related minimally conscious state after zolpidem administration: a case report* / J. L. Shames, H. Ring // *Arch Phys Med Rehabil.* – 2008. – Vol. 89, N 2. – P. 386–388.
27. *Zolpidem for persistent vegetative state a placebo-controlled trial in pediatrics* / N. Snyman, J. R. Egan, K. London [et al.] // *Neuropediatrics.* – 2010. – Vol. 41, N 5. – P. 223–227.
28. *Effect of zolpidem in chronic disorders of consciousness: a prospective open-label study* / M. Thonnard, O. Gosseries, A. Demertzi [et al.] // *Funct Neurol.* – 2013. – Vol. 28, N 4. – P. 259–264.
29. *Two distinct neuronal networks mediate the awareness of environment and of self* / A. Vanhaudenhuyse, A. Demertzi, M. Schabus [et al.] // *Journal of Cognitive Neuroscience.* – 2011. – Vol. 23, N 3. – P. 570–578.
30. *Yang W. One rare side effect of zolpidem — sleepwalking: a case report* / W. Yang, M. Dollear, S. R. Muthukrishnan // *Arch Phys Med Rehabil.* – 2005. – Vol. 86, N 6. – P. 1265–1266.

REFERENCES

1. Anokhin P.K. *Printsipsialnye voprosy obshchei teorii funktsionalnykh sistem* [Fundamental questions of the general theory of functional systems]. Moscow, Meditsina, 1971: 61-65.
2. Krizanovsky G.N. *Obshchaia patofiziologia nervnoi sistema* [General pathophysiology of nervous system]. Moscow, Meditsina, 1997: 351-358.
3. Brefel-Courbon C., Payoux P., Ory F., Sommet A., Slaoui T., Raboyeau G., Lemesle B., Puel M., Montastruc J.L., Demonet J.F., Cardebat D. Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol* 2007; 62 (1): 102-105.
4. Boly M., Massimini M., Garrido M.I., Gosseries O. Brain connectivity in disorders of consciousness. *Brain Connect* 2012; 2: 1-10.
5. Clauss R.P., Guldenpfennig W.M., Nel H.W. Extraordinary arousal from semicomatose state on zolpidem. A case report. *S Afr Med J* 2000; 90 (1): 68-72.
6. Clauss R.P., van der Merwe C.E., Nel H.W. Arousal from a semicomatose state on zolpidem *S Afr Med J* 2001; 91 (10): 788-789.
7. Clauss R., Nel W. Drug induced arousal from the permanent vegetative state. *Neuro Rehabilitation* 2006; 21 (1): 23-28.
8. Clauss R.P., Nel W.H. Effect of zolpidem on brain injury and diaschisis as detected by 99mTc HMPAO brain SPECT in humans. *Arzneimittelforschung* 2004; 54 (10): 641.
9. Cohen S.I., Duong T.T. Increased arousal in a patient with anoxic brain injury after administration of zolpidem. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; 87 (3): 229-231.

10. Demertzi A., Vanhaudenhuyse A., Bruno MA, Schnakers C., Boly M., Boveroux P., Maquet P., Moonen G., Laureys S. Is there anybody in there? Detecting awareness in disorders of consciousness. *Expert Rev Neurother* 2008; 8 (11): 1719-1730.
11. Demertzi A.D. Ledoux, M.A. Bruno et al. Attitudes towards end-of-life issues in disorders of consciousness: a European survey. *Journal of Neurology* 2011; 6: 1058-1065.
12. Dang A., Garg A., Rataboli P. V. Role of Zolpidem in the Management of Insomnia. *CNS Neurosci Ther* 2010; 17 (5): 387-397.
13. Wang Q., Li X., Chen Y., Wang F., Yang Q., Chen S., Min Y., Li X., Xiong L. Activation of epsilon protein kinase C-mediated anti-apoptosis is involved in rapid tolerance induced by electroacupuncture pretreatment through cannabinoid receptor type 1. *Stroke* 2011; 42: 389-396.
14. Fingelkurts A.A., Kivisaari R. Enhancement of GABA-related signalling is associated with increase of functional connectivity in human cortex. *Hum Brain Mapp* 2004; 22 (1): 27-39.
15. Finger S., Koehler P.J., Jagella C. The Monakow concept of diaschisis: origins and perspectives. *Arch Neurol* 2004; 61 (2): 283-288.
16. Giacino J.T., Malone R. The vegetative and minimally conscious states. *Handb Clin Neurol* 2008; 90: 99-111.
17. Giacino J., Kalmar K., The vegetative and minimally conscious states: a comparison of clinical features and functional outcome. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 1997; 12 (4): 36-51.
18. Laureys S., Boly M. The changing spectrum of coma. *Nature Reviews Neurology* 2008; 4 (10): 544-546.
19. Laureys S, Celesia G.G., Cohadon F., Steven Gastone G, Celesia, Francois Cohadon, Jan Lavrijsen, Jose Leon-Carrion, Walter G Sannita, Leon Sazbon, Erich Schmutzhard, Klaus R. von Wild, Adam Zeman. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Medicine* 2010; 8: 68.
20. Machado C. Brain Death: A reappraisal. New York: Springer; 2007, p. 121-126.
21. Multi-Society Task Force on PVS (eds.): Medical aspects of the persistent vegetative state. The multi-society task force on PVS. *N Engl J Med* 1994; 330: 1572-1579.
22. Pistoia F., Mura E., Govoni S., Fini M., Sarà M. Awakenings and awareness recovery in disorders of consciousness: is there a role for drugs? *CNS Drugs* 2010; 24 (8): 625-638.
23. Pistoia F., Sarà M., Sacco S., Franceschini M., Carolei A. Silencing the brain may be better than stimulating it. The GABA effect. *Curr Pharm Des* 2014; 20 (26): 4154-4166.
24. Pengmin Qin; Xuehai Wu; Niall W. Duncan; Weiqi Bao; Weijun Tang; Zhengwei Zhang; Jin Hu; Yi Jin; Xing Wu; Liang Gao; Lu Lu; Yihui Guan; Timothy Lane; Zirui Huang; Yelena G. Bodien; Jo-seph T. Giacino; Ying Mao; Georg Northoff. GABAA receptor deficits predict recovery in patients with disorders of consciousness: A preliminary multimodal [(11) C] Flumazenil PET and fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2015; 36 (10): 3867-3877.
25. Singh R., McDonald C., Dawson K., Lewis S., Pringle AM., Smith S., Pentland B. Singh RI., McDonald C., Dawson K., Lewis S., Pringle A.M., Smith S., Pentland B. Zolpidem in a minimally conscious state. *Brain Inj* 2008; 22 (1): 103-106.
26. Shames J.L., Ring H. Transient reversal of anoxic brain injury related minimally conscious state after zolpidem administration: a case report. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008; 89 (2): 386-388.
27. Snyman N., Egan JR., London K., Howman-Giles R., Gill D., Gillis J., Scheinberg A. Zolpidem for persistent vegetative state — a placebo-controlled trial in pediatrics. *Neuropediatrics* 2010; 41(5): 223-227.
28. Thonnard M., Gosseries O., Demertzi A., Lugo Z., Vanhaudenhuyse A., Bruno M. A., Chatelle C., Thibaut A., Charland-Verville V., Habbal D., Schnakers C., Laureys S., Effect of zolpidem in chronic disorders of consciousness: a prospective open-label study. *Funct Neurol* 2013; 28 (4): 259-264.
29. Vanhaudenhuyse A., Demertzi A., Schabus M., Noirhomme Q., Bredart S., Boly M., Two distinct neuronal networks mediate the awareness of environment and of self. *J. Cogn. Neurosci* 2011 (23): 570-578.
30. Yang W., Dollear M., Muthukrishnan S.R. One rare side effect of zolpidem — sleepwalking: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86 (6): 1265-1266.

Submitted 15.02.2016

Reviewer T. Kerz

B. Tuyakov^{1, 2}, D. Onichimowski^{1, 2}, E. Majzner-Zawadzka²

PERIPHERAL NERVE BLOCKS FOR KNEE-SURGERY

¹ *Department Anesthesiology and Intensive Care, Clinical Hospital WSS,
Olsztyn, Poland,*

² *Department Anesthesiology and Intensive Care, Medical Faculty,
University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland*

УДК 616-089.5-031.83

Б. Туяков, Д. Оничимовски, Е. Майцнер-Завадска

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НЕРВНЫЕ БЛОКАДЫ ПРИ ХИРУРГИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Цель данной работы — анализ современных методов периферических нервных блокад (ПНБ) при хирургических вмешательствах на коленном суставе. В статье показана десятилетняя эволюция от эпидуральной анестезии до блокад, сохраняющих двигательную активность. Хирургические вмешательства на коленном суставе могут быть выполнены под общим наркозом, нейроаксиальной блокадой или их комбинацией. Недостатки эпидуральной анестезии вызвали снижение своего доминирующего положения в региональной анестезии. Различные ПНБ нижней конечности используются для операций на коленном суставе. Также ПНБ является одним из ключевых элементов мультимодальной анальгезии. Блокада бедренного нерва считается «золотым стандартом» послеоперационной анальгезии после тотального эндопротезирования коленного сустава. В последнее время растет интерес к сохранению мышечной силы четырехглавой мышцы после хирургических вмешательств на коленном суставе, что приводит к улучшению качества реабилитации у этой категории больных. Блокада бедренного нерва может быть хорошим вариантом для этих целей. Другие ПНБ, при которых сохраняется моторная функция, будут рассмотрены далее.

Вывод. Современная местная анестезия имеет в своем арсенале различные методы, которые могут быть использованы в зависимости от потребностей пациента, хирурга, анестезиолога и медицинского обслуживания.

Ключевые слова: хирургия коленного сустава, периферические невральные блокады, блокада бедренного нерва.

UDC 616-089.5-031.83

B. Tuyakov, D. Onichimowski, E. Majzner-Zawadzka

PERIPHERAL NERVE BLOCKS FOR KNEE-SURGERY

The aim of this article is to conduct an analysis of modern methods of peripheral nerve blocks (PNB) in knee-surgery. In this article an evolution from epidural anesthesia to motor-sparing blocks during last decades will be shown. Knee-surgeries can be performed under general anesthesia, neuraxial anesthesia, PNB or their combination. The drawbacks of epidural anesthesia caused decreasing of its dominant position in regional anaesthesia. Different PNBs of lower limb are used for knee-surgeries. They have become a key element of multimodal analgesia. Femoral nerve block is considered to be a gold standard of postoperative analgesia after total knee-arthroplasty. Recently, the growing interest to preserve quadriceps muscle strength after major-knee surgery was observed. Avoidance of quadriceps weakness enhances rehabilitation. Adductor canal block may be good option for these objectives. Other motor sparing blocks will be examined further.

Conclusion. Modern regional anaesthesia has got different methods, which can be used depending on the needs of patient, surgeon, anaesthetist and health service.

Key words: knee-surgery, peripheral nerve blocks, femoral nerve block.

Introduction

The benefits of RA have been well-known for several decades. Such results had their pathophysiological background and the justification in the afferent blockade. Advantages of RA stem from a direct positive impact on the functioning of organs and homeostasis in the stage of perioperative stress. Afferent neural blockade improves tissue perfusion, decreases insulin resistance, attenuates proinflammatory resistance, creates optimal pain relief, increases gut motility, attenuates endocrine stress response, minimalizes inhibition diaphragmatic activity and increases coronary perfusion (Carli et al., 2011).

Decreasing Role of Epidural Anaesthesia

Rodgers in his meta-analysis showed the impact of regional anaesthesia for reduction of perioperative mortality and morbidity (Rodgers et al., 2000). Immediately after the publication of Rodger's meta-analysis, several critical comments appeared, emphasizing the inaccuracy regarding the primary above-mentioned outcomes. The reduction of morbidity and mortality by cardiovascular diseases has not been confirmed in majority of recent studies. They revealed only the effect of reducing the incidence of supraventricular tachycardia (Svircevic et al., 2011). Adoption of minimally invasive surgical techniques (Joshi et al., 2013), less optimistic results of contemporary meta-analyses (Liu et al., 2007), widespread use of prophylactic anticoagulant regimens (Vandermeulen et al. 2010), litigation concerns (Neal et al., 2012) and implementation of fast-track postoperative rehabilitation strategies (Carli et al., 2011) were reasons to decrease of neuraxial blockade using. The comparison of epidural blockade with systemic using of opioids demonstrates lesser dynamic pain in the epidural group (Rawal, 2012). The drawbacks of epidural analgesia involve frequent hypotension, urinary retention and pruritus (Fowler et al., 2008). Systemic opioids caused more sedation. Moreover, degenerative spinal changes and anticoagulant therapy increases risk of dramatic neurological complications after total knee arthroplasty because of epidural blockade (Neal et al., 2012). An alternative to epidural anaesthesia among regional anaesthesia techniques is peripheral nerve block (PNB) of one or more major nerves (Al.-Haddad et al., 2003).

Diversification of PNB

While discussing the topic of PNB, we must remember to distinguish between surgical anaesthesia, surgical analgesia and postoperative analgesia. With surgical anaesthesia PNB is the main and single component of anaesthesia. Surgical analgesia with PNB is connected to the so-called light general anaesthesia. Postoperative analgesia with PNB is the crucial element of the multimodal analgesia.

Outline of knee innervation

A working knowledge of the appropriate anatomy is necessary for nerve localisation and successful PNB block. Combining lumbar plexus block with sciatic nerve block may provide anaesthesia for most lower limb procedures and also for knee-surgeries (Kalum et al., 2008). Single nerve block can often be used to result in effective and useful postoperative analgesia. Innervation of the knee joint is derived from femoral nerve via the branch to vastus medialis (anterior aspect of the joint capsule); sciatic nerve via genicular branches of both tibial and common peroneal components (posterior aspect of the joint capsule and all of the intra-articular structures); and obturator nerve by a branch from its posterior division. The latter accompanies the femoral artery through adductor magnus into the popliteal fossa. Cutaneous innervation of the anterior aspect of the knee is supplied by the femoral nerve. Additionally, cutaneous innervation of lateral aspect is supplied by the lateral femoral cutaneous nerve (Enneking et al., 2005). The obturator nerve innervates the skin on the medial aspect of the knee in less than 40% of people and area of obturator sensor innervation is variable (Enneking et al., 2005).

Anatomical consideration of adductor canal block

The running of neural branches into adductor canal has been subjected to a few investigations in the last years. The saphenous nerve is a sensory branch of the femoral nerve. It innervates the skin over the medial, anteromedial, and posteromedial aspect of the lower limb from above the knee to the foot. Thus, blockade of the saphenous nerve produces anaesthesia and analgesia of the anteromedial aspect of the lower leg, ankle, and foot, but without producing quadriceps muscle weakness. (Horn et al., 2009).

Saphenous nerve block is commonly used with a sciatic nerve block to provide a complete anesthesia and analgesia of the lower leg below knee. Its small size and lack of a motor component makes it difficult to localize the conventional nerve identification techniques. Hereby, ultrasound guidance increases the success rate of blocking this nerve (Saranteas, 2011; Minickam et al., 2009). The saphenous nerve is a terminal branch of the femoral nerve, leaving the femoral canal proximally in the femoral triangle, descending within the adductor canal, and remaining deep to the sartorius muscle with the femoral artery (Horn et al., 2009). It is initially found lateral to the femoral artery, and then becomes more medial and superior to the vessel at the distal end of the adductor magnus muscle. Davis and others demonstrated that 30 ml of dye injected at the adductor canal can reach the anterior and posterior division of the femoral canal. (Davis et al., 2009) This injection of pigment into the adductor canal in a cadaver with 15-cm spread both proximally and distally.

Moreover, there is no boundary between the apex of the femoral triangle and the adductor canal (Ishiguro et al., 2012). It is believed that local anesthetic can spread easier to femoral triangle, where run more femoral nerve branches, especially, with high volume and pressure (J. Chen et al., 2014). Other authors (Cowlshaw et al. 2015) observed the dye down from apex of femoral triangle to adductor hiatus. This fact explains clinical findings (P. Jaeger et al., 2013) showing successful postoperative analgesia for knee-surgery with protection of quadriceps force. Number of publications concerning the ACB (adductor canal block) is trying to clarify the topographic anatomy saphenous nerve in the femoral triangle and the adductor canal in the context of defining a suitable point of entry of the needle, end-point of the needle and spreading local anaesthetic. The purpose is to avoid blocking motor branches of femoral nerve leaving proximal adductor canal (Bendtsen et al., 2015).

The lateral femoral cutaneous nerve (LFCN), the intermediate cutaneous nerve of the thigh (IMCNT) and the infrapatellar nerve (IPN) innervate the skin of the knee (Enneking, 2005.; Egeler, 2012). Additionally, the IPN and the genicular branches of the sciatic, obturator and femoral nerves contribute to the knee joint innervation. The anatomical location of these nerves can be identified using ultrasound. The LFCN and IMCNT traverse the sartorius muscle within the femoral triangle. The IPN runs medially around or through the sartorius muscle, but is reliably blocked in the subsartorial canal at mid-thigh level. Selective neural blockade of the IPN could, thus, have the potential for providing clinically significant supplemental analgesia in this context as the majority of arthroscopic surgery involves manipulations within the territory that is supplied by this nerve (Lundblat et al., 2006). The genicular branches are identified deep to vastus medialis and lateralis at the level of the femoral epicondyles, with the inferior genicular branch located medial to the tibial plateau. Descending genicular artery is good sonoanatomical landmark for injection of local anesthetic when selective sensor block is desirable (Horn et al., 2009).

Comparison of neuraxial blockade to PNB

During past decades EA was the method of choice for majority of hip and knee surgeries. Currently, however, every once we rarely find indications for major knee-surgery under epidural anesthesia. Revision of knee — prothesis and bilateral knee prothesis

stay the exception and is performed with epidural analgesia (Stundner et al., 2012). Neurological complications occur more frequently in cases of patients with EA undergone TKA (total knee arthroplasty) (Moen et al. 2004). The risk of epidural haematoma is greater in this group of patients. Comparative meta-analysis EA and peripheral nerve block (PNB) by major knee-surgery revealed (Fowler et al., 2008) the same postoperative pain-relieve profil, more prone to hypotension and other side effects like urinary retention, delayed ambulation (Capdevila et al., 1999) in the EA group. The authors of these meta-analysis suggested that EA should not be used in routine clinical practise and PNB is the method of choice after major knee surgery (Fowler et al., 2008).

Posterior Lumbar Plexus Block with Knee Surgery

At first glance, LPB (lumbar plexus block) or PCB (psoas compartment block) should be selected from the methods of lower limb PNB in the knee-surgery. LPB can be performed from posterior approach (Aldahish, 2004), anterior approach — 3 in 1 method and FIB (fascia-iliaca block). Posterior approach LPB is more invasive than anterior approach (Fowler et al., 2008). Approximately 10% cases of PCB occur epidural spreading of local anesthetic with not indenting epidural analgesia (Enneking et al., 2005). Renal haematoma (Simihisa, et al. 1996) and retroperitoneal haematoma (Weller et al. 2003) were described. Furthermore, by this block like by other deep blocks with perioperative thromboprophylaxis, caution is mandatory (Narouze et al., 2015). This block is not recommended by Working Group PROSPECT like method of choice in TKA (Prospect, 2008). The same point of view is shared by other authors. The authors of meta-analysis (Touray et al., 2008) assessed psoas compartment block plus sciatic nerve block for surgical anesthesia and PCB in postoperative analgesia. They concluded that PCB with sciatic nerve block is equivalent to general anaesthesia and spinal anesthesia for knee-arthroscopy. However there are not strong evidences to use this blocks like alternative for general anesthesia or neuraxial anesthesia. Additionally, this authors claimed that PCB in postoperative analgesia for TKA and knee-arthroscopy is comparable with intravenous opioids and with epidural analgesia. On the other hand, there is no difference between PCB and femoral nerve block with simultaneous better risk — benefit profile for femoral nerve block. This fact limits use of PCB in intra- and postoperative period by knee-surgery.

Femoral Nerve Block with Knee Surgery

Femoral nerve block after TKA is effective as the posterior approach LPB and is related with fewer side-effects. Block can be performed with anatomical landmark Winnie perivascular approach elicited paresthesia (Enneking, 2005). Paresthesia method was replaced by PNS (peripheral neurostimulation) and by ultrasound guidance in last years (F. V. Salinas, 2016; J. Kessler et al. 2015). Elicitation of quadriceps muscle response requires specific attention. Sartorius muscle's response with PNS may be mistakenly interpreted as a location close to femoral nerve. Motor branches of femoral block immediately move away from femoral nerve below inguinal ligament. During identification of femoral nerve the first response is sartorius muscle contraction. In this case this response should be ignored and needle needs to be inserted some deeply and laterally. The role of PNS has changed after implementation of ultrasound in the RA. Nowadays, PNS is used like a part of triple monitoring method which includes a combination of ultrasound guidance, PNS and pressure monitoring in order to avoid intrafascicular location tip of needle and neural injury (J. Neal et al., 2015).

Ultrasound-guide femoral nerve block is performed with high-frequency linear probe in the short-axis. The nerve is visible like a triangular hyperechoic area which lies 1–2 cm laterally to the artery under the fascia lata and the fascia iliaca on the anterior aspect of the iliopsoas muscle (M. Fingerman et al., 2009). Its visualisation sometimes is difficult and the nerve has a biconvex or oval shape like a hyperechoic structure (D. Ghisi et al.,

2014). Anatomic variations of the femoral nerve in the inguinal region are rare and include femoral nerve located immediately adjacent to the posterolateral aspect of the femoral artery or location into iliopsoas muscle (Ki Jinn Chin et al., 2011). Ultrasound guide femoral nerve block has evolved in optimal and dominant peripheral nerve method, when compared with nerve stimulation technique, which improves block onset time, block performance time and quality of block (F. V. Salinas, 2016).

As was mentioned previously, the femoral nerve together with contributions from the sciatic and obturator nerves at the posterior and medial aspects, respectively, provide sensory innervation of the knee. They are the three terminal nerves which are targeted by PNB techniques for major knee surgery (Fowler et al., 2008). PROSPECT Working Group recommends femoral nerve block for TKA with GA (general anaesthesia) or with spinal anaesthesia or with spinal local anaesthetic plus morphine (not as a first choice) (Prospect, 2008). It is discussed whether an in-plane or out-of-plane needle-probe with short-axis is preferable for femoral perineural catheter. The advantage of the in-plane technique is better needle tip precision through real-time observation of the needle shaft and tip. Advantages of the out-of-plane approach include, however, a needle orientation more consistent with the long-axis of the nerve and adjacent muscle/fascia. Orientation of the needle more in line with the nerve may facilitate catheter insertion in addition to keeping the catheter close to the nerve. The authors of study (Fredrickson M et al. 2013) did not find any evidence to support the superiority of either the in-plane or out-of-plane needle-probe alignment techniques for femoral nerve catheter placement. The results suggest that for two methods plane needle-probe alignment for femoral catheter placement, anaesthetists should use the approach with which they are more familiar and which they frequently use. Moreover, oblique out-of-plane needle probe with short-axis is recommended for continuous femoral nerve block (Fredrickson, 2008).

For continuous femoral nerve block after major knee-surgery were proposed different methods strategy of infusion. There are three basic regimens to provide continuous peripheral nerve block analgesia: fixed basal rate, fixed basal rate plus bolus doses, or boluses only (Boezaart, 2006). The latter two regimens can be defined as patient-controlled regional analgesia (PCRA) systems. Some authors (Chelly et al., 2010) recommend initial bolus 6–12 ml ropivacaine 0.2 % with continuous infusion ropivacaine 0.1–0.2 % — 3–8 ml/h. Other authors (Aguirre et al., 2012) use Ropivacaine 0.2 % or Bupivacaine 0.125% with basal rate 3–6 ml/h, bolus: 2–4 ml and lockout-time 20–30 min.

Addition Sciatic Nerve Block to FNB after TKA

Sciatic nerve block (SNB) adding to femoral nerve block in the setting of TKA has been discussed for many years. Different effective technique of analgesia to the posterior knee after TKA were described: proximal sciatic nerve with trans-, infra-, sub-gluteal and lateral approaches, mid-femoral, distal SNB at the level of the popliteal fossa, isolated tibial nerve block, posterior knee capsular injection between Popliteal Artery and the Capsule of the posterior Knee-i-PACK technique (Elliot et al., 2015). Some investigators support single-use sciatic nerve block adding to FNB or ACB. While other investigators have suggested that sciatic nerve block is not clinically important after TKA suggesting to perform local infiltration analgesia of posterior knee. The jury is still out and future studies are guaranteed (Abdalah et al., 2014).

ACB in Clinical Practice

Growing amount of studies in the last years is dedicated adductor canal block after TKA. The ethology of quadriceps weakness is not fully understood. Pain, swelling, reflex inhibition after TKA impair quadriceps function. FNB, acting on the motor branches, does not spare motor function. ACB is performed in the centre of middle part of thigh with ultrasound, preserves muscle strength and probably facilitates early mobilization (P. Jaeger et al., 2014). ACB does not demonstrate inferiority in morphine consumption

when was comprised with FNB after TKA (P. Jaeger et al., 2013). Future studies will probably determine clinical efficacy, proper point of needle insertion, volume of local anaesthetic, the possibility of using continuous block, impact on the early ambulation.

Other Blocks with Knee Surgery

The distal blocks like infrapatellar block after knee arthroscopy were not investigated in the clinical setting (Lindblat et al., 2006). Other motor-sparing block for postoperative analgesia includes 3 cutaneous branches block: IMCNT, LFCN, IPN plus block of 3–4 main genicular nerves — knee-joint branches of sciatic, common fibular, obturator and femoral nerves (Egeler et al., 2013). Main locations of those nerves are superomedial, superolateral and inferomedial part of the knee joint.

For surgical anesthesia during knee-surgery can be performed multiple nerve lower — limb block. The quadruple ultrasound nerve block is dedicated for the knee-arthroscopy and includes block of four nerves some caudally to inguinal ligament: femoral nerve, LFCN, anterior branch of obturator nerve and posterior of branch of obturator nerve. For anterior crucial ligament reconstruction is needed to add anterior sciatic nerve block — quantiple block (Borglum, 2011). The time necessary to perform the USG blocks prior to surgery was only 6–24 minutes. Obviously, performing of this blocks should be to confronted with various factors.

Conclusion

Regional anesthesia has important role in the knee-surgery and has to be tailored to the needs the patient, the surgeon, anaesthetists' experience and operating theatre schedule. Nowadays, modern regional anesthesia has got different methods in its armamentarium. Peripheral nerve block (PNB) in the knee-surgery and its evolution during last years is good example of the realization of the P. Marhofer's paradigm: "We should perform the block as centrally as necessary and as peripherally as possible" (Borglum, 2011). Ideal PNB in the knee-surgery should provide fast onset and dense surgical anesthesia, be simple, cost-effective and free of complications and adverse effects, allow to avoid general anesthesia if this is in interest of patient, enhance rehabilitation, decrease long of stay in hospital (Galitzine, 2015). The best method for knee-surgery has not been determined and future studies are guaranteed.

REFERENCES

1. *Al-Haddad M. F.* Major nerve blocks of the lower limb / M. F. Al-Haddad, D. M. Coventry // *BJA*. – 2003. – Vol. 3, N 4. – P. 102–105.
2. *Femoral Nerve Block for Analgesia in Patients Having Knee Arthroplasty / A. Hadzic, T. T. Houle, X. Capdevila, B. M. Ilfeld* // *Anesthesiology*. – 2010. – Vol. 113, N 5. – P. 1014–1015.
3. *Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: Results from overview of randomised trials / A. Rodgers, N. Walker, S. Schug [et al.]* // *BMJ*. – 2000. – Vol. 321. – P. 1493.
4. *Calum R. K.* Analgesia for primary hip and knee arthroplasty: the role of regional anaesthesia Continuing Education in Anaesthesia / R. K. Calum, R. Matthew // *Critical Care & Pain*. – 2008. – Vol. 8, N 2. – P. 56–61.
5. *The analgesic effects of proximal, distal, or no sciatic nerve block on posterior knee pain after total knee arthroplasty / F. W. Abdallah, V. Chan, R. Gandhi [et al.]* // *Anesthesiology*. – 2014. – Vol. 121. – P. 1302–1310.
6. *The Adductor Canal Block Combined with iPACK Improves Physical Therapy Performance and Reduces Hospital Length of Stay [Electronic resource] / C. E. Elliott, T. J. Myers, J. R. Soberon [et al.]* // *Annual Regional Anesthesiology and Acute Pain Medicine Meeting ASRA*. – 2015. – Access mode : <http://epostersonline.com/asraspring2015/node/506>
7. *Adductor Canal Block With 10 mL Versus 30 mL Local Anesthetics and Quadriceps Strength / P. Jæger, Z. J. Koscielniak-Nielsen, K. L. Hilsted [et al.]* // *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. – 2015. – Vol. 5. – P. 553–558.

8. *The effect of combined saphenous and obturator vs saphenous nerve block vs local infiltration analgesia after total knee arthroplasty* / C. Rungge, J. Børglum, J. M. Jensen [et al.] // The 34th Annual European Society of Regional Anaesthesia & Pain Therapy (ESRA) Congress, 2–5 September 2015, Ljubljana, Slovenia : Abstracts and Highlight Papers. – Ljubljana, 2015. – P. e87.
9. *Joshi G. P. Evidence-based postoperative pain management after laparoscopic colorectal surgery* / G. P. Joshi, F. Bonnet, H. Kehlet // *Colorectal Disease*. – 2013. – Vol. 15, N 2. – P. 146–155.
10. *Evidence basis for regional anesthesia in multidisciplinary fast-track surgical care pathways* / F. Carli, H. Kehlet, G. Baldini [et al.] // *Reg Anesth Pain Med*. – 2011. – Vol. 36, N 1. – P. 63–72.
11. *Widespread use of prophylactic anticoagulant regimens. Regional anaesthesia and anti-thrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology* / W. Vandermeulen, E. Van Aken, H. Kozek [et al.] // *Eur J Anaesthesiol*. – 2010. – Vol. 27. – P. 999–1015.
12. *Neal J. M. Education in regional anesthesia: caseloads, simulation, journals, and politics* / J. M. Neal // *Reg Anesth Pain Med*. – 2011. – Vol. 37, N 6. – P. 647–651.
13. *Rawal N. Narinder Epidural Technique for Postoperative Pain: Gold Standard No More?* / N. Rawal // *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. – 2012. – Vol. 37, N 3. – P. 310–317.
14. *Egeler C. Adductor Canal Block Is Useful but Does Not Achieve a Complete Block of the Knee* / C. Egeler // *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. – 2014. – Vol. 39, N 1. – P. 81.
15. *Egeler C. Motor-sparing block for description a new technique* / C. Egeler // *Anaesthesia*. – 2013. – Vol. 68. – P. 532–546.
16. *Peripheral regional anaesthesia and outcome: lessons learned from the last 10 years* / J. Kessler, P. Marhofer, P. M. Hopkins [et al.] // *Br. J. Anaesth*. – 2015. – Vol. 114, N 5. – P. 728–745.
17. *Adductor canal block: more than just the saphenous nerve?* / J. J. Davis, T. S. Bond, J. D. Swenson [et al.] // *Reg Anesth Pain Med*. – 2009. – Vol. 34. – P. 618–619.
18. *Anatomy and clinical implications of ultrasound-guided selective femoral nerve block* / S. Ishiguro, A. Yokochi, K. Yoshioka [et al.] // *Anesth Analg*. – 2012. – Vol. 115. – P. 1467–1470.
19. *Adductor Canal Block Can Result in Motor Block of the Quadriceps Muscle* / J. Chen, J. B. Lesser, A. Hadzic [et al.] // *Reg Anesth Pain Med*. – 2014. – Vol. 39. – P. 170–171.
20. *Anatomy and clinical implications of the ultrasound-guided subsartorial saphenous nerve block* / T. Saranteas, G. Anagnostis, T. Paraskeuopoulos [et al.] // *Reg Anesth Pain Med*. – 2011. – Vol. 36. – P. 399–402.
21. *Ultrasound-guided infrapatellar nerve block in human volunteers: description of a novel technique* / M. Lundblad, S. Kapral, P. Marhofer [et al.] // *Br. J. Anaesth*. – 2006. – Vol. 97, N 5. – P. 710–714.
22. *Barton J. Adductor Canal Block: A Great Block, But Not A Panacea* / J. Barton, S. H. Wilson // *Reg Anesth Pain Med*. – 2015. – Vol. 40. – P. 292–293.
23. *Cowlshaw P. Adductor canal block or subsartorial canal block?* / P. Cowlshaw, P. Kotze // *Reg Anesth Pain Med*. – 2015. – Vol. 40. – P. 175–176.
24. *Basic topography of the saphenous nerve in the femoral triangle and the adductor canal* / T. F. Bendtsen, B. Moriggl, V. Chan [et al.] // *Reg Anesth Pain Med*. – 2015. – Vol. 40. – P. 391–392.
25. *Feasibility and efficacy of ultrasound-guided block of the saphenous nerve in the adductor canal* / B. Manickam, A. Perlas, E. Duggan [et al.] // *Reg Anesth Pain Med*. – 2009. – Vol. 34. – P. 578–580.
26. *Adductor canal block versus femoral nerve block for analgesia after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind study* / P. Jæger, D. Zaric, J. S. Fomsgaard [et al.] // *Reg Anesth Pain Med*. – 2013. – Vol. 38. – P. 526–532.
27. *Anatomic basis to the ultrasound-guided approach for saphenous nerve blockade* / J. L. Horn, T. Pitsch, F. Salinas [et al.] // *Reg Anesth Pain Med*. – 2009. – Vol. 34. – P. 486–489.
28. *Comparative Perioperative Outcomes Associated With Neuraxial Versus General Anesthesia for Simultaneous Bilateral Total Knee Arthroplasty* / O. Stundner, Y.-L. Chiu, X. Sun [et al.] // *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. – 2012. – Vol. 37, N 6. – P. 638–644.

29. Moen V. Severe neurological complications after central neuraxial blockade in Sweden 1990–1999 / V. Moen, N. Dahlgren, L. Irestedt // *Anesthesiology*. – 2004. – Vol. 101. – P. 950–959.
30. Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: a systematic review and meta-analysis of randomised trials / S. J. Fowler, J. Symons, S. Sabato [et al.] // *Br J Anaesth*. – 2008. – Vol. 100. – P. 154–164.
31. Extensive retroperitoneal hematoma without neurologic deficit in two patients who underwent lumbar plexus block and were later anticoagulated / R. S. Weller, J. C. Gerancher, J. C. Crews [et al.] // *Anesthesiology*. – 2003. – Vol. 98. – P. 581–585.
32. *Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications: Guidelines From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine* / S. Narouze, T. B. Honorio, D. A. Provenzano [et al.] // *Reg Anesth Pain Med*. – 2015. – Vol. 40. – P. 182–212.
33. Simihisa A. Renal subcapsular hematoma after lumbar plexus block / A. Simihisa, T. Hitoshi, S. Koki // *Anesthesiology*. – 1996. – Vol. 84. – P. 452–455.
34. *Prospect*: procedure-specific postoperative pain management [Electronic resource] // Access mode : <http://www.postoppain.org>
35. Aldahish M. Regional anaesthesia and postoperative analgesia for major knee surgery: comparison between epidural and combined lumbar plexus and sciatic nerve block / M. Aldahish, A. Z. Zeidan, S. F. Moussa // *Egypt J Anaesth*. – 2004. – Vol. 20. – P. 411–415.
36. PCB for lower extremity surgery / S. T. Touray, M. A. de Leeuw, W. W. A. Zuurmond, R. S. G. M. Perez // *Br J Anaesth*. – 2008. – Vol. 101. – P. 750–760.
37. *The Second ASRA Practice Advisory on Neurologic Complications Associated With Regional Anesthesia and Pain Medicine Executive Summary* / J. M. Neal, M. J. Barrington, R. Brull [et al.] // *Reg Anesth Pain Med*. – 2015. – Vol. 40. – P. 401–430.
38. High Opening Injection Pressure Is Associated With Needle-Nerve and Needle-Fascia Contact During Femoral Nerve Block / J. Gadsden, M. Latmore, D. M. Levine [et al.] // *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. – 2016. – Vol. 41, N 1. – P. 50–55.
39. Ghisi D. Use of ultrasound for lower extremity / D. Ghisi, L. Delaunay, A. Fanelli // *Curr Opin Anesthesiol*. – 2014. – Vol. 27. – P. 528–537.
40. Fingerman M. A practical guide to commonly performed ultrasound-guided peripheral-nerve blocks / M. Fingerman, J. G. Benonis, G. Martin // *Curr Opin Anaesthesiol*. – 2009. – Vol. 22. – P. 600–607.
41. Chin K. J. Ultrasonographic Identification of an Anomalous Femoral Nerve The Fascia Iliaca as a Key Landmark / K. J. Chin, C. Tse, B. Sc., V. Chan // *Anesthesiology*. – 2011. – Vol. 115. – P. 1104.
42. Salinas F. V. Evidence Basis for Ultrasound Guidance for Lower-Extremity Peripheral Nerve Block. Update 2016 / F. V. Salinas // *Reg Anesth Pain Med*. – 2016. – Vol. 41. – P. 216–242.
43. Ultrasound-guided infrapatellar nerve block in human volunteers: description of a novel technique / M. Lundblad, S. Kapral, P. Marhofer [et al.] // *Br. J. Anaesth*. – 2006. – Vol. 97, N 5. – P. 710–714.
44. Fredrickson M. J. Ultrasound-guided femoral catheter placement: a randomised comparison of the in-plane and out-of-plane techniques / M. J. Fredrickson, T. K. Danesh-Clough // *Anaesthesia*. – 2013. – Vol. 68. – P. 382–390.
45. Fredrickson M. Oblique needle-probe alignment to facilitate ultrasound-guided femoral catheter placement / M. Fredrickson // *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. – 2008. – Vol. 33. – P. 383–384.
46. *The Role of Continuous Peripheral Nerve Blocks* [Electronic resource] / J. Aguirre, A. Del Moral, I. Cobo [et al.] // *Anesthesiology Research and Practice*. – 2012. – Access mode : <http://www.hindawi.com/journals/arp/2012/560879/>
47. Chelly J. E. Continuous peripheral nerve blocks in acute pain management / J. E. Chelly, D. Ghisi, A. Fanelli // *British Journal of Anaesthesia*. – 2010. – Vol. 105, N 1. – P. 86–96.
48. Boezaart A. P. Perineural Infusion of Local Anesthetics / A. P. Boezaart // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104. – P. 872–880.

49. *Lower-Extremity Peripheral Nerve Blockade: Essentials of Our Current Understanding* / F. K. Enneking, V. Chan, J. Grege [et al.] // *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. – 2005. – Vol. 30, N 1. – P. 4–35.

50. *Liu S. S. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence* / S. S. Liu, C. L. Wu // *Anesth Analg*. – 2007. – Vol. 104. – P. 689–702.

51. *Meta-analysis of thoracic epidural anaesthesia versus general anaesthesia of cardiac surgery* / V. Svircevic, D. van Dijk, A. P. Nierich [et al.] // *Anesthesiology*. – 2011. – Vol. 114. – P. 271–282.

52. *Impairment of sciatic nerve function during adductor canal block* / P. E. Gautier, J. P. Lecoq, C. Vandepitte [et al.] // *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. – 2005. – Vol. 40, N 1. – P. 85–86.

53. *Galitzine S. Postoperative pain management for total knee and hip replacement* / S. Galitzine // *The 34th Annual European Society of Regional Anaesthesia & Pain Therapy (ESRA) Congress, 2–5 September 2015, Ljubljana, Slovenia : Abstracts and Highlight Papers*. – Ljubljana, 2015. – P. e118.

54. *Kehlet H. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome* / H. Kehlet, K. Holte // *Anesthesiology*. – 2001. – Vol. 87. – P. 47–61.

REFERENCES

1. Al-Haddad M.F., Coventry D.M. Coventry Major nerve blocks of the lower limb. *BJA CEPD* 2003; 3 (4): 102-105.

2. Admir Hadzic, Timothy T. Houle, Xavier Capdevila, Brian M. Iffeld, Femoral Nerve Block for Analgesia in Patients Having Knee Arthroplasty. *Anesthesiology* 2010; 113 (5): 1014-1015.

3. Rodgers A., Walker N., Schug S., McKee A., Kehlet H., van Zundert A. Reduction of post-operative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: Results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000; 321: 1493.

4. Calum R.K., Matthew R Analgesia for primary hip and knee arthroplasty: the role of regional anaesthesia Continuing Education in Anaesthesia. *Critical Care & Pain* 2008; 8 (2): 56-61.

5. Faraj W. Abdallah, Vincent Chan, Rajiv Gandhi, Arkadiy Koshkin, Sherif Abbas. The analgesic effects of proximal, distal, or no sciatic nerve block on posterior knee pain after total knee arthroplasty. *Anesthesiology* 2014; 121: 1302-1310.

6. Elliott C. E., Myers T. J., Soberon J. R. The Adductor Canal Block Combined with iPACK Improves Physical Therapy Performance and Reduces Hospital Length of Stay. *Annual Regional Anesthesiology and Acute Pain Medicine Meeting ASRA 2015*. Available at <http://epostersonline.com/asraspring2015/node/506>

7. Pia Jæger, Zbigniew J. Koscielniak-Nielsen, Karen Lisa Hilsted, Maria Louise Fabritius, and Jorgen B. Dahl. Adductor Canal Block With 10 mL Versus 30 mL Local Anesthetics and Quadriceps Strength. *Regional Anesthesia & Pain Medicine* 2015 (5): 553-558.

8. Runge C., Børglum J., Jensen J.M., Kobborg T., Pedersen A., Sandberg J., Mikkelsen L.R., Vase M., Fichtner Bendtsen T. The effect of combined saphenous and obturator vs saphenous nerve block vs local infiltration analgesia after total knee arthroplasty. The 34th Annual European Society of Regional Anaesthesia & Pain Therapy (ESRA) Congress, 2–5 September 2015, Ljubljana, Slovenia : Abstracts and Highlight Papers. Ljubljana, 2015. P. e87.

9. Joshi G.P., Bonnet F., Kehlet H. Evidence-based postoperative management after laparoscopic colorectal surgery. *Colorectal Diseases* 2013; 15 (2): 146-155.

10. Carli F., Kehlet H., Baldini G., Steel A., McRae K., Slinger P., Hemmerling T., Salinas F., Neal J.M. Francesco. Evidence Basis for Regional Anesthesia in Multidisciplinary Fast-Track Surgical Care Pathways. *RAPM* 2011; 36 (1): 63-72.

11. Vandermeulen E., Van Aken H., Kozek S., Llau J., Samama C.M. Widespread use of prophylactic anticoagulant regimens. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J. Anaesthesiol* 2010; 27: 999-1015.

12. Neal J.M. Education in regional anesthesia: caseloads, simulation, journals, and politics. *Reg Anesth Pain Med* 2011; 37 (6): 647-651.
13. Rawal N. Epidural Technique for Postoperative Pain: Gold Standard No More? *Regional Anesthesia & Pain Medicine* 2012; 37 (3): 310-317.
14. Egeler C. Adductor Canal Block Is Useful but Does Not Achieve a Complete Block of the Knee. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2014; 39 (1): 81.
15. Egeler C. Motor-sparing block for description a new technique. *Anaesthesia* 2013; 68: 532-546
16. Kessler J., Marhofer P., Hopkins P. M., Hollmann M.W. Peripheral regional anaesthesia and outcome: lessons learned from the last 10 years. *Br. J. Anaesth* 2015; 114 (5): 728-745
17. Davis J.J., Bond TS, Swenson J.D., Jeffrey D. Adductor canal block: more than just the saphenous nerve? *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34: 618-619.
18. Ishiguro S., Yokochi A., Yoshioka K., Asano N. Anatomy and clinical implications of ultrasound-guided selective femoral nerve block. *Anesth Analg* 2014; 115: 1467-1470.
19. Junping Chen, Jonathan B. Lesser, Admir Hadzic, Wojciech Reiss, Francesco Resta-Flarer. Adductor Canal Block Can Result in Motor Block of the Quadriceps Muscle. *Reg Anesth Pain Med* 2014 (39): 170-171.
20. Theodosios Saranteas, George Anagnostis, Tilemachos Paraskeuopoulos, Dimitrios Koulalis, Zinon Kokkalis. Anatomy and clinical implications of the ultrasound-guided subsartorial saphenous nserve block. *Reg Anesth Pain Med* 2011; 36: 399-402.
21. Lundblad M., Kapral S., Marhofer P., Lonnqvist P.A. Ultrasound-guided infrapatellar nerve block in human volunteers: description of a novel technique. *Br. J. Anaesth* 2006; 97 (5): 710-714.
22. Barton, Joel; Wilson, Sylvia H. Adductor Canal Block: A Great Block, But Not A Panacea. *Reg Anesth Pain Med* 2015; 40: 292-293.
23. Cowlshaw P., Kotze P. Adductor canal block or subsartorial canal block? *Reg Anesth Pain Med.* 2015; 40: 175-176.
24. Bendtsen T.F., Moriggl B., Chan V., Børglum J. Basic topography of the saphenous nerve in the femoral triangle and the adductor canal. *Reg Anesth Pain Med* 2015; 40: 391-392.
25. Manickam B., Perlas A., Duggan E., Brull R., Chan V.W., Ramlogan R. Feasibility and efficacy of ultrasound-guided block of the saphenous nerve in the adductor canal. *Reg Anesth Pain Med.* 2009; 34: 578-580.
26. Jæger P., Zaric D., Fomsgaard J.S., Hilsted K.L., Bjerregaard J., Gyrn J., Mathiesen O., Larsen T.K., Dahl J.B. Adductor canal block versus femoral nerve block for analgesia after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind study. *Reg Anesth Pain Med* 2013; 38: 526-532.
27. Horn J.L., Pitsch T., Salinas F., Benninger B. Anatomic basis to the ultrasound-guided approach for saphenous nerve blockade. *Reg Anesth Pain Med* 2009 (34): 486-489.
28. Stundner, Ottokar; Chiu, Ya-Lin; Sun, Xuming; Mazumdar, Madhu; Fleischut, Peter; Poultsides, Lazaros; Gerner, Peter; Fritsch, Gerhard; Memtsoudis, Stavros G. Less. Comparative Perioperative Outcomes Associated With Neuraxial Versus General Anesthesia for Simultaneous Bilateral Total Knee Arthroplasty. *Regional Anesthesia & Pain Medicine* 2012; 7 (6): 638-644.
29. Moen V., Dahlgren N., Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockade in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004; 101: 950-959.
30. Fowler S.J., Symons J., Sabato S., Myles P.S. Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Br J Anaesth* 2008; 100: 154-164.
31. Weller R.S., Gerancher J.C., Crews J.C., Wade K.L. Extensive retroperitoneal hematoma without neurologic deficit in two patients who underwent lumbar plexus block and were later anticoagulated. *Anesthesiology* 2003; 98: 581-585.
32. Narouze, Samer; Benzon, Honorio T.; Provenzano, David A. Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications: Guidelines From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Regional Anesthesia & Pain Medicine* 2015; 40: 182-212.
33. Simihisa A., Hitoshi T., Koki S. Renal subcapsular hematoma after lumbar plexus block. *Anesthesiology* 1996; 84: 452-455.

34. Prospect:procedure-specific postoperative pain management. Available at: <http://www.postoppain.org>.
35. Aldahish M., Zeidan A.Z., Moussa S.F. Regional anaesthesia and postoperative analgesia for major knee surgery: comparison between epidural and combined lumbar plexus and sciatic nerve block. *Egypt J Anaesth* 2004; 20: 411-415.
36. Touray S.T., de Leeuw M.A., Zuurmond W.W.A., Perez R.S.G.M. PCB for lower extremity surgery. *Br J Anaesth* 2008; 101: 750-760.
37. Joseph M. Neal, Michael J. Barrington, Richard Brull, Admir Hadzic, James R. Hebl. The Second ASRA Practice Advisory on Neurologic Complications Associated With Regional Anesthesia and Pain Medicine Executive Summary 2015. *Reg Anesth Pain Med* 2015; 40: 401-430.
38. Gadsden J., Latmore M., Levine D.M., Robinson A. High Opening Injection Pressure Is As-sociated With Needle-Nerve and Needle-Fascia Contact During Femoral Nerve Block. *Regional Anesthesia & Pain Medicine* 2016; 41 (1): 50-55.
39. Daniela Ghisi, Laurent Delaunay, Andrea Fanelli. Use of ultrasound for lower extremity. *Curr Opin Anesthesiol* 2014 (27): 528-537.
40. Fingerman M., Benonis J.G., Martin G. A practical guide to commonly performed ultrasound-guided peripheral-nerve blocks. *Curr Opin Anesthesiol* 2009 (22): 600-607.
41. Ki Jinn Chin, Cyrus Tse, B. Sc., Vincent Chan. Ultrasonographic Identification of an Anomalous Femoral Nerve The Fascia Iliaca as a Key Landmark. *Anesthesiology* 2011; 5: 1104.
42. Francis V. Salinas. Evidence Basis for Ultrasound Guidance for Lower-Extremity Peripheral Nerve Block . Update 2016. *Reg Anesth Pain Med* 2016; 41: 216-242.
43. M. Lundblad, S. Kapral: Marhofer, and P. A. Lönnqvist. Ultrasound-guided infrapatellar nerve block in human volunteers: description of a novel technique. *Br. J. Anaesth* 2006; 97 (5): 710-714.
44. Fredrickson M.J., Danesh-Clough T.K. Ultrasound-guided femoral catheter placement: a ran-domised comparison of the in-plane and out-of-plane techniques. *Anaesthesia* 2013; 68: 382-390.
45. Fredrickson M. Oblique needle-probe alignment to facilitate ultrasound-guided femoral catheter placement. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2008; 33: 383-384.
46. Jose Aguirre, Alicia Del Moral, Irina Cobo, Alain Borgeat and Stephan Blumenthal. The Role of Continuous Peripheral Nerve Blocks. Available at <http://www.hindawi.com/journals/arp/2012/560879/>.
47. Chelly J.E., Ghisi D., Fanelli A.. Continuous peripheral nerve blocks in acute pain management. *British Journal of Anaesthesia* 2010; 105 (1): 86-96.
48. Andre P. Boezaart. Perineural Infusion of Local Anesthetics. *Anesthesiology* 2006 (104): 872-880.
49. F. Kayser Enneking, Vincent Chan, Jenny Grege, Admir Hadzic, Scott A. Lang, Terese T. Horlocker. Lower-Extremity Peripheral Nerve Blockade: Essentials of Our Current Understanding. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2005; 30 (1): 4-35.
50. Liu S.S., Wu C.L. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesth Analg* 2007; 104: 689-702.
51. Svircevic V1, van Dijk D., Nierich A.P., Passier M.P., Kalkman C.J., van der Heijden G.J., Bax L. Meta-analysis of thoracic epidural anaesthesia versus general anaesthesia of cardiac surgery. *Anesthesiology* 2011; 114: 271-282.
52. Gautier, Philippe Emmanuel; Lecoq, Jean-Pierre; Vandepitte, Catherine; Harstein, Gary; Brichant, Jean Francois. Impairment of sciatic nerve function during adductor canal block. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2005; 40 (1): 85-86.
53. Galitzine S. Postoperative pain management for total knee and hip replacement. The 34th Annual European Society of Regional Anaesthesia & Pain Therapy (ESRA) Congress, 2-5 September 2015, Ljubljana, Slovenia : Abstracts and Highlight Papers. Ljubljana, 2015. p. e118.
54. Kehlet H., Holte K. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome. *Anesthesiology* 2001; 87: 47-61.

Submitted 16.02.2016

Reviewer O. O. Tarabrin, MD, PhD, prof.

ВІТАЄМО З ЮВІЛЕЄМ! До 85-річчя з дня народження В. В. Сулова



П'ятого червня 1931 року народився видатний учений у галузі анестезіології та інтенсивної терапії, заслужений діяч науки та техніки України, професор, доктор медичних наук Валентин Васильович Сулов.

Вельмишановний Валентине Васильовичу!

Прийміть наші добрі та щирі вітання з Днем народження та з Вашим чудовим 85-річним ювілеєм! Ваш життєвий шлях — це приклад для наслідування, взірць цілеспрямованої особистості, талановитого керівника, високопрофесійного, доброзичливого, відповідального, людяного, освіченого майстра своєї справи, який розв'язує найскладніші завдання в усіх сферах своєї діяльності. Ви людина, яка надихає! Ваш видатний внесок у розвиток вищої медичної освіти і науки є яскравим прикладом самовідданого служіння високій меті укріплення могутності та процвітання Батьківщини і Медицини.

Валентин Васильович народився у Вознесенську Миколаївської області, у якому нині є почесним громадянином. З раннього дитинства ріс у медичній атмосфері сім'ї свого діда — земського фельдшера Миколи Пилиповича Сулова, який справив великий вплив на розвиток онука і прищепив йому інтерес до медицини.

У 1951 році Валентин Васильович закінчив середню школу із золотою медаллю та був прийнятий без іспитів на лікувальний факультет Одеського медичного інституту ім. М. І. Пирогова. Після закінчення інституту в 1957 році отримав призначення в Донецьку область, у Макіївку, а в 1958-му був переведений до клініки факультетської хірургії, якою керував К. Т. Овнатанян. Під його впливом Валентин Васильович захопився тоді ще молодою професією — анестезіологією. У 1965 році він обійняв посаду асистента кафедри, а в 1968 році під керівництвом професора К. Т. Овнатаняна захистив кандидатську дисертацію на тему «Сучасна анестезія в оперативній урології». У 1973 році В. В. Сулова було запрошено у Київський науково-дослідний інститут урології на посаду завідувача відділення

анестезіології та інтенсивної терапії. У 1974 році під керівництвом професора А. І. Трещинського Валентин Васильович написав і захистив докторську дисертацію. У 1981 році йому було присвоєно вчене звання професора, а в 1993 році — почесне звання заслуженого діяча науки і техніки України.

Наукові інтереси В. В. Суслова досить широкі: серед них на першому місці знаходяться функціональні зміни нирок під впливом наркозу й операційної травми, стан трансплантованої нирки після операції, а також гостра і хронічна ниркова недостатність (термінальна стадія), уросепсис, регіонарна анестезія (епідуральна і субарахноїдальна), поєднання регіонарної анестезії із загальною, важка інтубація трахеї, низькопоточкова анестезія газовими анестетиками, історія анестезіології.

Валентин Васильович підтримує професійні контакти із зарубіжними вченими. Він є почесним членом польського і німецького товариств анестезіологів, з 1996 по 2004 рік — академік Європейської Академії анестезіологів. У 2006 році ним організована перша Європейська школа анестезіології в Україні. Протягом 22 років професор В. В. Суслов очолював проблемну комісію МОЗ та АМН України «Анестезіологія та інтенсивна терапія». Він є експертом ДАК України з анестезіології, науковим консультантом Одеського національного медичного університету. Валентин Васильович автор понад 250 публікацій, з них 12 монографій і 4 розділів у навчальних посібниках. Професором Сусловим підготовлено 5 докторів і 15 кандидатів медичних наук.

В. В. Суслов є науковим консультантом кафедри анестезіології інтенсивної терапії з післядипломною підготовкою Одеського національного медичного університету, бере активну участь у роботі кафедри, в організації та проведенні наукових конференцій, ініційованих кафедрою, стажувань співробітників кафедри за кордоном.

Незважаючи на поважний вік, Валентин Васильович продовжує активно працювати в операційній «Інституту урології НАМН України». Він є не тільки високпрофесійним фахівцем і відомим ученим, а й чудовим співрозмовником, для багатьох — надійним другом. Його організаторський талант неодноразово проявлявся в масштабах держави. В. В. Сусловим створена справжня команда однодумців, яка гуртується навколо свого Учителя. Валентин Васильович займається громадською діяльністю. Будучи почесним громадянином Вознесенська, робить вагомий внесок у розвиток культури міста.

Шановний Валентине Васильовичу! Повсякденна копітка діяльність на відповідальній посаді потребує від Вас цілковитої відданості справі, наполегливості, подолання труднощів, високого професіоналізму. Ви заслужили глибоку пошану у людей за чесний бездоганний труд, за те, що даруєте їм не тільки свої знання та досвід, а й тепло своєї душі.

Співробітники кафедри анестезіології, інтенсивної терапії з післядипломною підготовкою Одеського національного медичного університету разом із редколегією журналу «Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. Clinical anesthesiology and intensive care» і всіма анестезіологами Одещини щиро вітають корифея і засновника вітчизняної анестезіології та інтенсивної терапії з ювілеєм! Щиро бажаємо Вам, дорогий ювіляре, міцного здоров'я, щастя, невичерпної енергії, творчої наснаги і терпіння, здійснення усіх мрій та сподівань, успіхів у Вашій нелегкій праці!

О. О. ТАРАБРІН,
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри анестезіології, інтенсивної терапії
з післядипломною підготовкою
Одеського національного медичного університету

**ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО ЖУРНАЛУ
«КЛІНІЧНА АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ ТА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ»**

1. У журналі «Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 10 сторінок, огляди — до 15 сторінок, оригінальні дослідження й інші види статей — до 10 сторінок, короткі повідомлення — до 2–3 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються матеріали за такими рубриками:

- 1) оригінальні дослідження;
- 2) проблеми анестезіології та інтенсивної терапії;
- 3) клінічні випадки;
- 4) експериментальна анестезіологія;
- 5) огляди;
- 6) матеріали з'їздів, конгресів, конференцій;
- 7) проблеми медичної освіти, підготовки та перепідготовки кадрів;
- 8) ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції у двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до журналу «Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Статті вітчизняних авторів супроводжуються направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій, які раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервала на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Times New Roman (Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська й англійська — для авторів з інших країн.

10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- 1) індекс УДК;
- 2) ініціали та прізвище автора (авторів);
- 3) назва статті;
- 4) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- 5) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- 6) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- 7) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;
- 8) формулювання мети статті (постановка завдання);
- 9) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- 10) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- 11) література;
- 12) два резюме — російською мовою обсягом 600–800 друкованих знаків (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1200–1800 друкованих знаків (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальнозживаними.

12. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

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

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

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

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

Для статей:

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

Для матеріалів конференцій:

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

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

Для монографій та інших книжок:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

25. Статті для публікації направляти за адресою: Щербакову С. С., вул. Софіївська, 9, кв. 3, м. Одеса, 65082.

26. Контактний телефон 0972534256.

27. E-mail: aicjournal@gmail.com

28. Сайт aicjournal.com.ua

Редакційна колегія

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “CLINICAL ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE” JOURNAL

1. “Clinical Anesthesiology and Intensive Care” Journal publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 10 pages, reviews — up to 15 pages, original and other types of articles — up to 10 pages, short reports — up to 2–3 pages are submitted.

3. Articles which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

- 1) Original research
- 2) Actual problems of anesthesiology and intensive care
- 3) Cases from practice
- 4) Experimental anesthesiology
- 5) Reviews
- 6) Materials of congresses
- 7) Problems of medical education, training and retraining
- 8) Anniversaries

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “Clinical anesthesiology and intensive care” journal, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publica-

tion of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal's site and in other sources.

6. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Times New Roman (Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.

7. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

8. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- h) formulation of the aim of the article (raising a task);
- i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;
- j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- k) references;
- l) two abstracts — in Russian up to 600–800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1200–1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

9. The abstract in English (all abstracts) should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

10. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

11. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

12. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

13. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 15 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

14. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU GOST 7.1:2006. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

For articles:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5 (129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

For materials of conferences:

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

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

For monographs and other books:

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

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with translation into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to (DSTU GOST of 7.1:2006 does not provide it). Also one should not use the signs of division: // and —, which are provided by DSTU GOST of 7.1:2006. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

15. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582–97 and GOST 7.12–93.

For those who have no access to the complete DSTU text, there are examples of bibliographic records registration on the site of the Odessa Medical University. Access by link: <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

16. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

17. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format). Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF for-

mats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

18. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

19. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

20. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

In order to increase responsibility of a reviewer for the recommended work, under the article one writes his scientific degree, scientific rank, initials and last name, excluding the articles, presented by members of NAS and governmental academies of Ukraine.

21. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only type-setting and factual mistakes can be corrected.

22. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

23. The articles for the publication are sent to the address: Shcherbakov S. S. Sofievskaya street 9, 3, Odessa, 65082.

24. Contact number: 0972534256

25. E-mail: aicjournal@gmail.com

26. Website aicjournal.com.ua

Editorial Board



Founded in 2012
**KLINIČNA ANESTEZIOLOGIÂ
ta INTENSIVNA TERAPIÂ**
**Clinical Anesthesiology
& Intensive Care**



Founders

The Odessa National Medical University

Public Organization “The Odessa Scientific and Practical Society of Hemostasiology, Anesthesiology and Intensive Care”

Editor-in-Chief Academician NAMS of Ukraine V. M. Zaporozhan

Vice-Editor-in-Chief O. O. Tarabrin

Executive secretary S. S. Shcherbakov

Editorial Board

O. O. Budnyuk, V. E. Vansovich, A. S. Vladyka, D. G. Gavrychenko, L. S. Godlewskii, V. G. Dubinina, B. S. Zaporozhenko, Y. I. Karpenko, F. I. Kostev, Ch. M. Samama (Paris, France), V. V. Suslov, Y. V. Suhin, O. O. Tarabrin (*Vice-Editor-in-Chief*), R. O. Tkachenko, S. S. Shcherbakov (*Executive Secretary*)

Editorial Council

M. A. Georgiyants – Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine), F. S. Glumcher – Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine), S. M. Gritsenko – Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education (Zaporizhzhia, Ukraine), Ch. Werner – University Clinic (Mainz, Germany), Yu. Yu. Kobelyatsky – Dnipropetrovsk State Medical Academy (Dnipropetrovsk, Ukraine), K. M. Lebedinskii – Ilya I. Mechnikov North-Western State Medical University (St. Petersburg, Russia), H. V. Llau – Catholic University of Valencia “San Vicent Martyr” (Valencia, Spain), J. Nadstawek – University Clinic of Bonn (Bonn, Germany), P. Pelozzi – University of Insubriya (Varese, Italy), Ya. M. Pidhirnyy – D. Halytskyi Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine), I. I. Titov – Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine), I. I. Tyutrin – Siberian State Medical University (Tomsk, Russia), L. V. Usenko – Dnipropetrovsk State Medical Academy (Dnipropetrovsk, Ukraine), V. I. Cherny – Donetsk National Medical University (Krasnyi Liman, Ukraine), Ye. Chumachenko – Hospital Center “Euro-Seine” (Paris, France), S. Shandru – Nikolae Testimițanu State University of Medicine and Pharmacy (Chisinau, Moldova), Ye. M. Shifman – V. I. Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)

