

## ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ ЛІВОШЛУНОЧКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ АОРТО-КОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ В УМОВАХ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ

В.І. Черній, Я.В. Куриленко

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

### Резюме

**Вступ.** Ішемічна хвороба серця (ІХС) – це накопичення атеросклеротичних бляшок у кровоносних судинах, які забезпечують серце киснем та поживними речовинами. Аортокоронарне шунтування (АКШ) – це стратегія реваскуляризації міокарда, яка показана пацієнтам з ураженням трьох і більше коронарної артерії, високими показниками SYNTAX, цукровим діабетом та систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Незважаючи на колосальний розвиток апаратури, хірургічної техніки, анестезіологічних методик, у периопераційному періоді, як і раніше, виникають ускладнення. Найгіршим ускладненням після такої операції АКШ зі штучним кровообігом (ШК) залишається розвиток гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН).

**Мета дослідження.** Дослідити ефективність принципів диференційованого підходу до профілактики та корекції ГЛШН у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання – АКШ з ШК.

**Матеріали та методи.** У ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС прооперовано 500 хворих на ішемічну хворобу серця. Усім виконувалася операція АКШ з ШК. З метою верифікації принципів диференційованого підходу до корекції та профілактики ГЛШН, дослідження було розділено на три етапи. На першому етапі було вивчено проблему метаболічної складової корекції ГЛШН (60 пацієнтів). На другому – проблему діагностики й корекції гіпофосфатемії (60 пацієнтів з доопераційною гіпофосфатемією). На третьому – діагностичні властивості інноваційного методу «Фазаграфія» (80 пацієнтів).

**Результати.** Введення поєднання левокарнітину та аргініну, Фруктозо-1,6-дифосфату – у разі гіпофосфатемії, у схему лікування ГЛШН дозволяє скоротити час відновлення гемодинаміки та знизити загальну дозу інотропного препарату (добутаміну), необхідного для досягнення стабілізації. Показник LF/HF достовірно відображає співвідношення симпатичної та парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи, реагує на порушення та відновлення гемодинаміки. Показник  $\beta_T$  методу фазаграфії має зв'язок з клінічними даними стану міокарда.

**Висновки.** Для профілактики розвитку ГЛШН у пацієнтів з ІХС потрібен диференційований підхід: периопераційна діагностика гіпофосфатемії та її корекція. У разі розвитку ГЛШН після операції АКШ з ШК у пацієнтів з ІХС для стабілізації гемодинаміки ефективно застосування інотропної підтримки добутаміном та метаболічна підтримка поєднанням левокарнітину та аргініну. Як моніторинг стану міокарда доцільно використовувати показники LF/HF варіаційної пульсометрії та  $\beta_T$  методу фазаграфії.

**Ключові слова:** АКШ, диференційований підхід, фазаграфія, фруктозо-1,6-дифосфат, левокарнітин, аргінін.

## ВСТУП

Атеросклероз є основною причиною серцево-судинних захворювань, таких як інфаркт міокарда, серцева недостатність, інсульт [1]. Ішемічна хвороба серця (ІХС) – це накопичення атеросклеротичних бляшок у кровоносних судинах, які забезпечують серце киснем та поживними речовинами [2]. ІХС є провідною причиною смерті та інвалідності у всьому світі [3]. Аортокоронарне шунтування (АКШ) – це стратегія ревазуляризації міокарда, яка показана пацієнтам з ураженням трьох і більше коронарної артерії, високими показниками SYNTAX, цукровим діабетом та систолічною дисфункцією лівого шлуночка. [4]. АКШ є найпоширенішою операцією на відкритому серці [5]. Тільки в США щорічно проводиться понад 200 000 таких операцій [6]. З моменту впровадження коронарного шунтування було запропоновано безліч змін для поліпшення результатів та зниження ризиків: АКШ на працюючому серці без штучного кровообігу, повна ревазуляризація з використанням променевої артерії, Y- або T-шунти з лівою внутрішньою грудною артерією, невелика передньобокова торакотомія. Проте, результати, отримані від цих методів, не завжди задовільні. Тому, в переважній більшості випадків, нині АКШ виконується зі штучним кровообігом (ШК). Крім того, операція, як і раніше, виконується із серединної стернотомії, застосовується кардіоплегія, для шунтування використовуються трансплантати підшкірної вени [7].

Незважаючи на колосальний розвиток апаратури, хірургічної техніки, анестезіологічних методик, у періопераційному періоді, як і раніше, виникають ускладнення. До 14% пацієнтів звертаються до відділення невідкладної допомоги протягом 30 днів після виписки з післяопераційними ускладненнями. Серед них такі, як інфекції груднини, пневмонія, тромбоемболічні явища, неспроможність шунта, фібриляція передсердь, легенева гіпертензія, перикардіальний випіт, ГПМК, ураження нирок, абдомінальний ішемічний синдром та гемодинамічна нестабільність [6]. Незважаючи на успішну ревазуляризацію, не всі пацієнти залишаються вільними від симптомів серцевої недостатності (СН). Підраховано, що 10% всіх пацієнтів потребують повторної госпіталізації протягом 30 днів після виписки, найчастішою причиною цього є СН. Більше того, протягом 30 днів після операції у деяких пацієнтів СН зберігається, не зважаючи на оптимальну медикаментозну терапію [8]. Враховуючи, що гостра серцева недостатність стала основною причиною смертності після операцій на серці в цілому та операції АКШ зокрема, найгрізнішим ускладненням після операції АКШ зі штучним кровообігом залишається розвиток гострої лівошлуночкової недостатності [ГЛШН] [9]. Порушення функції лівого шлуночка призводить до періопераційного

синдрому низького серцевого викиду, внаслідок чого багатьом пацієнтам може знадобитися інотропна або механічна підтримка протягом декількох годин або днів після операції [10].

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідити ефективність принципів диференційованого підходу до профілактики та корекції гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання – аорто-коронарне шунтування зі штучним кровообігом.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У Державній науковій установі «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами було прооперовано 500 пацієнтів, хворих на ішемічну хворобу серця. Усім виконувалася операція аорто-коронарного шунтування зі штучним кровообігом. Всіх пацієнтів було проінформовано про умови дослідження, були укладені та підписані «угоди на добровільне дослідження».

Пацієнтів до дослідження було включено на основі критеріїв «включення/невключення». *Критерії включення*: хворі на ішемічну хворобу серця з хронічною серцевою недостатністю, яким планувалось кардіохірургічне втручання з використанням штучного кровообігу. *Критерії невиключення* до дослідження: виявлена при обстеженні пацієнта спадкова непереносимість фруктози; кліренс креатиніну нижче за 50 мл/хв; гіпернатріємія; гіперфосфатемія; алергічні реакції на лікарські засоби, що використовувалися при штучному кровообігу, в анамнезі. З метою верифікації принципів диференційованого підходу до корекції та профілактики ГЛШН, дослідження було розділено на три етапи.

У стандартних умовах в періопераційному періоді проводиться ряд обстежень та спостережень. Серед них клінічні, біохімічні аналізи, киснево-лужний стан, рівень електролітів, підрахунок показників центральної гемодинаміки та кисневого транспорту, тощо. В результаті виконання операції АКШ з ШК, як і раніше, трапляються випадки розвитку гострої лівошлуночкової недостатності. Традиційним вважається призначення інотропних препаратів для її корекції. До складових частин диференційованого підходу до корекції ГЛШН нами розроблено й впроваджено наступне: використання методу Фазаграфії для більш детальної діагностики ішемічних змін оперованого міокарду, визначення показників «здоров'я міокарду», створення нових напрямків верифікації гемодинамічної стабілізації пацієнта, визначення та своєчасна корекція гіпофосфатемії з метою попередження розвитку ГЛШН, а у випадку її розвитку – з метою значного прискорення подолання ГЛШН, введення

в схему корекції ГЛШН поєднання левокарнітину та аргініну з метою скорочення терміну гемодинамічної стабілізації та зниження медикаментозного навантаження інотропами.

На першому етапі було вивчено проблему метаболічної складової корекції ГЛШН, в дослідження увійшло 60 пацієнтів. Пацієнтів було поділено на дві групи по 30 осіб. До основної групи увійшли 22 чоловіки та 8 жінок віком від 37 до 78 років, середня кількість шунтів склала  $3.17 \pm 0.65$ . Для стабілізації гемодинаміки застосовувалася інотропна підтримка добутаміном та метаболічна підтримка поєднанням левокарнітину та аргініну. До контрольної групи також увійшли 22 чоловіки та 8 жінок віком від 37 до 81 року, середня кількість шунтів склала  $3.3 \pm 0.54$ . Стабілізація проводилася лише добутаміном. З метою верифікації однорідності обох груп було проведено низку досліджень. Порівнювалися показники центральної гемодинаміки та кисневого транспорту в обох групах у різних часових проміжках: до операції, після операції, у період стабілізації.

На другому етапі – проблему діагностики й корекції гіпофосфатемії. Відібрано 60 пацієнтів, у яких на доопераційному етапі було діагностовано гіпофосфатемію. Під гіпофосфатемією розумілося зниження рівня фосфатів нижче за норму, або рівень, що наближаються до нижньої межі норми. Пацієнтів було поділено на дві групи по 30 осіб. До основної групи увійшли 25 чоловіків та 5 жінок віком від 40 до 81 років, середня кількість шунтів склала  $3.2 \pm 0.61$ . Для корекції рівня фосфатів використовувався Фруктозо-1,6-дифосфат (ФДФ) – препарат Езафосфіна. До контрольної групи також увійшли 25 чоловіків та 5 жінок віком від 47 до 74 років, середня кількість шунтів становила  $3.2 \pm 0.55$ . Корекція рівня фосфатів не проводилася. З метою верифікації однорідності груп, як і на другому етапі, було проведено низку досліджень. Порівнювалися показники центральної гемодинаміки та кисневого транспорту в обох групах у різних часових проміжках: до операції, після операції. Дослідження рівня фосфатів проводилося до операції, відразу після закінчення ШК та у ранньому післяопераційному періоді в динаміці.

На третьому етапі були вивчені діагностичні властивості інноваційного методу «Фазаграфія». Відібрано 80 пацієнтів, які були обстежені на Фазаграфі®. Проводився аналіз наступних параметрів: показник  $\beta_T$ , який характеризує симетрію зубця Т і показник LF/HF, який відображає симпато-вагусний баланс. Обстеження проводилося до операції, відразу після закінчення операції та в ранньому післяопераційному періоді в динаміці. Пацієнти були поділені на дві групи. До основної групи увійшли 26 чоловіків та 9 жінок віком від 37 до 74 років, середня фракція викиду лівого шлуночка склала  $53.69 \pm 11.24\%$ , середня кількість шунтів –  $3.16 \pm 0.67$ . Це група пацієнтів, у яких

ранньому післяопераційному періоді виникли гемодинамічні розлади. Для стабілізації гемодинаміки застосовувалася інотропна підтримка добутаміном та метаболічна підтримка поєднанням левокарнітину та аргініну. До контрольної групи увійшли 36 чоловіків та 9 жінок віком від 40 до 75 років, середня фракція викиду лівого шлуночка склала  $52.89 \pm 7.58\%$ , середня кількість шунтів –  $3.26 \pm 0.49$ . У цій групі пацієнтів гемодинамічних розладів не було.

На всіх трьох етапах дослідження статистично значущих відмінностей у групах (за статтю, віком, фракцією викиду лівого шлуночка, кількістю шунтів, що накладаються) не виявлено,  $p > 0.05$ .

Для аналізу результатів використано програму MedStat. Під час аналізу використано критерії порівняння для непов'язаних вибірок. Критичний рівень значущості дорівнював 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

### *Метаболічна складова корекції ГЛШН*

Дозування добутаміну проводилося (відповідно до інструкції виробника) в діапазоні від 2 мкг/кг/хв до 15 мкг/кг/хв, під контролем гемодинаміки та показників газів крові; дозування левокарнітину та аргініну – препарат Тіворель (також відповідно до інструкції) – по 2000/4200 мг на 24 години лікування.

Для оцінки центральної гемодинаміки оцінювалися такі показники: середній артеріальний тиск (СрАТ), частота серцевих скорочень (ЧСС), ударний індекс (УІ), серцевий індекс (СІ), загальний периферичний судинний опір (ЗПСО). Для оцінки кисневого транспорту – венозна сатурація (SvO<sub>2</sub>), парціальний тиск у венозній крові (PvO<sub>2</sub>), доставка кисню (DO<sub>2</sub>), споживання кисню (VO<sub>2</sub>). Для оцінки темпу стабілізації використовували час відновлення гемодинаміки (год) та загальну дозу інотропного препарату (мкг/кг).

Для оцінки відмінностей показників за окремо взятим параметром у певний часовий проміжок (до, після операції, період стабілізації) було проведено порівняння «середніх» («медіан», для розподілу, відмінного від нормального) двох вибірок «Основна група» та «Контрольна група» (Критерій Стьюдента, W-критерій Вілкоксона для розподілу, відмінного від нормального). Розрахунок показав, що статистично значимих відмінностей не виявлено ( $p > 0.05$ ) у жодній вибірці, що свідчить про їх однорідність, крім «SvO<sub>2</sub>» у період стабілізації гемодинаміки у показниках кисневого транспорту. SvO<sub>2</sub> в основній групі склала  $66.71 \pm 5.26\%$ , а контрольній –  $63.98 \pm 5.26\%$  (рис 1). На малюнку показана інтервальна оцінка показників часу відновлення гемодинаміки від закінчення операції до стабілізації. Представлено середнє значення (точка), похибку середнього (прямокутник) та 95%ВІ (вуса розподілу).

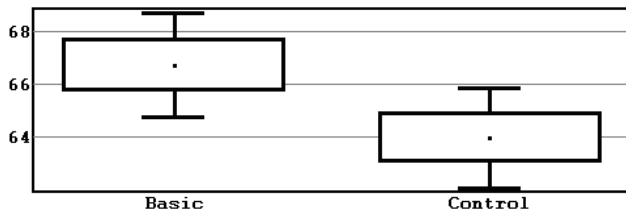


Рис. 1. Венозна сатурація,%. Довірчий інтервал SvO2 в період стабілізації гемодинаміки (1-й етап).

В основній групі час відновлення гемодинаміки склав 25 [17:38] годин, а в контрольній – 32.5 [28:48] години (рис 2). На малюнку показана інтервальна оцінка показників часу відновлення гемодинаміки від закінчення операції до стабілізації. Представлено медіану (точка), похибку медіани (прямокутник) та 95% ВІ (вуса розподілу).

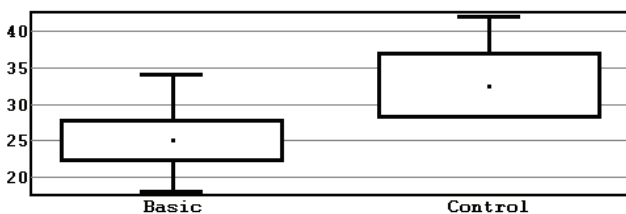


Рис. 2. Час відновлення, год. Довірчий інтервал часу відновлення гемодинаміки (1-й етап).

Методи обробки даних (Шاپіро-Вілка, W-критерій Вілкоксона, Крускала-Уолліса, Данна) підтвердили статистично значущу відмінність часу відновлення гемодинаміки в основній та контрольній групах ( $p < 0.05$ ).

У основній групі загальна доза інотропного препарату становила 40 [22:65] мкг/кг, а контрольній – 53 [42:72] мкг/кг (рис 3).

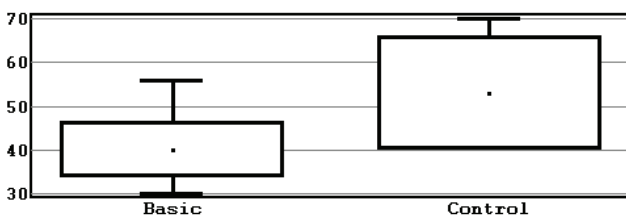


Рис. 3. Загальна доза препарату інотропного, мкг/кг. Довірчий інтервал загальної дози інотропного препарату (1-й етап).

Методи обробки даних також підтвердили статистично значущу відмінність загальної дози інотропного препарату в основній та контрольній групах. ( $p < 0.05$ ).

Таким чином, на підставі проведених досліджень можна відзначити, що поєднання левокарнітину та аргініну має стабілізуючий вплив на оперований міокард, а саме – має антигіпоксичний ефект. Крім того, застосування цієї комбінації дозволяє не лише зменшити терміни стабілізації пацієнтів, у яких виникли

гемодинамічні розлади після АКШ з ШК в 1.3 рази ( $p < 0.05$ ), а й зменшити медикаментозне навантаження інотропними препаратами в 1.33 рази ( $p < 0.05$ ).

#### Корекція гіпофосфатемії

Введення ФДФ проводилося (відповідно до інструкції виробника) у кількості 10 г у вигляді внутрішньовенної інфузії в період штучного кровообігу.

Верифікація підвищення рівня фосфатів фруктозо-1,6-дифосфатом проводилася за допомогою статистичної обробки цього показника в основній групі до та після введення ФДФ. До введення, рівень фосфатів у пацієнтів цієї групи становив  $1.18 \pm 0.21$  ммоль/л, а після введення ФДФ –  $1.74 \pm 0.28$  ммоль/л (Рис 4). На малюнку показано інтервальну оцінку показників фосфатемії до та після введення ФДФ в основній групі. При розрахунку Критерію Стьюдента – порівняння середніх двох незалежних вибірок – отримано відмінності на рівні значущості  $p < 0.05$ .

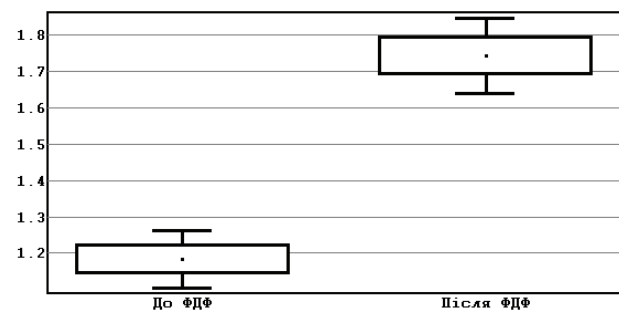


Рис. 4. Рівень фосфатів, ммоль/л. Довірчий інтервал рівня фосфатів до і після введення ФДФ в основній групі (2-й етап).

В контрольній групі, навпаки, спостерігалося статистично значуще зниження ( $p < 0.05$ ) фосфатів після проведення ШК. Так, на початку штучного кровообігу, рівень фосфатів склав  $1.28 \pm 0.22$  ммоль/л, а по завершенню ШК –  $1.08 \pm 0.18$  ммоль/л. (Рис 5). На малюнку показано інтервальну оцінку показників фосфатемії до та після ШК в контрольній групі.

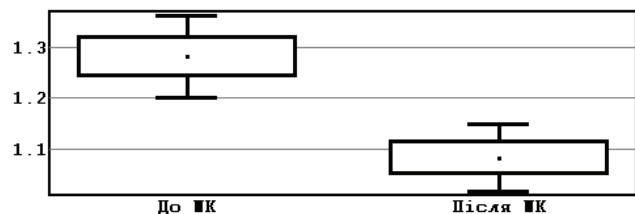


Рис. 5. Рівень фосфатів, ммоль/л. Довірчий інтервал рівня фосфатів до і після ШК в контрольній групі (2-й етап).

Для оцінки центральної гемодинаміки оцінювалися такі показники: середній артеріальний тиск (СрАТ), частота серцевих скорочень (ЧСС), ударний індекс (УІ), серцевий індекс (СІ), загальний перифе-

ричний судинний опір (ЗПСО). Для оцінки кисневого транспорту – венозна сатурація ( $SvO_2$ ), парціальний тиск у венозній крові ( $PvO_2$ ), доставка кисню ( $DO_2$ ), споживання кисню ( $VO_2$ ). Для оцінки частоти розвитку гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) розраховувалося співвідношення пацієнтів, у яких розвинулися порушення гемодинаміки після АКШ з ШК до загальної кількості пацієнтів у групі. Далі, розрахований показник порівнювався в основній та контрольній групі. Для оцінки темпу стабілізації використовували час відновлення гемодинаміки (год) та загальну дозу інотропного препарату (мкг/кг).

Для оцінки відмінностей показників за окремо взятим параметром у певний часовий проміжок (до, після операції) було проведено, як і на етапі вивчення метаболічної складової ГЛШН, порівняння «середніх» («медіан», для розподілу, відмінного від нормального) двох вибірок «Основна група» та «Контрольна група» (Критерій Стюдента, W-критерій Вилкоксона для розподілу, відмінний від нормального).

Розрахунок показав, що статистично значущих відмінностей не виявлено ( $p > 0.05$ ) у жодній вибірці, що свідчить про їх однорідність.

Частота виникнення ГЛШН після АКШ з ШК в основній та контрольній групах співвідносилася як 0.13/0.23. Тобто, гемодинамічні розлади після операції у разі призначення ФДФ виникали у 1.76 рази рідше ( $p < 0.05$ ), ніж у групі, де корекція гіпофосфатемії не проводилася.

У разі виникнення ГЛШН після АКШ з ШК, час відновлення в основній групі становив  $13.29 \pm 6.34$  години. У той час, як у контрольній групі –  $27.29 \pm 10.55$  години (Рис 6). На малюнку показано інтервальну оцінку показників часу відновлення гемодинаміки від закінчення операції до стабілізації. Таким чином, гемодинаміка відновлювалася вдвічі ( $p < 0.05$ ) швидше в основній групі.

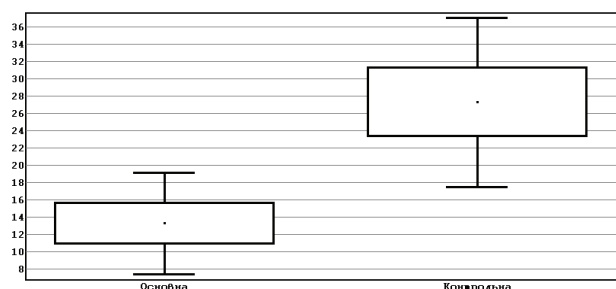


Рис. 6. Час відновлення, год. Довірчий інтервал часу відновлення гемодинаміки в обох групах (2-й етап).

У разі виникнення ГЛШН після АКШ з ШК, загальна доза спожитого інотропу в основній групі склала  $20.43 \pm 11.04$  мкг/кг добутаміну. У той час, як у контрольній групі –  $53.29 \pm 23.88$  мкг/кг (Рис. 7). На малюнку показано інтервальну оцінку показників

загальної дози інотропного препарату від закінчення операції до стабілізації. Таким чином, для відновлення гемодинаміки в основній групі знадобилося в 2.6 рази ( $p < 0.05$ ) менше добутаміну, ніж у контрольній групі.

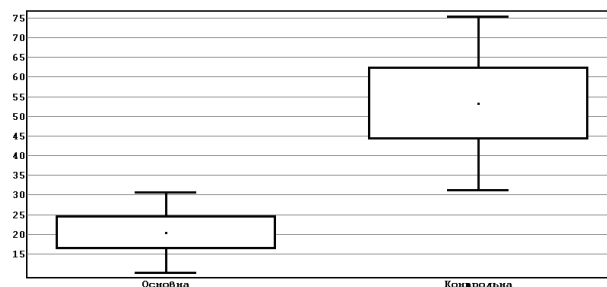


Рис. 7. Загальна доза препарату інотропного, мкг/кг. Довірчий інтервал дози інотропного препарату в обох групах (2-й етап).

Корекція гіпофосфатемії препаратом фруктозо-1.6-дифосфат призводить до зниження кількості післяопераційних гемодинамічних розладів. А у разі виникнення таких розладів, застосування ФДФ у період ШК призводить до скорочення термінів відновлення гемодинаміки та зниження загальної дози інотропного препарату. Ці переваги, з високою ймовірністю, отримані завдяки властивості самого препарату. Основний механізм дії ФДФ – відновлення рівня фосфатів у крові та стимуляція активності ферментів гліколізу (фосфофруктокінази, піруваткінази та лактаткінази) з підвищенням внутрішньоклітинного високоенергетичного фосфатного пулу. При цьому відбувається підвищення рівня АТФ у здорових та ішемізованих тканинах міокарда, а АТФ є універсальним джерелом енергії для всіх біохімічних процесів. Біологічна роль ФДФ полягає в тому, що він впливає на спорідненість гемоглобіну до кисню, зменшуючи його для полегшення віддачі кисню із оксигемоглобіну тканинам. Таким чином, у проблемі пошуку ефективної медикаментозної терапії для захисту клітин від ішемічних змін міокарда звертає на себе увагу застосування в лікувальних цілях ФДФ, що безпосередньо підвищує рівень АТФ [11].

### Фазаграфія

Динаміка функціонального стану серцево-судинної системи вивчалася за даними ЕхоКГ, ЕКГ-патернів, варіаційної пульсометрії та методу фазаграфії, що дозволяє досліджувати симетрію – асиметрію зубця Т електрокардіограми як маркера ішемічних змін міокарда. Виконували фазаграфію на серійному апараті Фазаграф® (Україна). Дослідження проводили у стані спокою за допомогою монітора артеріального тиску та електрокардіосигналів добового SDM 23, виробництва ТОВ «ІКС-Техно», реєструючи електрокардіограму у першому стандартному відведенні з подальшою комп'ютерною обробкою сигналу. Програмно-технічний комплекс Фазаграф® розроблений у Міжнародному науково-навчальному цен-

трі інформаційних технологій та систем НАН України та МОН України та випускається серійно[12].

У досліджуваних групах пацієнтів одержано наступні показники співвідношення LF/HF(Таб.1).

Таблиця 1.

**Показники LF/HF в основній та контрольній групах (3-й етап)**

Показник LF/HF	До операції	Після операції	Стабілізація
Основна група	1.14[0.52:1.72]	0.5[0.18:1.05]	0.69[0.43:1.2]
Контрольна група	0.62[0.31:1.7]	0.7[0.23:1.2]	-

У контрольній групі до операції показник LF/HF склав 0.62[0.31:1.7] і статистично не змінився після операції, 0.7[0.23:1.2],  $p > 0.05$  (Рис. 8).

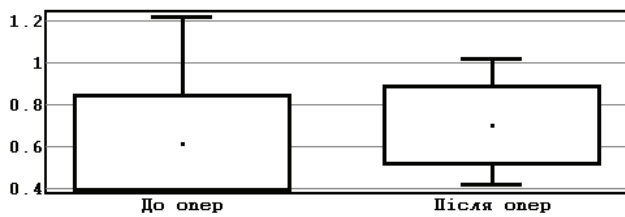


Рис. 8. Довірчий інтервал показника LF/HF до та після операції у контрольній групі.

Він характеризувався практично балансом тону з неясково вираженим переважанням парасимпатичної нервової системи (3-й етап).

В основній групі, (у групі, в якій спостерігалися гемодинамічні розлади після АКШ з ШК) показник LF/HF до операції склав 1.14 [0.52: 1.72], що статистично відмінно від такого в контрольній групі до операції,  $p < 0.05$  (Рис. 9).

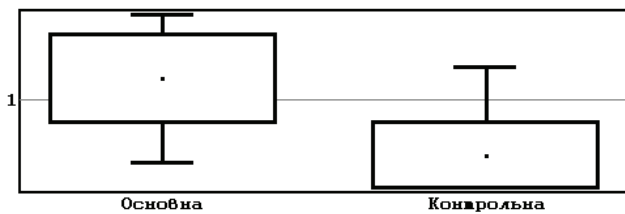


Рис. 9. Довірчий інтервал показника LF/HF до операції в основній та контрольній групах (3-й етап).

Тут можна назвати явне переважання ірритатції симпатичної нервової системи у основній групі. Показники довірчого інтервалу LF/HF до операції достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнялися від показників контрольної групи. З цього можна припустити, що підвищений показник LF/HF у доопераційному пе-

ріоді може опосередковано свідчити про потенційний ризик розвитку ГЛШН після АКШ з ШК.

У другому часовому інтервалі (по завершенні операції) показник LF/HF у пацієнтів основної групи знижувався до 0.5[0.18:1.05]. Це може спричинити думку, що у цей період ауторегуляція знижує вплив симпатичної нервової системи. Проте, найімовірніший сценарій розвитку подій – це пригнічення симпатичної нервової системи за рахунок надходження великої кількості симпатичних впливів ззовні. А саме, в основній групі після операції 100% пацієнтів отримували адреноміметичну підтримку. А адреноміметики в цілому і добутамін, зокрема, мають виражений «симпатичний» ефект.

У період стабілізації, коли використання адреноміметичної підтримки в основній групі закінчено, показник LF/HF досягає 0.69 [0.43:1.2] і наближається до такого в контрольній групі після операції, ( $p > 0.05$ ). Таким чином, фаза гемодинамічної нестабільності у пацієнтів основної групи закінчилася у той момент, коли показники LF/HF в обох групах зрівнялися (Рис. 10).

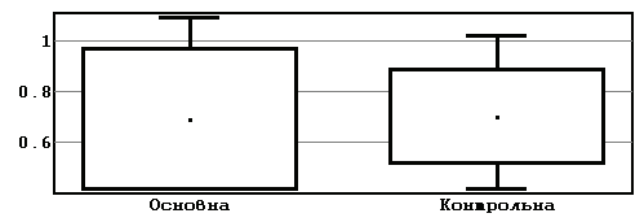


Рис. 10. Довірчий інтервал показника LF/HF у період стабілізації в основній групі та після операції у контрольній групі (3-й етап).

У досліджуваних групах пацієнтів отримано такі показники фазаграфії (Таб.2).

У контрольній групі до операції показник  $\beta_T$  становив 0.96 [0.78:1.13] і статистично не змінився після операції, 0.95[0.74:1.12],  $p > 0.05$  (Рис. 11).

Таблиця 2

**Показники  $\beta_T$  в основній та контрольній групах (3-й етап)**

Показник $\beta_T$	До операції	Після операції	Стабілізація
Основна група	0.98+-0.29	0.94 [0.72:1.31]	0.63[0.44:0.92]
Контрольна група	0.96 [0.78:1.13]	0.95[0.74:1.12]	-

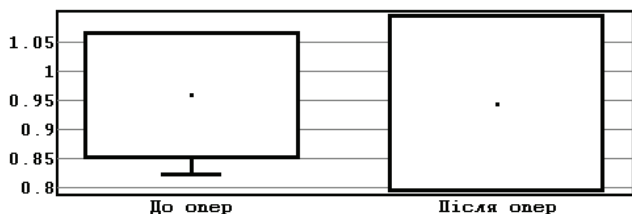


Рис 11. Довірчий інтервал показника  $\beta_T$  контрольної групи пацієнтів у двох часових періодах: до та після операції (3-й етап).

Такі значення показника відповідають «пороговому значенню» показника здоров'я міокарда. Таким чином, у контрольній групі стан кардіоміоцитів відповідав хронічній ішемічній хворобі серця та суттєво не змінився у ранньому післяопераційному періоді. Однак, виникло питання, чи не зміниться показник  $T$  через кілька днів після операції. Було підраховано, що гемодинамічні розлади пацієнтів основної групи закінчувалися через 25 [17:38] годин після операції. З бази даних периопераційного обстеження пацієнтів контрольної групи було відібрано показники  $\beta_T$ , зафіксовані через 24 та 48 годин після операції. Після статистичної обробки з'ясувалося, що показник знизився до 0.81 [0.63:1.03], але, як і раніше, залишався в «пороговій зоні» і не відрізнявся ( $p > 0.05$ ) від показника  $\beta_T$  пацієнтів контрольної групи, зареєстрованого після закінчення операції.

В основній групі показник  $\beta_T$  до операції становив  $0.98 \pm 0.29$ , що, як і в контрольній групі, відповідає «пороговому» значенню показника здоров'я міокарда. Тобто стан серцевого м'яза у пацієнтів обох груп до операції знаходився в ідентичній кондиції. У ранньому післяопераційному періоді  $\beta_T$  суттєво не змінився і в основній групі становив 0.94 [0.72:1.31]. Така сама тенденція простежувалася й у пацієнтів контрольної групи. З тією відмінністю, що цей період в основній групі відповідає маніфесту ГЛШН та початку адреноміметичної підтримки. Надалі, через кілька годин від призначення інотропів та фіксації показників фазаграфії, пацієнти починали отримувати метаболічну терапію поєднанням левокарнітину та аргініну, при цьому міметична підтримка не припинялася до моменту стабілізації гемодинаміки. На момент виходу пацієнтів основної групи з ГЛШН, показник  $\beta_T$  становив 0.63 [0.44:0.92], що вже відповідало здоровому міокарду (Рис. 12).

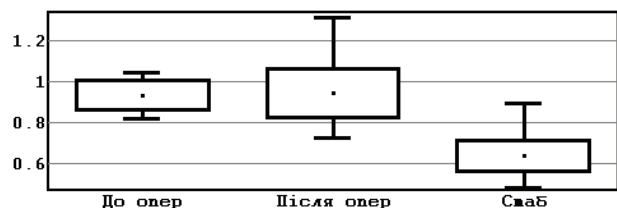


Рис 12. Довірчий інтервал показника  $\beta_T$  основної групи пацієнтів у трьох часових періодах: до операції, після операції, у період стабілізації гемодинаміки (3-й етап).

У загальній практиці зміни показників варіаційної пульсометрії вказують на вираженість вегетативної реакції на операційний стрес. Проте, на етапах даного дослідження зафіксовано стабільність значень показника LF/HF, що свідчить про адекватність периопераційної анестезії та аналгезії. Показник LF/HF у доопераційному періоді основної групи відрізнявся від показника контрольної групи, що свідчить про ризик розвитку ГЛШН після операції. Після стабілізації гемодинаміки показник LF/HF досягав референтних значень.

За допомогою фазаграфії встановлено, що в основній та контрольній групах до операції стан кардіоміоцитів відповідав хронічній ішемічній хворобі серця та суттєво не змінювався у ранньому післяопераційному періоді. Однак, після корекції ГЛШН із застосуванням добутаміну та метаболічної терапії поєднанням левокарнітину та аргініну у пацієнтів основної групи, показник  $\beta_T$  змістився в зону, яка відповідає «здоров'ю» міокарда. Необхідно зазначити, що метод фазаграфії має обмеження у використанні: 10-15% вимірів можуть виявитися неінформативними у зв'язку з негативним зубцем  $T$ .

## ВИСНОВКИ

1. Враховуючи статистично значуще підвищення показника венозної сатурації у пацієнтів основної групи в період стабілізації гемодинаміки, поєднання левокарнітину та аргініну має виражений антигіпоксичний ефект щодо міокарда, що переніс операцію в умовах ШК. Введення цього поєднання у схему лікування ГЛШН у пацієнтів, які перенесли АКШ з ШК, дозволяє скоротити час відновлення гемодинаміки в 1.3 рази ( $p < 0.05$ ) та знизити загальну дозу інотропного препарату (добутаміну) у 1.33 рази ( $p < 0.05$ ).

2. Застосування препарату Фруктозо-1,6-дифосфату в комплексному лікуванні кардіохірургічних хворих, які перенесли аорто-коронарне шунтування із застосуванням штучного кровообігу, достовірно коригує гіпофосфатемію (підвищує рівень фосфатів); дозволяє знизити частоту розвитку ГЛШН після АКШ з ШК у 1.76 рази ( $p < 0.05$ ), у групі пацієнтів у яких до операції було виявлено гіпофосфатемію.

3. У разі розвитку ГЛШН після операції АКШ з ШК у пацієнтів з доопераційною гіпофосфатемією, призначення Фруктозо-1,6-дифосфату призводить до скорочення термінів відновлення гемодинаміки вдвічі ( $p < 0.05$ ) та зниження загальної дози інотропного препарату (добутаміну) в 2.6 рази ( $p < 0.05$ ), необхідного для досягнення стабілізації.

4. Показник LF/HF достовірно відображає співвідношення симпатичної та парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи. Підвищення відно-

шення LF/HF до операції свідчить про ризик розвитку ГЛШН після ШК. Зниження показника LF/HF у післяопераційному періоді на фоні закінчення гемодинамічних розладів свідчить про стабілізацію стану пацієнтів, які перенесли АКШ з ШК. Показник  $\beta_T$  методу фазографії має зв'язок з клінічними даними стану міокарда і може бути використаний для визначення показника здоров'я міокарда у пацієнтів з ІХС.

5. Для профілактики розвитку ГЛШН у пацієнтів з ІХС потрібен диференційований підхід: періопераційна діагностика гіпофосфатемії та корекція її в операційному та післяопераційному періодах. У разі розвитку ГЛШН після операції АКШ з ШК у пацієнтів з ІХС для стабілізації гемодинаміки ефективно застосовування інотропної підтримки добутаміном та метаболічна підтримка поєднанням левокарнітину та аргініну. Як моніторинг стану міокарда в періопераційному періоді доцільно використовувати показник LF/HF варіаційної пульсометрії та показник  $\beta_T$  методу фазографії.

### КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC medicine*. 2013. 11. P. 117.
2. Khera A.V., Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nature reviews. Genetics*. 2017. 18(6). P. 331-344.
3. Hausenloy D.J., Candilio L., Evans R., Ariti C., Jenkins D.P., Kolvekar S., Knight R., Kunst G., Laing C., Nicholas J., Pepper J., Robertson S., Xenou M., Clayton T., Yellon D.M., ERICCA Trial Investigators. Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *The New England journal of medicine*. 2015. 373(15). P. 1408-1417.
4. Elbadawi A., Hamed M., Elgendy I.Y., Omer M.A., Ogunbayo G.O., Megaly M., Denktas A., Ghanta R., Jimenez E., Brilakis E., Jneid H. Outcomes of Reoperative Coronary Artery Bypass Graft Surgery in the United States. *Journal of the American Heart Association*. 2020. 9(15). e016282.
5. Senst B., Kumar A., Diaz R.R. Cardiac surgery. 2020 Sep 18. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 30422530
6. Montrieff T., Koefman A., Long B. Coronary artery bypass graft surgery complications: A review for emergency clinicians. *The American journal of emergency medicine*. 2018. 36(12). P. 2289-2297.
7. Lemma M., Atanasiou T., Contino M. Minimally invasive cardiac surgery-coronary artery bypass graft. *Multimedia manual of cardiothoracic surgery: MMCTS*. 2013. mmt007.
8. Falkenham A., Saraswat M.K., Wong C., REACH Investigators. Recovery free of heart failure after acute coronary syndrome and coronary revascularization. *ESC heart failure*. 2018. 5(1). P. 107-114.
9. Thanh B.D., Son N.H., Pho D.C., Bac N.D., Ng, V. T., Dung Q.A., Anh D.D., Linh D.D., Viet H., Anh B., Tan H.T., Hung P.N. The Role of Serial NT-ProBNP Level in Prognosis and Follow-Up Treatment of Acute Heart Failure after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Maced. J. Med. Sci*. 2019. 7(24). P. 4411-4415.
10. Nardi P., Pellegrino A., Scafuri A. Long-term outcome of coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction. *The Annals of thoracic surgery*. 2009. 87(5). P. 1401-1407.
11. Tellone E., Barreca D., Russo A. New role for an old molecule: The 2,3-diphosphoglycerate case. *Biochimica et biophysica acta. General subjects*. 2019. 1863(10). P. 1602-1607.
12. Файнзильберг Л.С. Основы фазографії. Київ: Освіта України. 2017. 264 с.

### REFERENCES

1. Frostegård, J. (2013). Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC medicine*, 11, 117. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-117>
2. Khera, A. V., & Kathiresan, S. (2017). Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nature reviews. Genetics*, 18(6), 331-344. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.160>
3. Hausenloy, D. J., Candilio, L., Evans, R., Ariti, C., Jenkins, D. P., Kolvekar, S., Knight, R., Kunst, G., Laing, C., Nicholas, J., Pepper, J., Robertson, S., Xenou, M., Clayton, T., Yellon, D. M., & ERICCA Trial Investigators (2015). Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *The New England journal of medicine*, 373(15), 1408-1417. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413534>
4. Elbadawi, A., Hamed, M., Elgendy, I. Y., Omer, M. A., Ogunbayo, G. O., Megaly, M., Denktas, A., Ghanta, R., Jimenez, E., Brilakis, E., & Jneid, H. (2020). Outcomes of Reoperative Coronary Artery Bypass Graft



- Surgery in the United States. *Journal of the American Heart Association*, 9(15), e016282. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016282>
5. Senst, B., Kumar, A., Diaz, R.R.. (2020). Cardiac surgery. Sep 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan—. PMID: 30422530 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532935/>
  6. Montrief, T., Koyfman, A., & Long, B. (2018). Coronary artery bypass graft surgery complications: A review for emergency clinicians. *The American journal of emergency medicine*, 36(12), 2289-2297. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.09.014>
  7. Lemma, M., Atanasiou, T., & Contino, M. (2013). Minimally invasive cardiac surgery-coronary artery bypass graft. *Multimedia manual of cardiothoracic surgery: MMCTS*, mmt007. <https://doi.org/10.1093/mmcts/mmt007>
  8. Falkenham, A., Saraswat, M. K., Wong, C. & REACH Investigators (2018). Recovery free of heart failure after acute coronary syndrome and coronary revascularization. *ESC heart failure*, 5(1), 107-114. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12197>
  9. Thanh, B. D., Son, N. H., Pho, D. C., Bac, N. D., Nga, V. T., Dung, Q. A., Anh, D. D., Linh, D. D., Viet, H., Anh, B., Tan, H. T., & Hung, P. N. (2019). The Role of Serial NT-ProBNP Level in Prognosis and Follow-Up Treatment of Acute Heart Failure after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 7(24), 4411-4415. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.872>
  10. Nardi, P., Pellegrino, A., Scafuri, A. (2009). Long-term outcome of coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction. *The Annals of thoracic surgery*, 87(5), 1401-1407. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.02.062>
  11. Tellone, E., Barreca, D., Russo, A., Galtieri, A., & Ficarra, S. (2019). New role for an old molecule: The 2,3-diphosphoglycerate case. *Biochimica et biophysica acta. General subjects*, 1863(10), 1602-1607. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.07.002>
  12. Fainzilberg, L.S. (2017). *Osnovy fazagrafii [Basics of phasagraphy]*. Kiev: Osvita Ukrainy. 264. ISBN 978-966-00-1742-9 <https://solvaig.com/soft/manuals/Osnovi.pdf>

## Summary

### DIFFERENTIATED APPROACH TO PREVENTION AND TREATMENT OF ACUTE LEFT VENTRICULAR FAILURE IN PATIENTS WHO UNDERWENT CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS

V. I. Cherniy, Y. V. Kurylenko

State Institution of Science «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

**Introduction.** Coronary heart disease (CHD) is the accumulation of atherosclerotic plaques in the blood vessels that supply the heart with oxygen and nutrients. Coronary artery bypass grafting (CABG) is a strategy for myocardial revascularization that is indicated for patients with three or more coronary artery damage, high SYNTAX, diabetes, and left ventricular systolic dysfunction. Despite the tremendous development of equipment, surgical and anesthesia techniques, in the perioperative period, there are still complications. The most formidable complication after such an operation of CABG with cardiopulmonary bypass (CPB) is the development of acute left ventricular failure (ALVF).

**The aim.** To study the effectiveness of the principles of a differentiated approach to the prevention and correction of ALVF in patients who underwent surgery – CABG with CPB.

**Materials and methods.** 500 cardiac surgery patients with coronary heart disease were operated on at SIS «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» SAD. In all the cases, coronary artery bypass grafting was performed using cardiopulmonary bypass. In order to verify the principles of a differentiated approach to the correction and prevention of ALVF, the study was divided into three stages. At the first stage, the problem of the metabolic component of ALVF correction was studied (60 patients). On the second – the problem of diagnosis and correction of hypophosphatemia (60 patients with preoperative hypophosphatemia). On the third – diagnostic properties of the innovative method «Phasagraphy» (80 patients).

**Results.** The introduction of a combination of levocarnitine and arginine, fructose-1,6-diphosphate – in case of hypophosphatemia, in the treatment of ALVF can reduce the recovery time of hemodynamics and reduce the total dose of inotropic drug (dobutamine) needed to achieve stabilization. The LF/HF indicator reliably reflects the ratio of sympathetic and parasympathetic parts of the autonomic nervous system, responds to disturbances and restoration of hemodynamics. The  $\beta_T$  index of the phasagraphy method is related to clinical data on myocardial status.

**Conclusions.** To prevent the development of ALVF in patients with coronary heart disease requires a differentiated approach: perioperative diagnosis of hypophosphatemia and its correction. In the case of ALVF after CABG surgery in patients with coronary heart disease to stabilize hemodynamics, the use of inotropic support with dobutamine and metabolic support with a combination of levocarnitine and arginine. As monitoring of myocardial condition it is advisable to use LF/HF indicator of variation pulsometry and  $\beta_T$  method of phasagraphy.

**Key words:** CABG, differentiated approach, phasagraphy, fructose-1,6-diphosphate, levocarnitine, arginine.