

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2224-0586 (print), ISSN 2307-1230 (online)



МЕДИЦИНА[®]

НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Том 18, № 2, 2022

АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ТОКСИКОКАРДІОЛОГІЇ

ОТРУЄННЯ ЧАДНИМ ГАЗОМ.
ПРИЧИНИ, ДІАГНОСТИКА, КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ
ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ

ОСОБЛИВОСТІ АБДОМІНАЛЬНОЇ ТРАВМИ
У ПОСТРАЖДАЛИХ З НАДМІРНОЮ ВАГОЮ

COVID-19 І СЕПСИС:
КЛІНІЧНІ ПАРАЛЕЛІ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ
ТА НАПРЯМКИ ЛІКУВАННЯ

ПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ COVID-19:
У ЦЕНТРІ УВАГИ ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ


Publishing house
www.mif-ua.com

**ТЕМА НОМЕРА:
НЕВІДКЛАДНІ
СТАНИ:
ДЕЯКІ АСПЕКТИ**

2

Від мрії до надії

**Перша в Україні клініка сучасної діагностики
та лікування нейроімунологічних захворювань**

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Міастеній
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Аутистичного спектра у дітей

☎ +38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33



www.vivereclinic.com



м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



**Державна установа «Інститут загальної та невідкладної
хірургії Національної академії медичних наук України»**

За підтримки:

Харківської медичної академії післядипломної освіти

**Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної допомоги
Всеукраїнської громадської організації «Всеукраїнська Асоціація працівників
невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф»**



МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ EMERGENCY MEDICINE

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у серпні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 18, № 2, 2022

Включений в наукометричні та спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, BASE, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, EBSCO, OUCI



mif-ua.com



journals.urau.ua

Medicina neotložnyh sostoânij

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 18, № 2, 2022

ISSN 2224-0586 (print),
ISSN 2307-1230 (online)

Передплатний індекс 94563



Співзасновники:

ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії
НАМН України», Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати

info@mif-ua.com
тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_ilijna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань Украї-
ни, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних
робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата
наук. Наказ МОН України від 17.03.2020 р. № 409. Категорія Б

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Інтер-
нет вченою радою ДУ «ІЗНХ НАМН України», протокол № 1
від 14.01.2022

Українською та англійською мовами

Свідчення про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 17278-6048ПР. Видано Держав-
ною реєстраційною службою України 27.10.2010 р.

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 11,04
Тираж 12 000 прим. Зам. 2022-mns-121

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74

Тел.: +38 (057) 715-33-41.

E-mail: medredactor@i.ua

nikonov.vad@gmail.com

alexeskov1963@gmail.com

(Тема: До редакції журналу «МНС»)

www.mif-ua.com

http://emergency.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідчення суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Ніконов В.В.

Науковий редактор

Бойко В.В. (Харків, Україна)

Редакційна колегія

Авдосьєв Ю.В. (Харків, Україна)

Більченко О.В. (Харків, Україна)

Воротинцев С.І. (Запоріжжя, Україна)

Георгіянц М.А. (Харків, Україна)

Голдовський Б.С. (Запоріжжя, Україна)

Долженко М.М. (Київ, Україна)

Зозуля І.С. (Київ, Україна)

Іванов Д.Д. (Київ, Україна)

Іванова Ю.В. (Харків, Україна)

Клигуненко О.М. (Дніпро, Україна)

Климовицький В.Г. (Лиман, Україна)

Кобеляцький Ю.Ю. (Дніпро, Україна)

Курділь Н.В. (Київ, Україна)

Курсов С.В. (Харків, Україна)

Лакно І.В. (Харків, Україна)

Лоскутов О.А. (Київ, Україна)

Михайлуков Р.М. (Харків, Україна)

Новицька-Усенко Л.В. (Дніпро, Україна)

Павлов О.О. (Харків, Україна)

Пархоменко К. Ю. (Харків, Україна)

Підгірний Я.М. (Львів, Україна)

Постернак Г.І. (Рубіжне, Україна)

Ринденко В.Г. (Харків, Україна)

Сушков С.В. (Харків, Україна)

Тарабан І.А. (Харків, Україна)

Федак Б.С. (Харків, Україна)

Феськов О.Е. (Харків, Україна)

Целуйко В.Й. (Харків, Україна)

Шейман Б.С. (Київ, Україна)

Черній В.І. (Лиман, Україна)

Вашадзе Шорена (Батумі, Грузія)

Macas Andrius (Каунас, Литва)

Stefan De Hert (Гент, Бельгія)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України», 2022

© Заславський О.Ю., 2022

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 5

Ювілей

Вітаємо з ювілеєм
Валерія Володимировича Бойко! 6

Науковий огляд

Бондар М.В., Пилипенко М.М., Овсієнко Т.В.,
Лоскутов О.А. (Київ, Україна)
Патогенетична терапія COVID-19:
у центрі уваги глюкокортикоїди 7Бондар М.В., Пилипенко М.М.,
Лоскутов О.А. (Київ, Україна)
Ендотелій — головна мішень
коронавірусної інфекції 14Кучинська І.А., Богомаз В.М., Галушко О.А.,
Сидорова А.О., Андрюхов А.Г., Романюк В.П.,
Антонюк Л.І. (Київ, Україна)
COVID-19 і сепсис:
клінічні паралелі особливостей перебігу
та напрямки лікування 21Марков Ю.І. (Київ, Україна)
Актуальні аспекти токсикокардіології 26Недашківський С.М., Дзюба Д.О., Калиш М.М.,
Богомол А.Г. (Київ, Україна)
Отруєння чадним газом.
Причини, діагностика, клінічні прояви
та принципи лікування 30

Лекція

Пилипенко М.М., Бондар М.В.,
Хоменко О.Ю. (Київ, Україна)
Періопераційний менеджмент відповідно
до принципів програми швидкого
післяопераційного відновлення (ERAS)
у профілактиці гострої кишкової непрохідності
(клінічна лекція) 35

Оригінальні дослідження

Черній В.І., Куриленко Я.В. (Київ, Україна)
Дослідження ефективності препарату
фруктозо-1,6-дифосфату у комплексному
лікуванні кардіохірургічних хворих,
які перенесли аортокоронарне шунтування
із застосуванням штучного кровообігу 40

Contents

Editor's Page

Appeal of editor-in-chief 5

Jubilee

Let's celebrate the anniversary
Valery Volodymyrovich Boyko! 6

Scientific Review

M.V. Bondar, M.M. Pilipenko, T.V. Ovsienko,
O.A. Loskutov (Kyiv, Ukraine)
Pathogenetic therapy of COVID-19:
focus on glucocorticoids 7M.V. Bondar, M.M. Pilipenko,
O.A. Loskutov (Kyiv, Ukraine)
The endothelium is the main target
of coronavirus infection 14I.A. Kuchynska, V.M. Bogomaz, O.A. Halushko,
A.O. Sydorova, A.H. Andriukhov, V.P. Romanyuk,
L.I. Antoniuk (Kyiv, Ukraine)
COVID -19 and sepsis:
clinical parallels of clinical course
and treatment options 21Yu.I. Markov (Kyiv, Ukraine)
Relevant aspects of toxicocardiology 26S.M. Nedashkovskiy, D.O. Dzuba, M.M. Kalysh,
A.H. Bohomol (Kyiv, Ukraine)
Carbon monoxide poisoning.
Causes, diagnosis, clinical manifestations
and principles of treatment 30

Lecture

M.M. Pylypenko, M.V. Bondar,
O.Yu. Khomenko (Kyiv, Ukraine)
Perioperative management according
to the principles of the program
of rapid postoperative recovery (ERAS)
in the prevention of acute bowel obstruction
(a clinical lecture) 35

Original Researches

V.I. Cherniy, Ya.V. Kurilenko (Kyiv, Ukraine)
Study of the effectiveness
of fructose-1,6-diphosphate in the complex
treatment of cardiac surgery patients
who underwent coronary artery bypass grafting
with cardiopulmonary bypass 40

<i>Рушай А.К., Скіба В.В., Лісайчук Ю.С., Воєнний І.В. (Київ, Україна)</i> Анестезіологічне забезпечення декомпресії серединного нерва у хворих з карпальним тунельним синдромом 46	<i>A.K. Rushay, V.V. Skiba, Yu.S. Lysaychuk, I.V. Voyennyi (Kyiv, Ukraine)</i> Anesthetic management of median nerve decompression in patients with carpal tunnel syndrome 46
<i>Гогія М., Водка М. (Харків, Україна)</i> Особливості абдомінальної травми у постраждалих з надмірною вагою 51	<i>M. Gogiya, M. Vodka (Kharkiv, Ukraine)</i> Features of abdominal trauma in overweight victims 51
<i>Shorena Vashadze, Mariam Kekenadze, Sophio Brunjadze (Batumi, Tbilisi, Georgia)</i> Серотонін і епілепсія 56	<i>Shorena Vashadze, Mariam Kekenadze, Sophio Brunjadze (Batumi, Tbilisi, Georgia)</i> Serotonin and epilepsy 56
<i>Овсієнко Т.В. (Київ, Україна)</i> Використання дексметомідину в програмі мультимодальної малоопіоїдної анестезії при проведенні лапароскопічних операційних втручань на нирках 59	<i>T.V. Ovsienko (Kyiv, Ukraine)</i> The use of dexmedetomidine for the multimodal low-opioid anesthesia during laparoscopic renal surgery 59
<i>Мітюров Д.С., Лоскутов О.А., Жежер А.А. (Київ, Львів, Україна)</i> Стан системного транспорту кисню залежно від показників гематокриту та гемоглобіну в умовах крововтрати в породіль 67	<i>D.S. Mityuryev, O.A. Loskutov, A.A. Zezer (Kyiv, Lviv, Ukraine)</i> The state of systemic oxygen transport depending on the hematocrit and hemoglobin values in an intrapartum hemorrhage 67
<i>Савчук Т.В., Дзюба Д.О., Ключко І.В., Лоскутов О.А. (Київ, Україна)</i> Аналіз особливостей анестезіологічного забезпечення при операціях пластики передньої хрестоподібної зв'язки колінного суглоба на основі практики регіональної клінічної лікарні 74	<i>T.V. Savchuk, D.O. Dziuba, I.V. Kliuzko, O.A. Loskutov (Kyiv, Ukraine)</i> Analysis of the features of anesthetic management during anterior cruciate ligament reconstruction based on the practice of the regional clinical hospital 74
<i>Маруняк С.Р. (Київ, Україна)</i> Порівняльна характеристика ранніх ускладнень після аортокоронарного шунтування залежно від схеми анестезіологічного забезпечення 81	<i>S.R. Maruniak (Kyiv, Ukraine)</i> Comparative characteristics of early complications after coronary artery bypass grafting depending on the scheme of anesthesia 81

Лікарю, що практикує

<i>Шостак М.А., Крижевський В.В., Доморацький О.Е., Гладких В.Ю., Якубець О.А. (Київ, Україна)</i> Перспектива застосування сучасних анальгетиків центральної дії для лікування гострого післяопераційного болю в пацієнтів травматологічного профілю 88

Випадок із практики

<i>Масуді А.В., Дзюба Д.О., Чхайдзе О.Т., Лоскутов О.А. (Київ, Україна)</i> Клінічний випадок анестезіологічного забезпечення пацієнтів при реконструктивних операціях з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок з низькою фракцією викиду лівого шлуночка 91

Practicing Physician

<i>M.A. Shostak, V.V. Kryzhevskiy, O.E. Domoratskiy, V.Yu. Hladkykh, O.A. Yakubets (Kyiv, Ukraine)</i> Perspectives of using modern systemic analgesics for the relief of acute postoperative pain in patients with traumatology profile 88
--

Case Study

<i>A.V. Masudi, D.O. Dziuba, O.T. Chkhaidze, O.A. Loskutov (Kyiv, Ukraine)</i> A clinical case of anaesthetic management during reconstructive operations for obliterating atherosclerosis of the lower extremities with a low left ventricular ejection fraction 91
--

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1465>

Шановні колеги!

Незважаючи ні на що, ми продовжуємо працювати, і ви тримаєте в руках другий номер нашого з вами журналу.

І цього року ми продовжуємо нашу традицію, і у цьому номері здебільшого публікуються дуже цікаві та актуальні роботи співробітників кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, яку очолює проф. Олег Анатолійович Лоскутов.

На наш погляд, журнал вийшов цікавим і різноплановим, і, як зазвичай, він присвячений різним проблемам інтенсивної терапії та невідкладних станів. Це і лекції, і оригінальні дослідження, і клінічні ситуації.

Чекаємо на ваші відгуки.

Річард Бах, із книги «Кишеньковий довідник Месії»:

Якщо любиш когось безумовно,
Тобі не важливо, хто він такий
І чим займається.
Безумовне кохання зовні
Виглядає так само,
Як і БАЙДУЖІСТЬ.

Ваш головний редактор, проф. В.В. Ніконов ■

Вітаємо з ювілеєм!

16 лютого відсвяткував ювілей Валерій Володимирович Бойко — академік Національної академії медичних наук України за спеціальністю «загальна та невідкладна хірургія», член-кореспондент Національної академії медичних наук України за спеціальністю «хірургія», доктор медичних наук, професор, лауреат Державної премії України, заслужений діяч науки і техніки України, директор ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України», завідувач кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету.



Вельмишановний Валерію Володимировичу!

Видавничий дім «Заславський» та редакційна рада журналу «Медицина невідкладних станів» від усієї душі та від щирого серця вітають Вас із днем народження та ювілеєм. Бажаємо, щоб до Вашого будинку прийшов янгол і сказав: «Я до Вас назавжди, я приніс Вам здоров'я, удачу, благополуччя, посмішки та сонечко!»

*60 — це вік звершень!
60 — це все ж таки мало!*

Хай Вам завжди щастить! ■

Бондар М.В.¹, Пилипенко М.М.¹, Овсієнко Т.В.^{1,2}, Лоскутов О.А.¹.

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

² ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова» НАМН України, м. Київ, Україна

Патогенетична терапія COVID-19: у центрі уваги глюкокортикоїди

Резюме. Проблема запобігання надмірній продукції прозапальних цитокінів у разі COVID-19 залишається далеко не вирішеною. Використання стероїдів у лікуванні коронавірусної пневмонії є контрверсійним (суперечливим). На сьогодні недостатньо даних літератури для рутинного застосування стероїдів у програмах інтенсивної терапії COVID-19, і це питання залишається предметом безперервного дослідження і нескінченних дебатів. У даному огляді наукової літератури приділена увага одному із напрямків патогенетичної терапії COVID-19 — запобігання і усуненню гіперпродукції прозапальних цитокінів за допомогою застосування глюкокортикоїдних препаратів. У статті наведені сучасні міжнародні рекомендації із застосування глюкокортикоїдних препаратів у випадках тяжкого перебігу COVID-19, розглядаються патогенетичні механізми їх дії та побічні ефекти.

Ключові слова: COVID-19; системна запальна реакція; прозапальні цитокіни; гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система; глюкокортикоїди; огляд

У разі COVID-19 у результаті надмірного системного запалення гострий респіраторний дистрес-синдром зумовлює розвиток тяжкої гіпоксії, набряку легень, що може швидко призвести до розвитку синдрому поліорганної недостатності і смерті [1]. Запобігання і усунення гіперпродукції прозапальних цитокінів вважається основою патогенетичного лікування хворих з тяжким перебігом COVID-19. Незважаючи на використання етіотропної противірусної терапії (ремдесивіру 200/100 мг в/в) і патогенетичної протизапальної антицитокінової терапії (антагоніста ІЛ-6 тоцилізумабу 400 мг в/в, антагоніста ІЛ-1-бета анакінри, улінастатину 600 тис. — 1 млн ОД), потужної антикоагулянтної і тромболітичної терапії, летальність хворих на коронавірусну інфекцію у відділеннях інтенсивної терапії (ІТ), за світовими даними, досягає 60 %.

Слід особливо зауважити, що проблема запобігання надмірній продукції прозапальних цитокінів у разі COVID-19 залишається далеко не вирішеною. Використання стероїдів у лікуванні коронавірусної пневмонії є контрверсійним (суперечливим) [2]. На сьогодні недостатньо даних літератури для рутинного застосування стероїдів. Доцільність використання глюкокор-

тикоїдів (ГК) в програмах ІТ COVID-19 залишається предметом безперервного дослідження і нескінченних дебатів [1–3].

Ключовим фактором, який регулює продукцію прозапальних цитокінів, вважається ядерний фактор транскрипції (NF-κB), який експресується в активованих В-клітинах (плазмодитах) і стимулює продукцію прозапальних цитокінів ФНП-альфа, ІЛ-1-бета, ІЛ-6, що призводить до поширення запалення на інші клітини.

ГК є ліпофільними молекулами, тому дифундують через клітинну мембрану і зв'язуються в цитозолі з глюкокортикоїдними рецепторами (ГКР), які у великій кількості експресуються в цитоплазмі більшості клітин [4]. Після модифікації рецепторів ГК дифундують в ядро, де пригнічують ген ядерного фактора транскрипції, який регулює генетично детерміновану продукцію прозапальних цитокінів. ГК прямо пригнічують NF-κB через формування інгібітора NF-κB — глюкокортикоїдіндукованого лейцин-протеїну [5]. Крім впливу на генетичному рівні, ГК зумовлюють низку інших біологічних ефектів: вони блокують сигнали від рецепторів Т-лімфоцитів, блокують дегрануляцію нейтрофілів

гранулоцитів, запальну активацію макрофагів, деградацію тучних клітин, впливають на іонні канали епітеліальних клітин бронхів [6].

Ефективне пригнічення надмірної продукції прозапальних цитокінів вважається ефективним шляхом для запобігання смертельно небезпечному ушкодженню легень пацієнтів з COVID-19 і рятуння їхнього життя [2].

Глюкокортикоїди — це стресові гормони, які синтезуються в корі наднирників під контролем гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи (ГГННС). За нормальних умов ГК звільняються із наднирників під дією циркадних циклів. Стресові стимули, особливо прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-6, ФНП-альфа, ІЛ-1-бета, активують ГГННС і стимулюють продукцію ГК наднирниками. Циркуючі в крові ГК мають сильну імуномодулюючу дію [7]. Кортикоїдзв'язуючий глобулін (КЗГ) зв'язує приблизно 90 % кортизолу, який синтезується в наднирниках, і зберігає його в неактивній формі. Еластаза нейтрофільних гранулоцитів розщеплює КЗГ, звільняючи кортизол у місцях запалення для прояву його біологічної протизапальної дії. Крім цього, внутрішньоклітинні ферментні системи 11-бета-гідроксистероїддегідрогенази 1-го і 2-го типів у тканинах регулюють перетворення активного кортизолу в неактивний кортизон і навпаки. Сигнали запалення можуть регулювати експресію вищевказаних гормонів, регулюючи місцеву активність ГК [8].

Терапія ГК призначається тільки тяжким хворим з ознаками порушення функціонування імунної системи. Дексаметазон, преднізолон, метилпреднізолон — це синтетичні речовини, які мають біологічні ефекти ендогенних ГК, таких як кортизол і гідрокортизон. Різні ГК-препарати відрізняються один від одного силою взаємодії з ГК-рецепторами, періодом напівжиття, тривалістю дії, частотою введення. ГК мають множинні (плейотропні) ефекти, включаючи регуляцію росту клітин, метаболізму, розмноження, дозрівання, запалення, апетиту та імунної системи. Вони традиційно використовуються для лікування автоімунних захворювань, бронхіальної астми, запальних та алергічних процесів.

При будь-якому запальному процесі в організмі стимулюється ГГННС з активацією синтезу АКГГ і кортизолу (прямо пропорційно силі запального процесу), з перебудовою метаболізму, направленою на усунення/зменшення запалення. Протизапальна дія ГК головним чином реалізується через інгібіцію ядерного фактора транскрипції, який гіперактивується у пацієнтів з COVID-19 [9]. ГК через індукцію синтезу 1-каппа-В запобігають транслокації NF-κB в ядро клітини і таким чином пригнічують регуляцію прозапальних генів, які відповідають за синтез прозапальних цитокінів, хемокинів і простагландинів. Плазмовий рівень/концентрація цих цитокінів визначає тяжкість перебігу COVID-19. Крім цього, ГК інгібують розвиток фіброзу в тканинах, які відновлюються після запалення. Цей факт є особливо важливим для пацієнтів з COVID-19, у яких на пізніх стадіях захворювання часто розвивається фіброз. Більше того, ГК потенційно мо-

жуть активувати ангіотензин-2 або модулювати його експресію на відміну від зниження його активності при COVID-19. Багатьма клінічними дослідженнями було встановлено, що ефект дії ГК залежить від тяжкості перебігу захворювання [3, 10].

Застосування ГК у хворих з COVID-19 послаблює системну запальну відповідь, особливо у хворих з тяжким перебігом. Застосування ГК зменшує концентрацію С-реактивного білка (СРБ) і ІЛ-6 без впливу на кліренс вірусу. Маючи сильний протизапальний та імуномодулюючий ефекти, ГК можуть бути використаними для лікування інфекції SARS-CoV-2 і запобігання імунозумовленим ушкодженням, які спостерігаються у деяких пацієнтів з SARS-CoV-2.

Високі дози ГК-препаратів, застосовані після запальних стимулів, дають протизапальний ефект [11]. У макрофагах ГК блокують їхню взаємодію з прозапальними цитокінами, такими як ІЛ-1-бета, ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-17, ФНП-альфа, гранулоцитарний макрофагальний колонієстимулюючий фактор, блокують у них індукцибельну NO-синтазу і циклооксигеназу-2 [11]. На ендотеліальних клітинах ГК інгібують експресію адгезивних молекул, які відповідають за мобілізацію майбутніх нейтрофільних і мононуклеарних фагоцитів із судинного русла в запальні тканини. ГК перебудовують метаболізм макрофагів на протизапальний лад. Таким чином пригнічується запалення [12]. Реакція на антиген також регулюється ГК шляхом як презентації антигена, так і активації Т-клітин.

Були отримані підтвердження розвитку резистентності рецепторів клітин до ГК під впливом ендотоксемії, прозапальних цитокінів — ФНП-альфа, ІЛ-1, -2, -4, -6, -13, інтерферону гамма, у тому числі під впливом активації факторів транскрипції (AP-1 і NF-κB) і фосфоліпази A2. Фармакологічні дози екзогенно введених ГК можуть компенсувати нездатність тканин реагувати на ендогенний кортизол. Застосування ГК супроводжується стійким зниженням концентрації прозапальних цитокінів — ФНП-альфа, ІЛ-1-бета, ІЛ-6, ІЛ-8, активності фосфоліпази A2 і одночасним збільшенням рівня протизапальних цитокінів — ІЛ-4 і ІЛ-10. Синтетичні ГК, наприклад дексаметазон і метил преднізолон, мають більшу силу, чим кортизол, через більший період напівжиття в плазмі, краще парентеральне засвоєння і меншу здатність зв'язуватися з кортизолзв'язуючим глобуліном.

У разі COVID-19 уражається ендотелій судин з розвитком ендотеліту, тромбуванням судин, порушенням мікроциркуляції і функції органів. Комбінація ендотеліальної дисфункції і генералізованого запалення, що спостерігається у випадках COVID-19, може зумовлювати стан гіперкоагуляції з високим ризиком розвитку артеріальних і венозних тромбозів. За ефекти глюкокортикоїдів відповідають альфа-глюкокортикоїдні рецептори. У судинній системі ГКР локалізуються в інтактних артеріях, гладенькій мускулатурі судин і ендотеліальних клітинах (ГКР знаходяться в цитоплазмі клітин). Таким чином, ГК беруть участь у регуляції функцій ендотелію. Однак їх ефект — нормальний або прозапальний — залежить від стану ендотелію.

Коронавірусний ендотеліт супроводжується втратою основних функцій ендотелію, таких як вазодилатація, фібриноліз, антитромботична функція. Механізм позитивного ефекту ГК на ендотеліальні клітини під час їх запалення полягає в пригніченні ендотеліальної експресії рецепторів цитокінів IL-6, IL-8, G-CSF, VEGF, ендотеліну-1, NF-κB, аргінази-2, циклооксигенази-2. Використання ГК дозволяє уникнути мікроциркуляторних розладів і ушкоджень усіх внутрішніх органів. Головний ефект ГК у разі COVID-19 полягає в одночасному протизапальному та стабілізуючому впливі на ендотелій судин, зменшенні ураження внутрішніх органів, зменшенні набряку тканин і ризику артеріальних і венозних тромбозів [13].

За хімічною будовою вирізняють такі глюкокортикоїдні препарати: природні (ендогенні) глюкокортикоїди — кортизол, гідрокортизон, гідрокортизону ацетат; синтетичні нефторумісні — преднізолон, метилпреднізолон, преднізон, синтетичні фторумісні — дексаметазон, тріамцинолон, бетаметазон, флупреднізолон, параметазон.

За тривалістю дії глюкокортикоїдні препарати умовно підрозділяються: на препарати короткої дії (8–12 год) — гідрокортизон, кортизон; середньої тривалості дії (12–36 год) — преднізолон, метилпреднізолон, тріамцинолон; тривалої дії (36–72 год) — дексаметазон, параметазон, бетаметазон. Якщо глюкокортикоїдну активність гідрокортизону умовно прийняти за одиницю, то можна стверджувати, що преднізон і преднізолон перевищує активність гідрокортизону в 4 рази, метилпреднізолон і тріамцинолон — в 5 разів, дексаметазон — в 27 разів.

Якщо протизапальну дію гідрокортизону умовно прийняти за 1, тоді цей показник у інших препаратів буде наступним: кортизон — 0,8, преднізон — 3,5, преднізолон — 4,0, метилпреднізолон — 5,0, тріамцинолон — 5,0, дексаметазон — 30,0. У міру наростання мінералокортикоїдної активності глюкокортикоїдні препарати розташовуються у такій послідовності: бетаметазон, дексаметазон, тріамцинолон, метилпреднізолон, преднізолон, гідрокортизон, флудрокортизон (кортинеф).

Побічні ефекти глюкокортикоїдів включають такі. Імунодепресивний ефект найбільший у метилпреднізолону, бетаметазону; середній — у дексаметазону, преднізолону, гідрокортизону; найменший — у преднізону. За побічним ефектом пригнічення гіпофізу ГК-препарати у міру зниження цього ефекту розташовуються в такій послідовності: бетаметазон, дексаметазон, тріамцинолон, метилпреднізолон, преднізолон, гідрокортизон. Наступним побічним ефектом ГК вважається артеріальна гіпертензія. За убуванням цього ефекту ГК-препарати розташовуються в такій послідовності: дексаметазон, бетаметазон, тріамцинолон, гідрокортизон, преднізолон, метилпреднізолон. Підвищення рівня глікемії (діабетогенний ефект) — за убуванням сили цього побічного ефекту ГК-препарати розташовуються в такій послідовності: преднізолон, дексаметазон, бетаметазон, тріамцинолон, гідрокортизон, метилпреднізолон. Ще одним побічним ефек-

том ГК-препаратів є стимуляція апетиту. За убуванням цього побічного ефекту: дексаметазон, гідрокортизон, преднізолон, метилпреднізолон. ГК-препарати можуть викликати прибавку маси тіла, і за убуванням цього побічного ефекту препарати розташовуються в такій послідовності: дексаметазон, бетаметазон, преднізолон, метилпреднізолон, тріамцинолон. У міру убування ультрогенності ГК розташовуються так: дексаметазон, бетаметазон, преднізолон, тріамцинолон, метилпреднізолон. Інші побічні ефекти ГК-препаратів і їх розташування за убуванням можна подати таким чином: розвиток кушингоїдного синдрому — дексаметазон, бетаметазон, преднізолон, тріамцинолон, метилпреднізолон; остеопороз виражений — дексаметазон, бетаметазон, тріамцинолон, преднізолон; остеопороз помірний — гідрокортизон, метилпреднізолон; м'язова атрофія — тріамцинолон, дексаметазон; психічні розлади (ейфорія, депресія, психози), найчастіше — преднізолон, тріамцинолон, дексаметазон; рідко — бетаметазон; дуже рідко — гідрокортизон, метилпреднізолон.

Дексаметазон справляє найбільш виражений пригнічуючий ефект на функцію нейтрофільних гранулоцитів, у зв'язку з чим його застосування є небажаним у хворих з підвищеним ризиком розвитку інфекцій. Найменше небажаних побічних ефектів зафіксовано у метилпреднізолону. Метилпреднізолон є препаратом вибору для хворих з нестабільною психікою, артеріальною гіпертензією, надлишковою масою тіла, інсулінорезистентністю, ризиком розвитку виразкових уражень ШКТ і цукрового діабету.

Дозування глюкокортикоїдних препаратів у перерахунок на преднізолоновий коефіцієнт інтерпретуються таким чином: низькі дози — 7,5 мг/добу або менше, середні — більше ніж 7,5 мг, але менше ніж 30 мг/добу, високі — більше ніж 30 мг і менше ніж 100 мг/добу, дуже високі — більше ніж 100 мг/добу, пульс-терапія — більше ніж 250 мг/добу в/в.

Традиційно в/в краплинне введення метилпреднізолону в дозі близько 1 г/добу (10–30 мг/кг) протягом 2–3 діб називають пульс-терапією. Небажані ефекти пульс-терапії: лімфоцитопенія (зменшення рециркулюючих Т-клітин протягом 1–2 діб), виражена і тривала депресія NK-клітин, нейтрофілоцитоз, значне порушення адгезивної здатності нейтрофільних гранулоцитів (короткотривало — до 24 год), сповільнення секреції ними лактоферину, а також порушення знешкодження фагоцитованих бактерій.

На сьогодні встановлено, що застосування пульс-терапії ГК-препаратами при COVID-19 не має суттєвих переваг перед застосуванням високих доз ГК (наприклад, 80–240 мг метилпреднізолону). Пульс-терапія знижує тривалість перебування пацієнтів у відділеннях ІТ, але суттєво не впливає на кінцеву летальність з причини частого розвитку гострої недостатності нирок, яка потребує проведення замісної терапії [14].

Базуючись на новітніх дослідженнях, ВООЗ дає два види рекомендацій: 1) системна ГК-терапія повинна бути розпочата у пацієнтів з тяжким або критичним перебігом COVID-19; 2) використання ГК не показане у нетяжких хворих [15–17].

Китайський національний комітет здоров'я консенсусом експертів рекомендує застосування ГК у разі прогресивного наростання гіпоксії, швидкої негативної радіологічної динаміки, активації системної запальної відповіді. Консенсус експертів від 03.04.20 р. рекомендує застосування метилпреднізолону в дозах 1–2 мг/кг/д в/в протягом 3–5 днів [18].

Американська торакальна асоціація і Європейська респіраторна асоціація (28.07.2020 р.) рекомендують застосовувати гідрокортизон у дозі 200 мг/д в/в протягом 7–10 днів у пацієнтів, які знаходяться на ШВЛ, і у пацієнтів з гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС) [19].

Американська асоціація інфекційних хвороб (17.10.2020 р.) рекомендує застосування дексаметазону в дозі 6 мг/день протягом 10 днів або еквівалентну дозу іншого ГК у пацієнтів у критичному стані з $\text{SatO}_2 < 94\%$ при диханні кімнатним повітрям, які потребують кисневої підтримки, проведення ШВЛ або ЕКМО. Надаються строгі рекомендації щодо обов'язкового застосування ГК у пацієнтів у критичному стані [20].

Національний інститут здоров'я США (17.10.2020 р.) рекомендує застосування дексаметазону в дозі 6 мг/д в/в або інший ГК-препарат в еквівалентній дозі протягом 10 днів у пацієнтів на ШВЛ. ГК протипоказані пацієнтам, які не потребують кисневої підтримки [21].

ВООЗ від 17.10.2020 р. строго рекомендує застосування дексаметазону в дозі 6 мг/добу або гідрокортизону 50 мг кожні 8 годин протягом 7–10 днів пацієнтам з тяжким перебігом COVID-19 або тим, які знаходяться в критичному стані [22, 23].

МАН+ є одним із останніх протоколів лікування тяжких форм COVID-19, він розроблений і запропонований американськими пульмональними центрами. Легенева фаза COVID-19 характеризується розвитком пневмонії з глибокою імунною дизрегуляцією, активацією згортання крові і тяжкими мікросудинними розладами, що проявляється тяжкою гіпоксемією. Основою лікувальної стратегії під час легеневої стадії вважається поєднане застосування метилпреднізолону, аскорбінової кислоти, тіаміну і гепарину. Метилпреднізолон рекомендується застосовувати в/в у дозі 80 мг/добу (по 40 мг кожні 12 годин) протягом 7 днів або до переведення із відділення ІТ. У пацієнтів з підвищеним СРБ або коли стан пацієнта погіршується, дозу метилпреднізолону рекомендують підвищити до 80 мг 2 рази на добу, а за потреби до 120 мг 2 рази на добу. Аскорбінова кислота (вітамін С) призначається в дозі 3 г в/в 4 рази на добу протягом 7 днів або до переведення із відділення ІТ під контролем рівня глікемії. Тіамін рекомендується застосовувати в дозі 200 мг в/в кожні 12 годин протягом 7 днів або до переведення із відділення ІТ. За відсутності протипоказань під час перебування у відділенні ІТ рекомендують підтримувати повну антикоагуляцію еноксапарином в дозі 1 мг/кг кожні 12 годин (дозування зменшують, коли кліренс креатиніну (CrCl) менше за 30 мл/хв). Рекомендують здійснювати моніторинг анти-Ха-факторної активності. У випадках, коли CrCl < 15 мл/хв., рекомендують застосовува-

ти нефракціонований гепарин. Оксигенотерапію високим потоком рекомендують проводити через носові канюлі. Інтубація трахеї повинна бути відтермінованою, наскільки це можливо. Повинна використовуватися методика пронапозиції.

Метилпреднізолон — це потужний синтетичний ГК. Подібно до інших ГК, проявляє свої ефекти після зв'язування з ГК-рецепторами всередині клітин. Активовані ГК-рецептори пригнічують ядерний фактор транскрипції NF- κ B і AP-1, які відповідають за продукцію прозапальних цитокінів.

Аскорбінова кислота має протизапальний, імуномодуючий, антиоксидантний, антитромботичний і противірусний ефекти. У разі COVID-19 аскорбінова кислота захищає ендотелій від ураження оксидантами і відіграє провідну роль у регенерації тканин. Аскорбінова кислота посилює і потенціює протизапальні й ендотеліальні цитопротективні ефекти ГК. Вважається, що у разі SARS-CoV-2 порушується регуляція експресії інтерферону 1-го типу, який вважається першим етапом противірусного захисту. Аскорбінова кислота нормалізує регуляцію продукції цього протеїну. Вважається, що аскорбінова кислота потенціює дію ГК, направлену на ліквідацію цитокінового шторму і нормалізацію функції легень з усуненням залежності від вентилятора і зниженням летальності від COVID-19. Було визначено, що у пацієнтів, які отримують вітамін С, повинен монітуватися рівень глікемії, тому що може раптово підвищуватись плазмовий рівень глюкози. Не існує протипоказань до застосування середніх доз вітаміну С, однак препарат повинен застосовуватися з обережністю у пацієнтів з гіпероксалозом. У пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфату дозу вітаміну С не змінюють.

Тіамін — це водорозчинний вітамін B₁. В організмі людини циркулює і зберігається близько 30 мг тіаміну, який швидко утилізується в умовах гіперметаболізму. Дефіцит тіаміну спостерігається у пацієнтів, які знаходяться в критичному стані. Дефіцит тіаміну особливо характерний для хворих похилого віку. Ці пацієнти мають високий ризик COVID-19. Функціональний дефіцит тіаміну особливо характерний для пацієнтів з хронічною недостатністю нирок. Тяжкий дефіцит тіаміну (вітаміну B₁) призводить до порушення окиснення вуглеводів і енергетичного голодування. Біологічне значення тіаміну зумовлене дією його похідного — тіаміндифосфату (ТДФ), який утворюється із тіаміну і АТФ. ТДФ є коферментом низки ферментів вуглеводного обміну: піруватдегідрогенази, альфа-кетоглутаратдегідрогенази, транскетолази, дегідрогеназ кетокислот з розгалуженим боковим ланцюгом. ТДФ-залежна піруватдегідрогеназа бере участь в окисному декарбоксилюванні ПВК з утворенням ацетил-КоА, який включається в цикл трикарбонових кислот і забезпечує повне окиснення 2 молекул ПВК, які утворились із 1 молекули глюкози в результаті анаеробного гліколізу, з утворенням 34 молекул АТФ. ТДФ-залежна альфа-кетоглутаратдегідрогеназа бере участь в окисному декарбоксилюванні альфа-кетоглутарової кислоти з утворенням янтарної кислоти. Це перетворен-

ня є важливим етапом циклу трикарбонових кислот. ТДФ бере участь в окисному декарбоксилюванні альфа-кетоізовалеріанової, альфа-кетометилвалеріанової, альфа-кетокaproнової кислот — продуктів дезамінування амінокислот з розгалуженим боковим ланцюгом: відповідно валіну, лейцину, ізолейцину, які беруть участь у процесах глюконеогенезу під час розвитку адаптаційно-компенсаторної реакції організму (централізація метаболізму). ТДФ-залежна транскетотлаза є одним із ферментів пентозофосфатного шляху окиснення вуглеводів, який є основним джерелом НАДФН і рибозо-5-фосфату, які входять до складу нуклеотидів і нуклеїнових кислот. Тіамін є кофактором пентозофосфатного циклу, продукує НАДФ у глутатіоновому циклі, який знижує концентрацію активних кисневих радикалів, знижує мікроvasкулярну дисфункцію, апоптоз клітин і покращує функції ендотелію. Тіамін має протизапальні й антиоксидантні ефекти, пригнічує оксидативний стрес, пригнічує активацію ядерного фактора транскрипції NF- κ B, зумовлену оксидативним стресом. Є важливим той факт, що магній є есенціальним кофактором тіамінофосфатної активності. Було встановлено, що тіамін, метилпреднізолон, вітамін С і гепарин діють синергічно на відновлення мікроvasкулярних функцій у пацієнтів з COVID-19. Крім цього, тіамін є необхідним для продукції внутрішньоклітинної енергії і разом з аскорбіновою кислотою і метилпреднізолоном може запобігати виникненню делірію у пацієнтів з COVID-19 у критичному стані. Поки що оптимальна доза тіаміну не встановлена, і автори рекомендують дозу 200 мг кожні 12 годин в/в протягом 7 діб. На сьогодні не існує протипоказань до в/в застосування тіаміну. Однак при в/в введенні тіаміну можливі анафілактичні реакції.

SARS-CoV-2 індукує глибокий прокоагулянтний ефект, що може бути причиною мікро- і макроvasкулярних тромбозів (тромбоз глибоких вен, ТЕЛА, інсульт), що визначає тяжкість перебігу COVID-19. Багатовислідження продемонстрували, що, незважаючи на фармакологічну профілактику тромбозу глибоких вен, госпіталізовані пацієнти з COVID-19, особливо якщо вони знаходяться в палатах ІТ, мають незвичайно високу частоту тромбозу глибоких вен або інші тромботичні ускладнення. Було продемонстровано, що призначення адекватної антикоагулянтної терапії хворим, які знаходяться на ШВЛ, знижує госпітальну летальність з 62,7 до 29,1 % ($P < 0,001$). Більш тривала антикоагулянтна терапія супроводжується зниженням ризику летального наслідку. *In vitro* було показано, що гепарин інгібує реплікацію вірусу SARS-CoV-2. З причини більш простого застосування і більш сильної анти-Ха-факторної активності перевага віддається гепаринам з низькою молекулярною масою, а не нефракціонованому гепарину. У пацієнтів з COVID-19 зазвичай спостерігається резистентність до нефракціонованого гепарину з причини дефіциту антитромбіну III у результаті його внутрішньосудинного споживання. Рекомендують підтримувати анти-Ха-факторну активність у межах 0,6–1,1 МО/мл.

Додатково в цьому протоколі рекомендовано доповнювати лікування COVID-19 мелатоніном у дозі 6–12 мг на ніч, фамотидином у дозі 40 мг/день, вітаміном D у дозі 2000–4000 одиниць на день усередину, елементарним цинком — 50–75 мг/день, аторвастатином у дозі 80 мг/день, магнієм у вигляді харчової добавки.

Летальність у пацієнтів, які отримували метилпреднізолон згідно з протоколом MATH+, становила 6,1 %, що може свідчити про більшу ефективність порівняно з дозою 6 мг дексаметазону, яка була запропонована в дослідженні RECOVERY (Великобританія). ГК-препарати показані пацієнтам, які потребують кисневої підтримки або ШВЛ. ГК протипоказані пацієнтам без дихальної недостатності у фазі перших клінічних проявів [24].

На сьогодні встановлено, що SARS-CoV-2 супроводжується ураженням наднирників і гіпоталамо-гіпофізарної системи з розвитком центрального гіпокортицизму, який зберігається у хворих, що вижили, протягом року. Вважається, що це може бути наслідком гіпофізиту або прямого гіпоталамічного ушкодження (прямого або за допомогою імунних медіаторів) — гістологічно були встановлені нейрональна дегенерація і набряк гіпоталамусу [25]. Результати автопсій хворих, які померли від SARS, свідчили про дегенерацію і некроз клітин коркового прошарку наднирників, що може свідчити про пряме ушкодження вірусом. Більше того, у наднирниках були знайдені вірусні антигени [26, 27].

Мікроскопічні ушкодження наднирників були знайдені у 46 % хворих, які померли від COVID-19 і у яких ознаки наднирникової недостатності були відсутніми. Гістологічно у цих пацієнтів реєструвались: неспецифічне запалення, жирова дистрофія, судинний тромбоз, некроз, крововиливи, локальне запалення наднирників. У 23 % пацієнтів з COVID-19 зареєстровані інфаркти наднирників, які у 88 % були двобічними і у 8 % супроводжувались наднирниковою недостатністю [28]. Були описані двобічні крововиливи з недостатністю наднирників або без неї [29, 30]. У тому числі COVID-19 може зумовлювати наднирникову недостатність [31].

Тривала терапія стероїдами довше ніж 2–4 тижні може бути причиною наднирникової недостатності у хворих з COVID-19, особливо якщо ГК використовувались у супрафізіологічних дозах і без урахування циркадних циклів [32].

Є думка, що існує взаємозв'язок між рівнем кортизолу і вмістом лімфоцитів-нейтрофілів у пацієнтів з SARS. Пацієнти з лімфопенією мають більш високий рівень кортизолу, ніж пацієнти без лімфопенії. Лімфопенія може бути ознакою високого рівня кортизолу плазми [33].

Висновки

Проведений огляд наукової літератури свідчить, що на сьогодні глюкокортикоїдні препарати не можуть бути рекомендованими для рутинного застосування в лікуванні пацієнтів з COVID-19. Глюкокортикоїдні

препарати повинні обов'язково бути застосовані у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19, ускладненим ГРДС і тяжкою дихальною недостатністю, які потребують кисневої підтримки, ШВЛ або ЕКМО. Застосування глюкокортикоїдів протипоказане у пацієнтів з нетяжким перебігом COVID-19, які не потребують кисневої підтримки. Майбутні дослідження повинні більш чітко визначити безпеку і ефективність глюкокортикоїдних препаратів у чистому вигляді або в комбінації з антивірусними препаратами у пацієнтів з більш легким перебігом COVID-19. Це може бути можливим за умови, коли посилено будуть вивчатися біомаркери тяжкості перебігу захворювання і біомаркери відповіді організму на лікування глюкокортикоїдними препаратами, що дозволить більш точно визначати хворих, у яких може бути отриманий найкращий лікувальний ефект. Майбутні дослідження повинні визначити оптимальний глюкокортикоїдний препарат, його оптимальну дозу і тривалість глюкокортикоїдної терапії в програмах ІТ COVID-19. Проведення додаткових досліджень є необхідним для визначення впливу глюкокортикоїдної терапії на запобігання виникненню і результати лікування пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2.

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

Інформація про внесок кожного автора. Бондар М.В. — збір літературного матеріалу, узагальнення результатів дослідження; Пилипенко М.М. — підготовка результатів дослідження до аналізу; Овсієнко Т.В. — збір літературного матеріалу; Лоскутов О.А. — визначення дизайну дослідження, узагальнення результатів дослідження, редагування статті, підготовка статті до друку.

Список літератури

1. Bellani G., Laffey J.G., Pham T. et al. *Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries [published correction appears in JAMA. 2016 Jul 19. 316(3). 350]. JAMA. 2016. 315(8). 788-800. doi: 10.1001/jama.2016.0291.*
2. Elnoby A.S. *Clinical Consideration of Glucocorticoids in COVID-19. J. Pharm. Pract. 2021. 34(2). 181-182. doi: 10.1177/0897190020987124.*
3. Alexaki V.I., Henneicke H. *The Role of Glucocorticoids in the Management of COVID-19. Horm. Metab. Res. 2021. 53(1). 9-15. doi: 10.1055/a-1300-2550.*
4. Timmermans S., Souffriau J., Libert C. *A General Introduction to Glucocorticoid Biology. Front Immunol. 2019. 10. 1545. Published 2019 Jul 4. doi: 10.3389/fimmu.2019.01545.*
5. Widén C., Gustafsson J.A., Wikström A.C. *Cytosolic glucocorticoid receptor interaction with nuclear factor-kappa B proteins in rat liver cells. Biochem. J. 2003. 373(Pt 1). 211-220. doi: 10.1042/BJ20030175.*
6. Panettieri R.A., Schaafsma D., Amrani Y., Koziol-White C., Ostrom R., Tliba O. *Non-genomic Effects of Glucocorticoids: An Updated View. Trends Pharmacol. Sci. 2019. 40(1). 38-49. doi: 10.1016/j.tips.2018.11.002.*
7. Vandewalle J., Libert C. *Glucocorticoids in Sepsis: To Be or Not to Be. Front Immunol. 2020. 11. 1318. Published 2020 Jul 21. doi: 10.3389/fimmu.2020.01318.*
8. Cain D.W., Cidlowski J.A. *Immune regulation by glucocorticoids. Nat. Rev. Immunol. 2017. 17(4). 233-247. doi: 10.1038/nri.2017.1.*
9. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L. et al. *Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. Science. 2020. 369(6504). 718-724. doi: 10.1126/science.abc6027.*
10. Ricciotti E., Laudanski K., FitzGerald G.A. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids in COVID-19. Adv. Biol. Regul. 2021. 81. 100818. doi: 10.1016/j.jbior.2021.100818.*
11. Quatrini L., Ugolini S. *New insights into the cell- and tissue-specificity of glucocorticoid actions. Cell Mol. Immunol. 2021. 18(2). 269-278. doi: 10.1038/s41423-020-00526-2.*
12. Tu G.W., Shi Y., Zheng Y.J. et al. *Glucocorticoid attenuates acute lung injury through induction of type 2 macrophage. J. Transl. Med. 2017. 15(1). 181. Published 2017 Aug 29. doi: 10.1186/s12967-017-1284-7.*
13. Ferrara F., Vitiello A. *Efficacy of synthetic glucocorticoids in COVID-19 endothelites. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2021. 394(5). 1003-1007. doi: 10.1007/s00210-021-02049-7.*
14. Yaqoob H., Greenberg D., Hwang F. et al. *Comparison of pulse-dose and high-dose corticosteroids with no corticosteroid treatment for COVID-19 pneumonia in the intensive care unit. J. Med. Virol. 2022. 94(1). 349-356. doi: 10.1002/jmv.27351.*
15. Normand S.T. *The RECOVERY Platform. N. Engl. J. Med. 2021. 384(8). 757-758. doi: 10.1056/NEJMe2025674.*
16. Horby P., Lim W.S. et al.; RECOVERY Collaborative Group. *Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. N. Engl. J. Med. 2021. 384(8). 693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.*
17. Li H., Yan B., Gao R., Ren J., Yang J. *Effectiveness of corticosteroids to treat severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Int. Immunopharmacol. 2021. 100. 108121. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108121.*
18. Qiu T., Liang S., Dabbous M., Wang Y., Han R., Toumi M. *Chinese guidelines related to novel coronavirus pneumonia. J. Mark. Access. Health Policy. 2020. 8(1). 1818446. Published 2020 Oct 8. doi: 10.1080/20016689.2020.1818446.*
19. Bai C., Chotirmall S.H., Rello J. et al. *Updated guidance on the management of COVID-19: from an American Thoracic Society/European Respiratory Society coordinated International Task Force (29 July 2020). Eur. Respir. Rev. 2020. 29(157). 200287. Published 2020 Oct 5. doi: 10.1183/16000617.0287-2020.*
20. Bhimraj A., Morgan R.L., Shumaker A.H. et al. *Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. Clin. Infect. Dis. 2020. ciae478. doi: 10.1093/cid/ciae478.*
21. National Institutes of Health. *COVID-19 treatment guidelines corticosteroids. National Institutes of Health website. Accessed October 17, 2020.*
22. Alhazzani W., Möller M.H., Arabi Y.M. et al. *Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med. 2020. 46(5). 854-887. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.*
23. World Health Organization. *Corticosteroids for COVID-19. World Health Organization website. Accessed October 17, 2020.*
24. Marik P.E., Kory P., Varon J., Iglesias J., Meduri G.U. *MATH+ protocol for the treatment of SARS-CoV-2 infection: the scientific rationale. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2021. 19(2). 129-135. doi: 10.1080/14787210.2020.1808462.*

25. Akbas E.M., Akbas N. COVID-19, adrenal gland, glucocorticoids, and adrenal insufficiency. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2021. 165(1). 1-7. doi: 10.5507/bp.2021.011.
26. Ding Y., Wang H., Shen H. et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J. Pathol.* 2003. 200(3). 282-289. doi: 10.1002/path.1440.
27. Gu J., Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am. J. Pathol.* 2007. 170(4). 1136-1147. doi: 10.2353/ajpath.2007.061088.
28. Leyendecker P., Ritter S., Riou M. et al. Acute adrenal infarction as an incidental CT finding and a potential prognosis factor in severe SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort analysis on 219 patients. *Eur. Radiol.* 2021. 31(2). 895-900. doi: 10.1007/s00330-020-07226-5.
29. Frankel M., Feldman I., Levine M. et al. Bilateral Adrenal Hemorrhage in Coronavirus Disease 2019 Patient: A Case Report. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. 105(12). dgaa487. doi: 10.1210/clinem/dgaa487.
30. Heidarpour M., Vakhshoori M., Abbasi S., Shafie D., Rezaei N. Adrenal insufficiency in coronavirus disease 2019: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2020. 14(1). 134. Published 2020 Aug 24. doi: 10.1186/s13256-020-02461-2.
31. Téblick A., Langouche L., Van den Berghe G. Anterior pituitary function in critical illness. *Endocr. Connect.* 2019. 8(8). R131-R143. doi: 10.1530/EC-19-0318.
32. Akbas E.M., Akbas N. COVID-19, adrenal gland, glucocorticoids, and adrenal insufficiency. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2021. 165(1). 1-7. doi: 10.5507/bp.2021.011.
33. Panesar N.S., Lam C.W., Chan M.H., Wong C.K., Sung J.J. Lymphopenia and neutrophilia in SARS are related to the prevailing serum cortisol. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004. 34(5). 382-384. doi: 10.1111/j.1365-2362.2004.01347.x.

Отримано/Received 03.12.2021

Рецензовано/Revised 13.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 15.12.2021

Information about authors

M. Bondar, PhD, Associate Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: bondaranna651@gmail.com
M. Pilipenko, Associate Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: maxpyl@yahoo.com
T. Ovsienko, PhD student at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, State institution Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: ovtetvik@gmail.com
O. Loskutov, MD, PhD, Professor, Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: doclosk@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-7646-9193

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. Bondar M.V. — collection of the material, generalization of the study results; Pilipenko M.M. — processing of the material for the analysis; Ovsienko T.V. — collection of the material; Loskutov O.A. — specification of the study design, generalization of the study results, review of the article, editing the article.

M.V. Bondar¹, M.M. Pilipenko¹, T.V. Ovsienko^{1,2}, O.A. Loskutov¹

¹ Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² State Institution "Academician O.F. Vozianov Institute of Urology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Pathogenetic therapy of COVID-19: focus on glucocorticoids

Abstract. The problem of preventing excessive production of pro-inflammatory cytokines in the case of COVID-19 remains unresolved. The use of steroids in the treatment of coronavirus pneumonia remains controversial. To date, there is insufficient literature data for the routine use of steroids in COVID-19 intensive care programs, and this issue remains the subject of continuous research and endless debate. The review of the scientific literature focuses on one of the areas of pathogenetic therapy for COVID-19 — the pre-

vention and elimination of hyperproduction of pro-inflammatory cytokines using glucocorticoid drugs. The review presents modern international recommendations on the use of glucocorticoid drugs in severe COVID-19, examines the pathogenetic mechanisms of their action and side effects.

Keywords: COVID-19; systemic inflammatory response; pro-inflammatory cytokines; hypothalamo-pituitary-adrenal system; glucocorticoids; review

УДК 616.13-089:616-089.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1467>

Бондар М.В., Пилипенко М.М., Лоскутов О.А.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Ендотелій — головна мішень коронавірусної інфекції

Резюме. Актуальність. У світі на сьогодні накопичено досить багато клінічного досвіду терапії SARS-CoV-2. Однак усе більше з'являється робіт, у яких висвітлюються нові дані про прояви цього вірусного захворювання та наслідки, які можуть впливати як на зміну його клінічної картини, так і на якість життя перехворілого на COVID-19. Тому метою даної роботи було узагальнення результатів літературного пошуку та власного досвіду інтенсивної терапії ендотеліальної дисфункції при коронавірусній інфекції. **Матеріали та методи.** В основу роботи покладено результати, отримані за допомогою пошукових інтернет-систем «Google» та «PubMed» за ключовими словами: «інтенсивна терапія SARS-CoV-2», «патофізіологічні зміни при коронавірусній інфекції», «ендотеліальна дисфункція». **Результати.** У цьому огляді наведені патогенетичні ланки COVID-19, механізми вірусного ураження ендотелію, механізми розвитку гіперкоагулопатії, основні напрямки запобігання наслідкам ендотеліальної дисфункції та їх лікування. **Висновки.** Проведений огляд переконливо показав, що інфекція SARS-CoV-2 сприяє розвитку ендотеліту у різних органах як наслідок вірусного ураження. Саме наявністю COVID-19-індукованого ендотеліту можна пояснити системне порушення мікроциркуляції у різних судинних руслах та їх клінічні наслідки.

Ключові слова: COVID-19; ендотелій; коагулопатія; фібриноліз; низькомолекулярні гепарини; нефракціонований гепарин; огляд

Вступ

За даними Центру громадського здоров'я України, станом на 19 грудня 2021 року в Україні офіційно підтверджено 2536 нових випадків зараження COVID-19, з них 250 дітей, 26 медичних працівників. При цьому у міру накопичення клінічного досвіду терапії SARS-CoV-2 все більше з'являється робіт, у яких висвітлено нові дані про прояви цього вірусного захворювання та наслідки, які можуть впливати як на зміну його клінічної картини, так і на якість життя перехворілого на COVID-19.

Мета роботи: узагальнення результатів літературного пошуку та власного досвіду інтенсивної терапії ендотеліальної дисфункції при коронавірусній інфекції.

Матеріали та методи

В основу роботи покладено результати, отримані за допомогою пошукових інтернет-систем «Google» та «PubMed» за ключовими словами: «інтенсивна терапія

SARS-CoV-2», «патофізіологічні зміни при коронавірусній інфекції», «ендотеліальна дисфункція».

Результати

Накопичений власний досвід лікування вкрай тяжких хворих з COVID-19 і результати патогістологічних досліджень хворих, які померли від COVID-19, дозволили визначити 3 основні ланки патогенезу COVID-19, які тісно пов'язані і взаємно доповнюють одна одну:

— **Перша** — інфікування вірусом епітеліальних клітин слизових оболонок носоглотки, верхніх дихальних шляхів, кишечника, клітин альвеолярного епітелію, імункомпетентних клітин неспецифічного імунного захисту (нейтрофілів гранулоцитів (НГ), дендритних клітин, моноцитів/мононуклеарних макрофагів, лімфоцитів).

— **Друга** — гіперпродукція інфікованими клітинами неспецифічного імунного захисту прозапальних цитокінів, у першу чергу ФНП-альфа, ІЛ-6.

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanj»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Лоскутов Олег Анатолійович, д.м.н., професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: doclosk@gmail.com

For correspondence: O. Loskutov, MD, PhD, Professor, Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: doclosk@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

— *Третя* — вірусне інфікування ендотелію мікросудин з перебудовою внутрішньоклітинного метаболізму на прозапальний лад з розвитком ендотеліту, ушкодженням ендотелію, відщепленням від нього тромбомодуліну і вивільненням у системну циркуляцію тканинного фактора (тканинного тромбопластину) із запуском внутрішньосудинного згортання крові з тромбуванням мікросудин практично всіх органів організму на фоні виснаження системи антикоагуляції і пригнічення фібринолізу.

Досвід зарубіжних дослідників і власний досвід свідчать, що на пізніх стадіях захворювання вирішального значення для позитивного кінцевого результату набуває лікування гіперкоагулопатії, яка розвивається після безпосереднього ураження коронавірусом ендотеліальних клітин судин малого і середнього калібру, а також капілярів практично всіх органів організму.

Тяжкі ендотеліальні ушкодження відбуваються в результаті проникнення вірусу в ендотеліоцити з пошкодженням клітинної мембрани. Розвивається мікроангіопатія, поширений тромбоз судин у результаті вивільнення тканинного фактора із субендотеліоцитарного простору і запуску процесу згортання крові зовнішнім шляхом [1].

Ураження коронавірусом ендотелію супроводжується активацією коагуляції за рахунок вивільнення тканинного фактора із субендотеліоцитарного простору в судинне русло з активацією VII фактора згортання крові і запуском внутрішньосудинного згортання крові, так званого зовнішнього шляху з внутрішньосудинним випаданням тромбіну; пригніченням антикоагулянтної системи, фібринолізу шляхом стимуляції продукції природних інактиваторів фібринолізу — інгібітору активатора плазміногену тканинного типу (PAI-1), інгібітору фібринолізу, активованого тромбіном (TAFI); активацією калікреїн-кінінової системи, активацією тромбоцитів і системи комплементу.

Гістологічно було зареєстроване дифузне ушкодження альвеол: гіалінові мембрани, фібринозний тромбоз судин легень, пошкодження альвеолярного епітелію, тромбози дрібних гілок легеневої артерії, тромбоцитарні і фібринозні тромбози мікросудин [2].

У разі COVID-19 нейтрофільні гранулоцити сильно активуються і зростає їх схильність до агрегації. Активация нейтрофільних гранулоцитів відбувається шляхом експресії на їхній поверхні адгезивних молекул (наприклад, L-селектину), які створюють так званий rolling-пул нейтрофілів (нейтрофіли, що крутяться, обертаються, завихрюються), потім відбувається їх адгезія до ендотелію і вихід із судинного русла в міжклітинний простір, де вони здійснюють хемотаксис в уражені запаленням тканини і виконують роль фагоцитів. На НГ, які не покинули судинне русло, можуть нашаровуватись тромбоцити, фібриноген з тромбуванням мікросудин лейкоцитарно-тромбоцитарними тромбами [3]. Лабораторно це визначається високим умістом незрілих форм нейтрофільних гранулоцитів, низьким рівнем L-селектину, високим процентом клітинної агрегації білих кров'яних тілець, високим рівнем продуктів розпаду нейтрофільних гранулоцитів, у тому числі гістону H3 [4].

Було виявлене виражене ураження ендотелію легневих судин: просвіт легневих судин перекритий агрегатами нейтрофільних гранулоцитів. На електронних сканограмах були зареєстровані пошкодження мікросудин легень, опорний, стовбуровий, інвагінуючий ангіогенез, ураження ендотелію легневих артерій малого і середнього калібру, капілярів [5].

На сьогодні вважається, що першим кроком до розуміння патогенезу COVID-19 є інформація про те, що ключове значення в процесі інфікування ендотеліоцитів мають рецептори ангіотензинперетворюючого гормону/фактора (АПФ), які розташовуються на їхній поверхні.

Після взаємодії з рецептором АПФ2 на поверхні ендотеліоцитів коронавірус проникає всередину ендотеліоцита і в кінцевому результаті необоротно пошкоджує його із вивільненням у кровотік із субендотеліоцитарного простору тканинного фактора (тканинного тромбопластину), який активує VII фактор згортання крові із запуском каскаду системи згортання крові з перетворенням протромбіну в тромбін і фібриногену у фібрин. Одночасно продукти розпаду вірусів і нейтрофільних гранулоцитів активують систему комплементу, яка активується XIIа фактором згортання крові, який за допомогою компонентів комплементу активує коагуляційний каскад.

Як відомо, АПФ перетворює ангіотензин I в ангіотензин II (АТ-II) і являє собою неспецифічну гідролазу, яка також інактивує брадикінін. Тому застосування інгібіторів АПФ (на сьогодні ключової групи гіпотензивних препаратів) супроводжується накопиченням в організмі брадикініну, що у деяких пацієнтів клінічно проявляється нестримним кашлем.

В експериментальних і клінічних дослідженнях було встановлено, що застосування інгібіторів АПФ призводить до відновлення функцій ендотелію, пригнічення проліферації і міграції клітин гладкої мускулатури, нейтрофілів і моноцитів, зниження оксидативного стресу, посилення ендогенного фібринолізу, зниження агрегаційної здатності тромбоцитів, антиатерогенної дії і стабілізації атеросклеротичної бляшки [6].

На сьогодні вважається, що АТ-II є біологічним активатором двох типів рецепторів АПФ — типу I і II. Активация ангіотензином II АПФ-рецепторів I типу на поверхні ендотеліоцитів змінює їхній метаболізм на прозапальний лад з протромботичною, прооксидантною, профібротичною перебудовою і вазоконстрикцією. Активация ангіотензином II АПФ-рецепторів II типу на поверхні ендотеліоцитів справляє протилежний вплив: протизапальний, антитромботичний, антиоксидантний, антифібротичний, вазодилатуючий. У разі COVID-19 блокуються ангіотензин-II-активовані АПФ-рецептори II типу. Накопичення в організмі ангіотензину II зумовлює активацію тромбоцитів, системне утворення тромбіну, пошкодження ендотелію, недостатність антикоагуляції, тромбози, гіперфібриноліз, гіперфібриногеноліз, прооксидантний ефект, фіброз, вазоконстрикцію (вазоконстрикторний ефект ангіотензину II у 20 разів перевищує вазокон-

стрикторний ефект норадреналіну). У разі COVID-19, накопичення ангіотензину II призводить до активації рецепторів ангіотензинперетворюючого гормону I типу. Виділяють три основних ефекти цієї активації: ангіотензин-II-активовану коагулопатію, гіперфібриноліз і гіперфібриногеноліз, активацію кінін-калікрейнової системи, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові. Ангіотензин II вважається функціональним рецептором для коронавірусів. Ангіотензин II накопичується у високих концентраціях у тканинах і активує АПФ-рецептори I типу епітеліоцитів, клітин неспецифічного імунного захисту й ендотеліоцитів, з якими взаємодіє коронавірус своїм протеїном S і в цьому місці розплавляє клітинну мембрану й інфікує клітину. Уражаються ендотеліоцити судин практично всіх органів: мозку, серця, легень, печінки, нирок, селезінки, шлунка, тонкого кишечника, товстого кишечника, слизових оболонок рота і носа, клітин гладкої мускулатури, клітин альвеолярного епітелію, шкіри, лімфатичних вузлів і кісткового мозку.

Одночасно XIIa фактор перетворює прекалікреїн у калікреїн, який, у свою чергу, перетворює плазміноген в плазмін. Крім того, XIIa фактор сам активує плазміноген з перетворенням його в плазмін. Тільки Вейбел — Паладе також активують плазміноген з перетворенням його в плазмін, а також сприяють вивільненню із ендотеліоцитів тканинного активатора плазміногену (tPA).

На поверхні фібрину, який викликав тромбування судин, утворюється потрійний комплекс — плазміноген, тканинний активатор плазміногену, лізинова ділянка фібрину, з утворенням плазміну, який лізує фібрин з утворенням продуктів деградації фібрину і фібриногену, а також D-димера.

Плазмін розщеплює протеїн S коронавірусу в позаклітинному просторі, таким чином підвищуючи його здатність взаємодіяти з рецепторами ангіотензинперетворюючого гормону на мембранних поверхнях епітеліальних і ендотеліальних клітин людини і, ймовірно, полегшуючи інвазію вірусу в клітину. Плазмін протеолітично розщеплює фібрин і фібриноген з підвищенням концентрації D-димера та інших продуктів деградації фібрину і фібриногену в бронхоальвеолярній рідині і плазмі крові [7].

Велике значення в патогенезі COVID-19 має активація системи комплементу. Компонентами комплементу активуються тромбоцити, коагуляція, розвивається недостатність антикоагуляції, пригнічення фібринолізу [8].

Вважається, що активація коагуляції, пригнічення антикоагуляції, пригнічення фібринолізу за рахунок продукції PAI-1 і TAFI спрямовані на обмеження поширення вірусної інвазії і локалізацію вогнищ вірусного запалення.

У результаті вищенаведених патофізіологічних перетворень в організмі хворого, інфікованого COVID-19, розвиваються два різновиди гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) — ГРДС I типу і ГРДС II типу. ГРДС I типу — це синдром, який формується за рахунок активації клітин неспецифічного

імунного захисту — нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів, має назву «локальний фізіологічний імунотромбоз» і характеризується: системним запаленням, активацією тромбоцитів, активацією системи згортання крові, виснаженням системи антикоагуляції, порушенням фібринолізу, активацією ендотелію з розвитком ендотеліту (перебудовою метаболізму ендотелію на прозапальний лад), який може переходити в ГРДС II типу. ГРДС II типу отримав назву «системний патологічний мікросудинний тромбоз», який характеризується: вираженою системною запальною реакцією з «цитокіновим штормом», активацією тромбоцитів з їх дегрануляцією (вивільненням із них серотоніну, тромбоцитарного тромбопластину/фактора 3 тромбоцитів), їх функціональним виснаженням, агрегацією і споживанням, пошкодженням ендотелію, вивільненням тканинного фактора із субендотеліального простору, системним утворенням тромбіну, порушеннями в системі антикоагуляції, персистуючим пригніченням фібринолізу. У результаті пошкодження ендотелію і тромбування мікросудин у разі COVID-19 уражаються практично всі органи і системи.

Тромбоцитопенія вважається предиктором летального наслідку при COVID-19. У разі вмісту тромбоцитів до $50 \times 10^9/\text{л}$ летальність досягає 92,1 %; від 50 до $100 \times 10^9/\text{л}$ — 61,2 %; від 100 до $150 \times 10^9/\text{л}$ — показник летальності становить 17,5 % [9]. Переважно виживають ті пацієнти, у яких вміст тромбоцитів перевищує $200 \times 10^9/\text{л}$ [10].

Чутливість методу визначення концентрації D-димера становить 92,3 %, специфічність — 83,3 %. У разі концентрації в плазмі D-димера менше ніж 2 мкг/мл показник очікуваного виживання досягає 100 %. У випадках, коли концентрація D-димера перевищує 2 мкг/мл, летальність на 30–40-й день захворювання досягає 80 % [11] (у більшості лабораторій України концентрація D-димера визначається в мкг/л, таким чином, вищевказані показники необхідно множити на 1000).

У перебігу COVID-19 виділяють наступні фази/періоди: інкубаційний період — у середньому 5 дб; період клінічних проявів — 5–11-та доба — характеризується лихоманкою, кашлем, головним болем, діареєю; рання легенева фаза — 11–14-та доба — характеризується гіпоксією середнього ступеня (при інгаляції кисню через носові канюлі з швидкістю 4 л/хв — $\text{SaO}_2 < 94\%$); пізня легенева фаза — 14-та — 28-ма доба — характеризується прогресивним наростанням гіпоксії [12].

Гістологічні ознаки COVID-19: поширений тромбоз із мікроангіопатією, тромбоз капілярів альвеолокапілярної мембрани, який за інтенсивністю в 9 разів перевищує відповідний тромбоз у разі грипозної пневмонії [13].

Морфологічними ознаками ураження органів при COVID-19 вважаються мікротромбози судин легень, печінки, нирок, серця, головного мозку [14].

Частота виникнення гострої тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) у хворих на COVID-19 становить у перерахунку на всіх, хто захворів, у середньому 15 % (з коливаннями від 10 до 21 %), а в палатах інтенсивної

терапії — у середньому 23 % (з коливаннями від 17 до 32 %) [15, 16].

Порушення параметрів коагуляції вважається фактором негативного прогнозу у пацієнтів з коронавірусною пневмонією. Предикторами неживання на ранніх стадіях захворювання вважаються: подовження протромбінового часу, високі рівні продуктів деградації фібрину, фібриногену і D-димера, високі концентрації фібриногену, а на пізніх стадіях — подовження протромбінового часу, високі рівні продуктів деградації фібрину, фібриногену і D-димера, високе співвідношення ПДФ та D-димера (> 7), низька концентрація фібриногену, ознаки дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [17].

Профілактика виникнення та лікування коагулопатій і тромбоемболічних ускладнень у хворих на COVID-19

На сьогодні особливості проведення антикоагулянтної терапії у хворих на COVID-19 полягають в такому: усім хворим на COVID-19 призначається низькомолекулярні гепарини (НМГ) у профілактичних дозах; хворим палат інтенсивної терапії НМГ призначаються у зростаючих дозах; у разі наявності у хворих тромбозу глибоких вен або ТЕЛА НМГ призначаються в лікувальних дозах; хворим з ГРДС НМГ призначаються у зростаючих дозах [18].

Рекомендації Міжнародної асоціації з проблем тромбозу і гемостазу (ISTH)

1. Для профілактики венозних тромбоемболій рекомендується перевагу надавати НМГ або фондапаринуксу.
2. Рекомендуються стандартні профілактичні дози НМГ, але можуть використовуватись і середні терапевтичні дози.
3. У хворих, які знаходяться в критичних станах, тромбoproфілактика може здійснюватись НМГ і нефракціонованим гепарином (НФГ).
4. У хворих з ожирінням доза гепаринів розраховується на актуальну масу тіла або з використанням індексу маси тіла + 50 % розрахункової дози.
5. Після виписки із стаціонару антикоагулянтна терапія повинна бути продовжена протягом від 14 до 30 діб у пацієнтів з факторами ризику тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ).

Рекомендації CHEST (настанови і власний досвід авторів)

1. Тромбoproфілактика НМГ або фондапаринусом має переваги над НФГ.
2. Тромбoproфілактика НМГ і НФГ має переваги над механічними методами профілактики.
3. Дози гепаринів для тромбoproфілактики повинні перевищувати середньотерапевтичні дози і повинні збільшуватись пропорційно масі тіла.
4. Не рекомендують застосовувати методи механічної профілактики на фоні гепаринотерапії.
5. Після виписки із стаціонару тромбoproфілактику антикоагулянтами продовжують.

Таким чином, на сьогодні, по суті, не існує єдиного затвердженого міжнародного протоколу проведення антикоагулянтної терапії у пацієнтів з COVID-19 [19].

Антикоагулянтна терапія з метою зниження частоти тромбоемболічних ускладнень

Хворим середнього ризику ТЕУ з ІМТ менше ніж 30 кг/м^2 , які не потребують і потребують оксигенотерапії, рекомендують призначати НМГ у профілактичних дозах або фондапаринукс:

- еноксапарин 4000 МО п/ш 1 раз на добу або 2000 МО п/ш 1 раз на добу, якщо кліренс креатиніну (Clcr) від 15 до 30 мл/хв ;
- беміпарин 3500 МО п/ш 1 раз на добу, якщо Clcr $> 30 \text{ мл/хв}$;
- дальтепарин 5000 МО п/ш 1 раз на добу, якщо Clcr $> 30 \text{ мл/хв}$;
- фондапаринукс $2,5 \text{ мг п/ш}$ 1 раз на добу, якщо Clcr $> 50 \text{ мл/хв}$.

Хворим з високим ризиком ТЕУ з ІМТ більше ніж 30 кг/м^2 за відсутності інших факторів ризику тромбозу, а також у пацієнтів з ІМТ більше ніж 30 кг/м^2 з наявністю інших факторів ризику тромбозу, яким проводиться оксигенація з високим потоком O_2 через носові канюлі або проводиться штучна вентиляція:

- еноксапарин 4000 МО п/ш 2 рази на добу;
- еноксапарин 6000 МО п/ш 2 рази на добу, якщо маса тіла більша за 120 кг ;
- НФГ 200 МО/кг в/в протягом 24 годин, якщо Clcr $< 30 \text{ мл/хв}$.

Моніторинг антикоагулянтної терапії доцільно здійснювати за допомогою моніторингу анти-Ха-факторної активності. Необхідно уникати передозування НМГ. Тому треба підтримувати анти-Ха-факторну активність на рівні нижче за $1,2 \text{ МО/мл}$ для еноксапарину. У разі застосування НФГ анти-Ха-факторну активність рекомендують підтримувати на рівні $0,3\text{—}0,5 \text{ МО/мл}$ (контроль умісту тромбоцитів здійснювати кожні 48 годин) [20].

Хворим дуже високого ризику ТЕУ, у яких мають місце виражена системна запальна реакція (фібриноген більше за 8 г/л), гіперкоагуляція (концентрація D-димера більша за 3 мкг/мл або більша за 3000 мкг/л), яким проводиться ЕКМО або лікування антикоагулянтами тривалої дії, **рекомендовано:**

- **НМГ (еноксапарин)** у лікувальних дозах (100 МО/кг п/ш 2 р/добу, не перевищуючи дозу $10\,000 \text{ МО}$ 2 рази на добу);
- **НФГ** рекомендують застосовувати в дозі 500 МО/кг протягом 24 годин, якщо кліренс креатиніну нижчий за 30 мл/хв .

Дози антикоагулянтів повинні бути скориговані у хворих із синдромом поліорганної недостатності та з коагулопатією споживання.

Гепаринорезистентність розглядають як недооцінену проблему. Антикоагулянтна активність гепарину залежить від концентрації в плазмі антитромбіну ІІІ. Гепарин зв'язується з АТ ІІІ і активованими факторами згортання крові ІІа, ІХа, Ха, ХІа, ХІІа в потрібний

комплекс з наступною інактивацією активованих факторів згортання крові. До гепаринінактивуючих білків відносяться: фактор 4 тромбоцитів, фібриноген, VIII фактор згортання крові, гістидинзбагачений глікопротеїн. У пацієнтів з COVID-19, які знаходились у палатах ІТ, резистентність до гепарину зафіксована у 80 % випадків, а у 100 % пацієнтів — зниження активності терапевтичних доз НМГ. Для поповнення запасів АТ III необхідно переливати нативну плазму — 1 доза на тиждень [21].

Говорячи про ендотеліальну дисфункцію при SARS-CoV-2, не можна не згадати про препарати, що містять L-аргінін. І тут важливо відзначити не лише їх пряму дію, спрямовану на збільшення рівня NO [22]. Справа в тому, що нормальна імунна система залежить від кількості L-аргініну, доступного в організмі. Відомо, що аргіназа є невід'ємною частиною певних субпопуляцій гранулоцитів, які можуть вивільнятися локально або систематично при виникненні імунної відповіді. Крім того, відбувається накопичення незрілих мієлоїдних клітин, які експресують аргіназу, що вивільняється при боротьбі з певними захворюваннями. Ці клітини, що експресують аргіназу, можуть зменшувати кількість L-аргініну [23].

У роботах R. Geiger та співавторів було показано, що функція Т-клітин залежить від рівня L-аргініну [24]. Повідомлялося про зниження здатності лімфоцитів до проліферації у пацієнтів із сепсисом у критичному стані, що корелювало зі зменшенням доступності L-аргініну [25]. Більше того, було виявлено, що введення L-аргініну корисне для підтримки імунного гомеостазу, особливо з точки зору функції Т-клітин та макрофагів [26]. Фактично L-аргінін необхідний для перемикавання макрофагів з M1 на M2.

Було показано, що дефіцит L-аргініну призводить до зниження проліферації Т-клітин та викликає зниження відповіді в опосередкованій Т-клітинами пам'яті [27]. Аналізи *in vitro* підтвердили, що L-аргінін може відновлювати функцію Т-клітин [28]. Механічні імуносупресивні ефекти мієлоїдних супресорних клітин (MDSC) через виснаження L-аргініну та мітохондріальну дисфункцію лімфоцитів були продемонстровані на моделях раку. Збільшення кількості MDSC, яке спостерігається при COVID-19, безпосередньо корелює з підвищеною активністю аргінази та лімфопенією. Моноцитарні MDSC значно збільшилися в крові пацієнтів із COVID-19 і були тісно пов'язані з тяжкістю захворювання. Було показано, що MDSC пригнічують проліферацію Т-клітин і продукцію IFN- γ , принаймні частково, за допомогою аргіназозалежного механізму, що переконливо вказує на роль цих клітин у дисрегульованій імунній відповіді при COVID-19 [29]. Дійсно, MDSC експресують високі рівні аргінази, яка метаболізує L-аргінін до орнітину та сечовини, ефективно виснажуючи цю амінокислоту з мікрооточення. Відомо, що виснаження L-аргініну пригнічує передачу сигналів рецептора Т-клітин, що в кінцевому підсумку призводить до дисфункції Т-клітин і до збільшення генерації активних форм кисню, тим самим загострюючи запалення [30].

У недавньому дослідженні, присвяченому COVID-19, було визначено біодоступність L-аргініну у трьох когортах: безсимптомних здорових дорослих, дорослих, госпіталізованих з COVID-19, та дітей, госпіталізованих з COVID-19, і було встановлено, що як дорослі, так і діти з COVID-19 демонстрували значно нижчі рівні L-аргініну в плазмі (а також біодоступність L-аргініну) порівняно з контрольною групою [31]. Крім того, низьке співвідношення L-аргініну та орнітину, яке спостерігається у пацієнтів з COVID-19, вказує на підвищення активності аргінази у цих пацієнтів. В іншому дослідженні було показано, що рівні L-аргініну в плазмі обернено корелюють з тяжкістю COVID-19 [32]. Це дослідження також показало, що експресія активованого комплексу GPIIb/IIIa (PAC-1), який, як відомо, бере участь в активації тромбоцитів та тромбоемболічних подіях, вища на тромбоцитах пацієнтів з тяжкою формою COVID-19 порівняно зі здоровими людьми контрольної групи та корелює з плазматичною концентрацією L-аргініну [32].

Ці докази суперечать нещодавно запропонованій стратегії виснаження L-аргініну при COVID-19, заснованій на припущенні, що деякі етапи життєвого циклу вірусу SARS-CoV-2 можуть залежати від залишків L-аргініну (наприклад, білок нуклеокапсид містить 6,9 % L-аргініну) [33].

Фактично було показано, що зниження біодоступності L-аргініну викликає зниження відповіді та функції Т-клітин, що зрештою призводить до підвищеної сприйнятливості до інфекцій. Дванадцять тижнів безперервного прийому L-аргініну значно знизили рівень IL-21 [34], у той час як NO, як було показано, пригнічує проліферацію та функцію людських клітин Th17, що відіграє важливу роль у патогенезі «цитокінового шторму» та гіперзапальних явищ, що спостерігаються у пацієнтів із COVID-19.

Більш високі рівні L-аргініну пов'язані з нижчими рівнями CCL-20, ліганду CCR6, що є частиною системи хемотаксису, яка індукується у відповідь на коронавірусні інфекції [35]. Дані факти роблять доцільним використання донаторів L-аргініну у схемі лікування пацієнтів із коронавірусною інфекцією.

Висновки

Проведений огляд переконливо показує, що інфекція SARS-CoV-2 сприяє розвитку ендотеліту у різних органах як наслідок вірусного ураження. Саме наявністю COVID-19-індукованого ендотеліту можна пояснити системне порушення мікроциркуляції у різних судинних руслах та їх клінічні наслідки.

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

Інформація про внесок кожного автора. Бондар М.В. — збір літературного матеріалу, підготовка результатів дослідження до аналізу; Пилипенко М.М. — визначення дизайну дослідження, узагальнення результатів дослідження; Лоскутов О.А. — аналіз матеріалів дослідження, узагальнення результатів дослідження.

Список літератури

1. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383(2). P. 120-128.
2. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L. et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8(7). P. 681-686.
3. Tang N., Li D., Wang X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 18(4). P. 844-847.
4. Leppkes M., Knopf J., Naschberger E. et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine.* 2020. Vol. 58. 102925.
5. Gando S., Wada T. Thromboplasmin inflammation in COVID-19 Coagulopathy: Three Viewpoints for Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Front Immunol.* 2021. Vol. 12. 649122.
6. Карпов Ю.А. Эндотелий — новая мишень для лечебного действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. *Терапевтический архив.* 2004. Т. 76. № 6. С. 94-96.
7. Ji H.-L., Zhao R., Matalon S. et al. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiol. Rev.* 2020. Vol. 100(3). P. 1065-1075.
8. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl. Res.* 2020. Vol. 220. P. 1-13.
9. Yang X., Yang Q., Wang Y. et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 18(6). P. 1469-1472.
10. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2020. Vol. 506. P. 145-148.
11. Zhang L., Yan X., Fan Q. et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 18(6). P. 1324-1329.
12. Abelardejo P. Expert Review of anti-infective Therapy. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1808462>
13. Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020. Vol. 46(6). P. 1089-1098.
14. Mizurini D.M., Hottz E.D., Bozza P.T. et al. Fundamentals in COVID-19-Associated Thrombosis: Molecular and Cellular Aspects. *Front Cardiovasc. Med.* 2021. Vol. 8. 785738.
15. Roncon L., Zuin M., Barco S. et al. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Intern. Med.* 2020. Vol. 82. P. 29-37.
16. Poissy J., Goutay J., Caplan M. et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation.* 2020. Vol. 142(2). P. 184-186.
17. Arachchilage D.R.J., Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 18(5). P. 1233-1234.
18. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020. Vol. 135(23). P. 2033-2040.
19. Prevention and management of venous thromboembolism in COVID-19 (A rapid national clinical guideline). <https://www.sign.ac.uk/media/1893/20210915-prevention-and-management-of-thromboembolism-peer-review-draft.pdf>
20. Susen S., Tacquard C.A., Godon A. et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Critical Care.* 2020. Vol. 24. P. 364.
21. White D., MacDonald S., Bull T. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020. Vol. 50(2). P. 287-291.
22. Adebayo A., Varzideh F., Wilson S. et al. L-Arginine and COVID-19: An Update. *Nutrients.* 2021. Vol. 13(11). 3951.
23. Szeffel J., Danielak A., Kruszewski W.J. Metabolic pathways of L-Arginine and therapeutic consequences in tumors. *Adv. Med. Sci.* 2019. Vol. 64. P. 104-110.
24. Geiger R., Rieckmann J.C., Wolf T. et al. L-Arginine Modulates T Cell Metabolism and Enhances Survival and Anti-tumor Activity. *Cell.* 2016. Vol. 167. P. 829-842.
25. Uhel F., Azzaoui I., Gregoire M. et al. Early Expansion of Circulating Granulocytic Myeloid-derived Suppressor Cells Predicts Development of Nosocomial Infections in Patients with Sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017. Vol. 196. P. 315-327.
26. Tepaske R., Velthuis H., Oudemans-van Straaten H.M. et al. Effect of preoperative oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001. Vol. 358. P. 696-701.
27. Zhu X., Pribis J.P., Rodriguez P.C. et al. The central role of arginine catabolism in T-cell dysfunction and increased susceptibility to infection after physical injury. *Ann. Surg.* 2014. Vol. 259. P. 171-178.
28. Bronte V., Zanovello P. Regulation of immune responses by L-Arginine metabolism. *Nat. Rev. Immunol.* 2005. Vol. 5. P. 641-654.
29. Falck-Jones S., Vangeti S., Yu M. et al. Functional monocytic myeloid-derived suppressor cells increase in blood but not airways and predict COVID-19 severity. *J. Clin. Investig.* 2021. Vol. 131. e144734.
30. Dean M.J., Ochoa J.B., Sanchez-Pino M.D. et al. Severe COVID-19 Is Characterized by an Impaired Type I Interferon Response and Elevated Levels of Arginase Producing Granulocytic Myeloid Derived Suppressor Cells. *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 695972.
31. Rees C.A., Rostad C.A., Mantus G. et al. Altered amino acid profile in patients with SARS-CoV-2 infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2021. Vol. 118(25). e2101708118.
32. Sacchi A., Grassi G., Notari S. et al. Expansion of Myeloid Derived Suppressor Cells Contributes to Platelet Activation by L-Arginine Deprivation during SARS-CoV-2 Infection. *Cells.* 2021. Vol. 10. P. 2111.
33. Grimes J.M., Khan S., Badeaux M. et al. Arginine depletion as a therapeutic approach for patients with COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* 2021. Vol. 102. P. 566-570.
34. Liao S.Y., Linderholm A., Showalter M.R. et al. L-Arginine as a potential GLP-1-mediated immunomodulator of Th17-related cytokines in people with obesity and asthma. *Obes. Sci. Pract.* 2021. Vol. 7. P. 339-345.
35. Thomassen M.J., Buhrow L.T., Connors M.J. et al. Nitric oxide inhibits inflammatory cytokine production by human alveolar macrophages. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1997. Vol. 17. P. 279-283.

Отримано/Received 06.12.2021

Рецензовано/Revised 13.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 15.12.2021 ■

Information about authors

M. Bondar, PhD, Associate Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: bondaranna651@gmail.com
 M. Pilipenko, Associate Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: maxpyl@yahoo.com
 O. Loskutov, MD, PhD, Professor, Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: doclosk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7646-9193>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. *Bondar M.V.* — search of literature sources, preparation of study results for the analysis; *Pilipenko M.M.* — study design, generalization of the study results; *Loskutov O.A.* — analysis of the study data, generalization of the study results.

M.V. Bondar, M.M. Pilipenko, O.A. Loskutov
Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The endothelium is the main target of coronavirus infection

Abstract. *Background.* The world currently has a wealth of clinical experience in the treatment of SARS-Co-2. However, more and more work is emerging that opens up new data on the manifestations of this viral disease and its consequences, which can affect both the change in its clinical picture and the quality of life of patients with COVID-19. Therefore, this work was aimed to summarize the results of literature research and our experience of intensive care of endothelial dysfunction in coronavirus infection. *Material and methods.* The work is based on the results of a study on the Internet search engines Google and PubMed, with the keywords: intensive care SARS-CoV-2, pathophysiological changes in coronavirus in-

fection, endothelial dysfunction. *Results.* This review presents the pathogenetic links of COVID-19, mechanisms of viral endothelial damage, mechanisms of hypercoagulopathy, the main directions of prevention and treatment of endothelial dysfunction. *Conclusions.* The examination convincingly showed that SARS-CoV-2 infection promotes the development of endotheliitis in various organs as a result of viral infection. The presence of COVID-19-induced endotheliitis can explain the systemic microcirculation disorders in various vascular channels and their clinical consequences.

Keywords: COVID-19; endothelium; coagulopathies; fibrinolysis; low molecular weight heparins; unfractionated heparin; review

Кучинська І.А.^{1,2}, Богомаз В.М.^{2,3}, Галушко О.А.¹, Сидорова А.О.^{2,3},
Андрюхов А.Г.², Романюк В.П.^{2,3}, Антонюк Л.І.²

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

² МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна

³ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

COVID-19 і сепсис: клінічні паралелі особливостей перебігу та напрямки лікування

Резюме. Стаття присвячена аналізу синдромокомплексів при сепсисі та тяжкому перебігу COVID-19, визначені основні патофізіологічні пріоритети в діагностиці та відмінності в лікуванні.

Ключові слова: сепсис; синдром системної запальної відповіді; COVID-19; імуносупресія; діагностичні критерії; лікування; огляд

Вступ

Сепсис є небезпечним для життя системним захворюванням, пов'язаним із порушенням реакції організму на інфекцію, і залишається глобальним тягарем, що вбиває близько 11 мільйонів людей щорічно. У грудні 2019 року виник новий тип захворювання із поєднанням респіраторного дистрес-синдрому, пневмонії та системної запальної відповіді, що отримав назву «коронавірусна хвороба 2019» (COVID-19). Це захворювання було викликане респіраторним вірусом — коронавірусом-2 (SARS-CoV-2), що станом на 11 січня 2022 року в усьому світі спричинив загибель понад 5 539 420 людей (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>).

Швидке поширення SARS-CoV-2 викликало глобальні соціальні, економічні та медичні втрати. На сьогодні, коли доступно багато наукових даних про COVID-19, Глобальний альянс із вивчення сепсису більш точно стверджує, що COVID-19 справді викликає сепсис, і ці два стани мають багато схожих патофізіологічних та клінічних ознак [1], але чи це так?

Наприклад, у нещодавніх публікаціях про тяжкі випадки COVID-19 у Сполучених Штатах повідомляється, що понад 30 % пацієнтів мали ознаки ураження печінки, а 75 % хворих мали ознаки пригніченої імунної відповіді. В іншій серії статей повідомлялося про розвиток гострої ниркової недостатності майже у 20 % пацієнтів, які отримували допомогу у відділенні

інтенсивної терапії (ВІТ), і обидва повідомлення інформували про часті випадки досить тяжкого септичного шоку серед зазначеної когорти пацієнтів, перебіг якого вимагав інотропної підтримки майже у 70 % хворих [2]. Недавнє дослідження з Китаю повідомило, що у 28 % пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, розвивалися ознаки тяжкого ураження серця (потенційно внаслідок прямого вірусного пошкодження серцевого м'яза), що призвело до серцевої недостатності, порушення ритму та п'ятикратного зростання ризику летальності [3]. Оскільки дуже обмежені методи лікування, ефективні проти самого вірусу, очевидно, що найкращий спосіб допомоги пацієнтам при тяжкому перебігу COVID-19 — чіткий моніторинг сепсису. Помітно, що в пацієнтів як із сепсисом, так і з COVID-19 є схожі патофізіологічні прояви, такі як тромбоцитопенія, споживання, гемолітична анемія, системний внутрішньосудинний мікротромбоз, синдром поліорганної дисфункції, коагулопатія, септичний шок, дихальна недостатність, лихоманка, лейкопенія/лейкоцитоз, гіпотензія, висока продукція цитокінів, висока схильність до опортуністичних інфекцій тощо.

Ураховуючи паралелі в патогенезі та клінічних проявах сепсису та COVID-19, висока ймовірність того, що лікування сепсису, яке має встановлені підходи в більшості систем охорони здоров'я, може допомогти і в лікуванні хворих на COVID-19.

Імунопатогенез та патофізіологічні аспекти сепсису та COVID-19

Сепсис — дизрегуляція імунної системи?

При бактеріальній інфекції рецептори розпізнавання патерну (PRR) зв'язуються із патогенами з метою передачі інформації всередину клітини. PRR, експресовані на поверхні моноцитів і нейтрофілів, активують внутрішньоклітинні кіназні шляхи, що індукують активацію ядерного фактора карпа В (NF- κ B) у цитоплазмі. Потім NF- κ B переміщується в ядро, щоб активувати прозапальну відповідь для усунення патогена(-ів) [4]. Прозапальні реакції включають активацію лейкоцитів, продукцію цитокінів, активацію індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS), комплементу, активацію коагуляції та ферментну активацію клітинних протеаз. Однак, незважаючи на такий тип реакцій, патогени можуть зберігатися у крові, вступаючи в складну взаємодію з імунною системою, що призводить до розвитку сепсису [5]. Сепсис характеризується дисбалансом між про- та протизапальною реакцією. Інтенсивна продукція прозапальних медіаторів може призвести до «цитокінового шторму», який дизрегулює імунну відповідь і активує патологічні запальні розлади [6]. Порушення регуляції імунної відповіді та продукція оксиду азоту (NO) можуть посилювати ураження ендотелію та розвиток значних гематопатологічних змін. Гіперпродукція NO призводить до персистуючої вазодилатації, порушення притоку крові до органів, гіповолемічного та гіпоксичного сценарію розвитку синдрому поліорганної дисфункції. Дослідження показали, що системне пошкодження ендотелію призводить до гострого ураження легень і розвитку респіраторного дистрес-синдрому [7]. C3a та C5a із системи комплементу пов'язують із сильним підвищенням регуляції факторів згортання, що призводить до дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ). Тривала активація NF- κ B і знижений рівень каспази-3 затримують апоптоз активованих макрофагів і нейтрофілів, що призводить до пошкодження органів та імуносупресії. Пригнічення імунітету під час сепсису включає зниження експресії людського лейкоцитарного антигену (HLA) DR на моноцитах крові та підвищення рівня протизапальних цитокінів (IL-10), що викликає імунопараліч [8]. Імуносупресія сприяє інвазії умовно-патогенної інфекції, наприклад при внутрішньолікарняній інфекції.

COVID-19 — дизрегуляція імунної системи?

Початкові дослідження продемонстрували, що тяжкість перебігу COVID-19 є прямою кореляцією з сироватковими рівнями прозапальних цитокінів, включаючи інтерлейкін (IL) 6 та IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-17, а також гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (G-CSF), фактор стимуляції колонії гранулоцитів та макрофагів (GM-CSF), людський інтерферон-індукційний білок 10 (IP10), моноцит-хемотаксичний білок 1 (MCP1), хемокін (C-C motif) ліганд-3 (CCL3) і фактор некрозу пухлини (TNF) [9, 10]. Було припущено, що підвищення рівнів прозапальних цитокінів у контексті «цитокінового шторму» може призвести до шоку та пошкодження тканин і як наслідок — до поліорганної недостатності [11, 12]. Вивільнення цитокінів

також сприяє легеневому ураженню, що призводить до масивної інфільтрації нейтрофілів і макрофагів, дифузного ураження альвеол із розвитком гіалінових мембран і потовщення альвеолярної стінки [13].

Однак низка останніх досліджень, зокрема проведених Leisman та співавт. (2021), починають заперечувати центральну роль «цитокінового шторму» у тяжких випадках COVID-19. Наприклад, було продемонстровано, що підвищення запальних цитокінів у пацієнтів із тяжким і критичним перебігом COVID-19, включаючи підвищення IL-6, значно нижче, ніж у пацієнтів із порівнянними станами, такими як гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), що не пов'язаний із COVID-19 та сепсисом. У тому ж дослідженні декілька нецитокінових біомаркерів, включаючи D-димер, С-реактивний білок і феритин, були підвищені аналогічно або більше в пацієнтів із COVID-19, ніж у пацієнтів із сепсисом або ГРДС [14].

Ускладнення COVID-19 найчастіше пов'язують із розвитком імуносупресії, більше з лімфопенією, аніж із розвитком «цитокінового шторму» [15]. Було продемонстровано, що Т-лімфопенія, особливо рівень CD4+ і CD8+ Т-клітин, помітно знижується в пацієнтів із COVID-19, що може означати пряме пошкодження лімфоцитів вірусом SARS-CoV-2 [16, 17]. Окрім того, на відміну від «цитокінового шторму», який є епізодичним явищем, персистуюча лімфопенія є беззаперечною у важкохворих пацієнтів із COVID-19 і призводить до збільшення вторинних інфекцій та летальності.

Власні спостереження

Мета роботи: встановити наявність взаємозв'язку між лімфопенією в госпіталізованих пацієнтів та їх віком, тяжкістю перебігу захворювання, необхідністю кисневої підтримки та показником летальності.

Матеріали та методи. За період 2020–2021 рр. у дослідження було включено 108 дорослих пацієнтів (50 жінок та 58 чоловіків віком від 63 до 72 років), госпіталізованих у стаціонарне відділення з діагнозом: коронавірусна хвороба — COVID-19, хоча б із одним епізодом лімфопенії (абсолютне число лімфоцитів (АЧЛ) < 1,0 Г/л). Серед досліджених випадків підгрупа померлих нараховувала 30 осіб (13 жінок і 17 чоловіків, середній вік $71,9 \pm 10,3$ року), підгрупа пацієнтів, що одужали — 78 осіб, середній вік $60,2 \pm 13,4$ року. Результат вважався вірогідним при $p < 0,05$.

Результати. Аналізуючи рівень лімфопенії залежно від тяжкості перебігу захворювання, було встановлено, що найменший середній показник АЧЛ у групі пацієнтів, що потребували кисневої підтримки, становив $0,4 \pm 0,03$ Г/л, тоді як у групі кисневонезалежних пацієнтів — $0,62 \pm 0,03$ Г/л. Проте вірогідних відмінностей при порівнянні цих підгруп не знайдено. Середне значення найнижчого рівня АЧЛ у пацієнтів, які одужали після перенесеного коронавірусного захворювання, становило $0,62 \pm 0,06$ Г/л, що вірогідно вище ($p < 0,05$), ніж у померлих пацієнтів — $0,24 \pm 0,03$ Г/л.

Висновки. Наявність лімфопенії є одним із можливих прогностичних лабораторних маркерів тяжкості перебігу COVID-19. Українські показники АЧЛ асо-

ційовані з несприятливим прогнозом для пацієнтів та високим показником летальності. Помірна лімфопенія може спостерігатися в пацієнтів, які не потребують кисневої підтримки, проте такі хворі повинні підлягати більш ретельному клінічному та лабораторному спостереженню та аналізу перебігу захворювання [18]. Отримані дані, вперше опубліковані в Україні, знайшли літературне підтвердження і в низці закордонних публікацій [12, 13].

Обговорення Паралелі клінічних проявів COVID-19 та сепсису

Клінічні прояви маніфестації COVID-19 класифікуються від легких (сухий кашель, втрата нюху, помірна гіпертермія, біль у горлі, слабкість тощо) до середнього ступеня тяжкості і тяжких (вкорочення вдиху, задишка, тахіпное, респіраторний дистрес-синдром, ковідний пневмоніт). Тяжкі випадки захворювання часто супроводжуються синдромом поліорганної дисфункції, септичним шоком. Як і при сепсисі, симптоми COVID-19 включають підвищення білірубину, гіпоксію, зниження швидкості клубочкової фільтрації та гіпоальбумінемію [19]. Окрім того, ішемічна хвороба серця, хронічна ниркова недостатність і деменція також поширені як у пацієнтів із COVID-19, так і в пацієнтів із сепсисом [20, 30]. Більш того, ДВЗ-синдром і аномальна коагуляція, пов'язані з сепсисом, також спостерігалися при тяжкому перебігу COVID-19, хоча механізми коагулопатії у хворих на COVID-19 поки що остаточно не визначені. Було припущено, що SARS-CoV-2 напряду пошкоджує клітини ендотелію судин. Гематологічний фенотип коронавірусної коагулопатії дещо відрізняється від типового сепсису: при сепсисі спостерігається картина гіперкоагуляції і пригнічення фібринолізу, а при COVID-19 у пацієнтів діагностуються локальні тромбоутворення як венозного, так і артеріального походження [21]. Згідно з висновками Sepsis-3 International Consensus (3-й Міжнародний консенсус із вивчення сепсису), пацієнти з перерахованими вище ускладненнями відповідають діагностичним критеріям сепсису та септичного шоку, що означає, що інфекція SARS-CoV-2 є фактором ризику розвитку сепсису, а не навпаки. Це підтверджує нещодавнє дослідження, у якому вірусний сепсис був найбільш частим ускладненням

COVID-19 і асоціювався з високою смертністю пацієнтів від тяжкої форми коронавірусної хвороби [21].

Підходи до лікування тяжкої форми COVID-19: уроки сепсису

Через три місяці від початку пандемії COVID-19 були видані рекомендації з менеджменту критично хворих дорослих пацієнтів із COVID-19 [22]. Нижче наведені деякі пропозиції щодо того, як боротися з трьома основними ускладненнями: гіперзапальною реакцією, імуносупресією та гіповолемією в пацієнтів із COVID-19 на основі уроків сепсису [23].

Відмінності у лікуванні тяжкої форми COVID-19: уроки сепсису

Висока складність і гетерогенність пацієнтів з COVID-19, які потребують багатокомпонентного лікування, передбачає врахування наступних чинників:

1. Реплікація вірусу (ремдесивір показав сприятливі ефекти) [24].
2. Контроль запального каскаду («цитокінового шторму»). Терапевтичні варіанти, запропоновані для COVID-19: використання антагоніста рецептора IL-1 анакінри (Anakinra, Kineret) або інгібітора рецептора IL-6 тоцилізумабу (Tocilizumab) [25].
3. Зменшення утворення тромбів (антикоагулянтна терапія).
4. Сумнівний ефект від кортикостероїдів, особливо високих доз і тривалого застосування (описано, що SARS-CoV-2 експресує вірусну амінокислотну послідовність, яка імітує адренокортикотропний гормон господаря — АКТГ). Лікування кортикостероїдами підвищує рівень цих гормонів і здатне блокувати запальну відповідь проти SARS-CoV-2. І лише у важкохворих із сепсисом кортикостероїди можуть призвести до невеликого зниження смертності [26]. Рекомендовано застосування дексаметазону при кисневій підтримці, при вагітності — гідрокортизону 80 мг в/в, або преднізолону — 40 мг перорально максимально 10 днів [26].
5. Терапія моноклональними антитілами Ronapreve чи Regkirona Ronapreve 120 mg/mL: casirivimab і imdevimab — це два нейтралізуючі рекомбінантні людські моноклональні антитіла IgG1 (Committee for Medicinal Products for Human Use, 2021).
6. Антибактеріальна терапія.

Таблиця 1. Основні підходи до лікування тяжкої форми COVID-19 відповідно до рекомендацій Sepsis Campaign Alliance 2021

Патологічний стан	Запропоновані підходи	Ступінь доказовості
Імуносупресія	Блокування імунних контрольних точок, зокрема PD-1/PDL-1, для відновлення імунної компетентності в пацієнтів із COVID-19	Слабка рекомендація
Гіперзапальна реакція	Оцінка параметрів: ШОЕ, С-РБ, ІЛ-6, ІЛ-8, прокальцитонін, феритин, рецептор активатора плазміногену розчинної урорінази. Використання підходів, що підвищують імунітет, таких як вітаміни, антиоксиданти та інші харчові добавки, що можуть підвищити імунну відповідь, також слід розглянути для лікування пацієнтів із імуносупресією при COVID-19	Слабка рекомендація
Гіповолемія, що призводить до гіпотензії, низької перфузії тканин і поліорганної дисфункції	Рідинна ресусцитація з метою відновлення внутрішньосудинного об'єму, адекватної перфузії тканин та гомеостазу органів. Вазопресори та судинні дилататори	Слабка рекомендація Слабка рекомендація

Важлива роль у лікуванні тяжкої форми коронавірусного захворювання належить щоденній переоцінці тактики лікування та чіткому клінічному і лабораторному моніторингу пацієнтів:

— **покращення:** періодичне підвищення температури до 38 °C, С-реактивний білок знижується чи в нормі;

— **погіршення:** тривала гіпертермія, зростання С-реактивного білка, зниження респіраторного індексу, нові зміни на рентгені чи при виконанні УЗД легень, гемодинамічна нестабільність, зростання РСТ > 0,5, необхідний забір посівів (мокротиння, сеча, кров).

Антибактеріальна терапія: stop — немає ознак бактеріальної інфекції, РСТ < 0,25; немає фокальних консолидацій під час виконання УЗД легень чи рентгену, покращення респіраторного індексу.

Антибактеріальна терапія: продовження — ознаки розвитку пневмонії/вентилятор-асоційованої пневмонії, катетер-асоційованої інфекції, пошук джерела інфекції. Призначення антибіотиків із урахуванням:

— алергічного анамнезу;

— можливої супутньої інфекції сечовивідного тракту;

— ранніх ознак гострого ураження нирок;

— локального паспорту відділення;

— локальних мультирезистентних штамів.

Механізми, за допомогою яких вірусні інфекції, включаючи SARS-CoV-2, можуть спричинити супутні та вторинні бактеріальні інфекції, включають пошкодження дихальних шляхів і водночас дефекти як уродженої, так і набутої імунної відповіді, що забезпечує сприятливе середовище для росту бактерій, приєднання інфекції та вторгнення в здорові ділянки легень. Langford et al. прослідкували наявність супутньої інфекції у 3,5 % (95% ДІ 0,4–6,7) та вторинної інфекції у 14,3 % (95% ДІ 9,6–18,9) пацієнтів із COVID-19 [28]. Частка пацієнтів із COVID-19 із бактеріальною інфекцією становила 6,9 % (95% ДІ 4,3–9,5): від 5,9 % у госпіталізованих пацієнтів до 8,1 % серед важкохворих. Незважаючи на загальний низький рівень діагностованих бактеріальних інфекцій, понад 70 % пацієнтів отримували антибіотики, що свідчить про надмірне неконтрольоване призначення антибактеріальних засобів. У нещодавньому систематичному огляді та метааналізі препринтів, що включає 48 статей, загальна поширеність супутньої інфекції становила 12 % (95% ДІ 6–18), а суперінфекції — 14 % (95% ДІ 9–21), із найвищою поширеністю 17 % (95% ДІ 1–43) серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії. Серед тих, у кого були супутні інфекції, трьома найбільш часто виявленими бактеріями були стрептококи (17,9 %), *Klebsiella pneumoniae* (16,7 %) та *Haemophilus influenzae* (12,4 %). Трьома найбільш часто ідентифікованими вірусами серед пацієнтів із супутньою інфекцією були вірус грипу типу А (8,1 %), риновірус (6,3 %) та коронавіруси, що не належать до SARS-CoV-2 (3,7 %), серед грибкових збудників — лише *Candida* spp. (0,7 %) і *Mucor* spp. (0,7 %) [27]. У пацієнтів, які не хворіють на COVID, дані Міжнародного консорціуму з контролю внутрішньолікарняних інфекцій (INICC) чітко показують більш високі показники катетер-асоційованої інфекції

судинного русла, вентилятор-асоційованої пневмонії та катетер-асоційованих інфекцій сечовивідних шляхів. Автори повідомили, що найпоширенішими порушеннями функції органів перед смертю були легеневі (81,7 %), неврологічні (57,3 %) та ниркові (39 %). Цікаво, що септичний шок був діагностований у 40,2 % випадків, а зазначений як основна причина смерті лише у 26,8 % пацієнтів [29].

Висновки

Тяжкість пандемії COVID-19 вимагає різноманітних рішень, висока складність і гетерогенність пацієнтів із коронавірусним захворюванням, які потребують багатопрофільного лікування, і надалі потребують досліджень. Адаптація існуючих схем лікування захворювань із подібним патогенезом перебігу може допомогти покращити результати лікування та знизити смертність, пов'язану з інфекцією SARS-CoV-2. Проте при обговоренні паралелей між COVID-19 і сепсисом, з урахуванням їх схожості щодо імунопатогенезу та патофізіології, запропоновані лікувальні позиції слід переглядати індивідуально, з оглядом на клінічну оцінку пацієнта та лабораторні показники.

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

Список літератури

1. Schlappbach L.J., Trick J., Roger T. Editorial: The immunology of sepsis—understanding host susceptibility, pathogenesis of disease, and avenues for future treatment. *Front. Immunol.* 2020. 11. 1–4. doi: 10.3389/fimmu.2020.01263.
2. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020. 395. 200–11. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
3. Chang J.C. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. *Thromb. J.* 2019. 17. 1–9. doi: 10.1186/s12959-019-0198-4.
4. Angus D.C., Van Der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *New Engl. J. Med.* 2013. 369. 840–51. doi: 10.1056/NEJMr1208623.
5. Pop-Began V., Păunescu V., Grigorean V., Pop-Began D., Popescu C. Molecular mechanisms in the pathogenesis of sepsis. *J. Med. Life.* 2014. 7. 38–41. doi: 10.4172/2155-9899.S1.019.
6. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin. Immunopathol.* 2017. 39. 517–28. doi: 10.1007/s00281-017-0639-8.
7. Huang M., Cai S., Su J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20. 1–31. doi: 10.3390/ijms20215376.
8. Poll T., van de Veerdonk F.L., Scicluna B.P., Netea M.G. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat. Rev. Immunol.* 2017. 17. 407–20. doi: 10.1038/nri.2017.36.
9. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020. 395. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

10. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020. 71. 762-8. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
11. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020. Feb. 15. 395(10223). 497-506.
12. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020 Jul. 28. 71(15). 762-768.
13. Wang C., Xie J., Zhao L. et al. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *E. Bio. Med.* 2020. 57. 1-9. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102833.
14. Leisman D.E., Ronner L., Pinotti R., Taylor M.D., Sinha P., Calfee C.S. et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respiratory Med.* 2020. 8. 1233-44. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5.
15. Remy K.E., Mazer M., Striker D.A., Ellebedy A.H., Walton A.H., Unsinger J. et al. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections. *JCI Insight.* 2020. 5. 1-15. doi: 10.1172/jci.insight.140329.
16. Wang F., Nie J., Wang H., Zhao Q., Xiong Y., Deng L. et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J. Infect. Dis.* 2020. 221. 1762-9. doi: 10.1093/infdis/jiaa150.
17. Zheng M., Gao Y., Wang G., Song G., Liu S., Sun D. et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* 2020. 17. 533-5. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2.
18. Костюк Т.Р., Левчук А.О., Сидорова А.О. Вивчення ролі лімфопенії у перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів. *Український науково-медицинський молодіжний журнал.* 2021. № 3. С. 42.
19. Roham M., Abbaszadeh A., Zendehelel A., Momeni M., Mirzae N., Gholami M. Prognostic factors of sepsis rapid progression in patients admitted to Intensive Care Unit. *Ann. Trop. Med. Public Health.* 2017. 10. 1770-3. doi: 10.4103/ATMPH.ATMPH_646_17.
20. Perez-Guzman P.N., Daunt A., Mukherjee S., Crook P., Forlano R., Kont M.D. et al. Clinical characteristics and predictors of outcomes of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in a Multiethnic London National Health Service Trust: A retrospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 2020. 1-11. doi: 10.1093/cid/ciaa1091.
21. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020. 395. 1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
22. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar. 28. 395(10229). 1054-1062.
23. Alhazzani W., Miller M.H., Arabi Y.M., Loebe M., Gong M.N., Fan E. et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intens. Care Med.* 2020. 46. 854-7. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.
24. Grein J., Ohmagari N., Shin D. et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe COVID-19. *Engl. J. Med.* 2020 Jun. 11. 382(24). 2327-2336.
25. Shakoory B., Carcillo J.A., Chatham W.W. et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit. Care Med.* 2016 Feb. 44(2). 275-81.
26. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *RECOVERY Collaborative Group. Engl. J. Med.* 2021 Feb. 25. 384(8). 693-704. [PubMed] [Ref list] (RECOVERY).
27. Кучинська І.А., Савченко Б.О., Андрюхов А.Г., Іванченко А.М., Асташкіна Н.В., Гулеватий Є.О. Синдром поліорганної недостатності в пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної хвороби (COVID-19). *Медицина невідкладних станів.* 2021. 17(2). С. 30-38. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230632>.
28. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R., Soucy J.R., Daneman N. Bacterial coinfection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020 Dec. 26(12). 1622-1629.
29. Ketcham S.W., Bolig T.C., Molling D.J., Sjoding M.W., Flanders S.A., Prescott H.C. Causes and Circumstances of Death among Patients Hospitalized with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021 Jun. 18(6). 1076-1079.
30. Halushko O., Loskutov O., Kuchynska I., Boliuk M., Synytsyn M. The Main causes of the complicated course of COVID-19 in patients with diabetes mellitus and treatment (review). *Georgian Medical News.* 2020 Oct. 307. 114-120. PMID: 33270588.

Отримано/Received 03.12.2021

Рецензовано/Revised 10.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 13.12.2021 ■

I.A. Kuchynska^{1,2}, V.M. Bogomaz^{2,3}, O.A. Halushko¹, A.O. Sydorova^{2,3}, A.H. Andriukhov², V.P. Romanyuk^{2,3}, L.I. Antoniuk²
¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine

³ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

COVID-19 and sepsis: clinical parallels of clinical course and treatment options

Abstract. The article analyzes syndrome complex in sepsis and severe COVID-19, identifies the main pathophysiological priorities in the diagnosis and differences in treatment. Adaptation of existing treatment regimens for diseases with similar pathogenesis may help to improve treatment outcomes and reduce SARS-CoV-2-related mortality. However, when discussing the parallels between COVID-19 and sepsis, focusing on

their similarities in immunopathogenesis and pathophysiology, the proposed treatment options should be reviewed based on the patient's clinical assessment and laboratory parameters individually.

Keywords: sepsis; systemic inflammatory response syndrome; COVID-19; immunosuppression; diagnostic criteria; treatment; review

УДК 616.1-099

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1469>

Марков Ю.І.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Актуальні аспекти токсикокардіології

Резюме. В оглядовій статті розглянуті різноманітні аспекти виникнення токсичного ураження серцево-судинної системи, що нерідко трапляється в клінічній практиці. Подібні ситуації спостерігають при поєднанні кількох токсичних чинників (алкоголь, наркотичні речовини тощо), у випадках перевищення терапевтичних доз кардіотропних препаратів, при призначенні хіміотерапії в онкології. Вказані основні патофізіологічні механізми дії токсикантів на серце та напрямки запобігання токсичному ураженню серцево-судинної системи.

Ключові слова: клінічна токсикологія; кардіотоксичність; кардіоонкологія; фармакотерапія; огляд

Вступ

При гострих отруєннях розрізняють первинний та вторинний токсичні ефекти з проявами пошкодження однієї або кількох домінуючих систем органів із порушенням їх життєво важливих функцій. У клінічній токсикології розрізняють такі синдроми неспецифічних реакцій: пульмонотоксичний, нейротоксичний, гепатотоксичний, нефротоксичний, кардіотоксичний. Останній є проявом токсичного ураження серця. При цьому слід зазначити, що саме ураження серцево-судинної системи (ССС) є найчастішою причиною фатальних наслідків при тяжких гострих отруєннях, тому потребує особливо прискіпливого вивчення різноманітних аспектів токсикокардіології.

Кардіотоксичні ефекти різних речовин

Первинний кардіотоксичний ефект виникає при отруєнні речовинами, які переважно діють на ССС із порушенням функцій насамперед серця (автоматизм, провідність, скоротливість) та тону судин. Слід враховувати, що лікарські засоби, які використовують із метою лікування захворювань серця, впливають на частоту серцевих скорочень та ритм серця, скоротливість міокарда, обмінні процеси та кровоток [1]. Вторинний кардіотоксичний ефект виникає при отруєнні речовинами, які спочатку переважно діють на інші (не на ССС) органи і системи.

Серед речовин, які здатні справити первинний кардіотоксичний ефект, розрізняють лікарські препарати (кардіотропні лікарські засоби) у разі перевищення терапевтичної дози; деякі хіміотерапевтичні препарати, що використовують в онкології та онкогематології, а також виокремлюють мікс-отруєння (при поєднанні дії кількох токсичних чинників, таких як алкоголь, наркотичні речовини тощо).

До речовин, які здатні справити первинний кардіотоксичний ефект, відносять: препарати антигіпертензивної, антиаритмічної та спазмолітичної дії: клонідин, α_1 -, α_2 -адреноблокатори, протиаритмічні препарати різних класів, серцеві глікозиди, трициклічні антидепресанти, симпатоміметики, антихолінергічні препарати, карбамазепін, хінін, холіноміметики, інгібітори ацетилхолінестерази, інгібітори фосфодіестерази [2]. Під поняттям «кардіотоксичний синдром» слід розуміти клінічний симптомокомплекс неспецифічної патологічної реакції, проявами якого є екзотоксичний шок, артеріальна гіпертензія або гіпотензія, токсична міокардіодистрофія, гостра серцево-судинна недостатність [3].

Слід враховувати таке поширене явище серед населення, як самолікування, особливо із застосуванням лікарських рослин. Серед інших слід згадати таку лікарську рослину, як звіробій дірявий (звичайний) (*Hypericum perforatum*). Серед синонімічних зустрі-

чаються ще понад 70 народних назв цієї поширеної в Україні лікарської рослини. Трапляються випадки, коли пересічні громадяни вживають звіробій як звичайний чай. Це трава, що завдяки активному компоненту гіперіцину справляє дію, подібну до антидепресанту, що при одночасному прийомі лікарських засобів сприяє виникненню різноманітної несприятливої лікарської взаємодії. Р. Posadzki та співавт. (2013) зазначають: найсерйозніші взаємодії між травами і ліками констатовані для *Hypericum perforatum* та *Viscum album* (омели білої). У такому разі були констатовані: реакція відторгнення трансплантата, затримка виходу з наркозу, гостра серцево-судинна недостатність (колапс), ниркова і печінкова недостатність, брадикардія, гіповолемічний шок, запальні реакції з фіброзом органів і смерть [4].

Зловживання кокаїном зацікавило громадськість, зокрема, через раптові смерті деяких спортсменів. Кокаїн може викликати артеріальну гіпертензію, аритмію та погіршення вільного кровотоку, і кожний із перерахованих чинників може призвести до летального наслідку [5]. Кокаїн — потужний стимулятор, що викликає в споживачів тимчасове відчуття ейфорії, розумову активність, знижує потребу в їжі та сні тощо. Інтоксикація кокаїном є поширеною причиною смерті, пов'язаною з прийомом наркотиків, про яку повідомляють експерти в США. І ці події найчастіше пов'язані з серцево-судинними проявами дії наркотику. Кокаїн, що колись відіграв важливу роль як місцевий анестетик, як показали десятиліття досліджень, здатний викликати необоротні структурні пошкодження серця, значно прискорювати розвиток серцево-судинних захворювань та ініціювати раптову серцеву смерть [6]. Кокаїн посилює симпатичну передачу, спричиняючи тахікардію та підвищений артеріальний тиск (а при постійному вживанні — кардіоміопатію та гіпертрофію серця). Його центральні ефекти ейфорії та збудження — це, найімовірніше, прояви механізму, що діє через дофамін та серотонін у головному мозку [1]. Описаний ризик коронарних подій у пацієнтів із кокаїновою та метамфетаміновою інтоксикацією [7].

При ретроспективному порівняльному дослідженні 120 отруєних пацієнтів амфетаміном (71,7 %) та похідними амфетаміну (метамфетамін) (28,3 %) у відділеннях невідкладної допомоги двох лікарень Балеарських островів (Іспанія) дослідниками було встановлено поєднане вживання токсичних речовин. Це частіше зустрічалось у групі пацієнтів із лабораторно виявленим амфетаміном (82,6 %) проти 61,8 % у групі з метамфетаміном. Так, у групі осіб, у яких була встановлена наявність амфетаміну, при токсикологічному дослідженні також були виявлені (газова хроматографія з маспектрометрією) кокаїн (63,0 %), канабіс (48,9 %), 3,4-метилендіоксиметамфетамін (38,0 %), алкоголь (35,9 %). Канабіс переважно зустрічався в групі отруєних амфетаміном (45,3 %) [8].

Системна токсичність місцевих анестетиків — небезпечно для життя явище, що може виникнути після введення місцевих анестетиків різними шляхами.

Поширене використання методів місцевої анестезії в різних медичних закладах робить сучасне розуміння системної токсичності місцевих анестетиків доволі актуальним. Останні дані показали, що механізми, які лежать в основі системної токсичності місцевих анестетиків, є багатофакторними, із різними клітинними ефектами в центральній нервовій системі та ССС. Хоча неврологічні прояви трапляються доволі часто, приблизно в п'ятій частині усіх випадків спостерігаються ізольовані порушення з боку ССС. Існує декілька чинників ризику, пов'язаних із препаратом, який використовують, та технікою його введення. Системну токсичність можна зменшити шляхом усунення модифікованих чинників ризику, серед них застосування ультразвуку при використанні регіонарної анестезії й обмеження дози препарату. У лікуванні системної токсичності місцевих анестетиків важливе значення надають ранньому призначенню ліпідної емульсії, швидкому усуненню судом і ретельному підбору підтримуючої серцево-судинної фармакотерапії [9].

Мітохондрії мають важливе значення в підтримці гомеостазу тканин міокарда, тому погіршення функції мітохондрій зрештою призводить до загибелі кардіоміоцитів й ендотеліальних клітин із наступною серцево-судинною дисфункцією. Відомо, що деякі хімічні сполуки та лікарські препарати напряду або опосередковано модулюють мітохондріальну функцію серця, що може пояснювати як токсикологічні, так і фармакологічні властивості цих речовин. У багатьох випадках проблеми з токсичністю проявляються у разі додаткових серцево-судинних захворювань. Кардіотоксичні чинники, які діють на мітохондрії, стосуються багатьох препаратів, що набули поширення: антрацикліну (доксорубіцин), цисплатину, трастузумабу (герцептин), іматинібу (Gleevec) та інших. Алкоголь, заборонені наркотики (кокаїн), метамфетамін, екстазі та синтетичні канабіноїди також можуть викликати кардіотоксичність, зумовлену пошкодженням мітохондрій. Мітохондріальна токсичність виникає внаслідок різних механізмів, серед яких можливе втручання в дихальний ланцюг мітохондрій або інгібування важливих мітохондріальних ферментів. Остання фаза мітохондріальної дисфункції призводить до втрати мембранного потенціалу мітохондрій [10].

Надзвичайну актуальність становлять лікарські засоби для проведення хіміотерапії із групи антрациклінів, зокрема один з найефективніших хіміотерапевтичних препаратів — доксорубіцин. Останній при застосуванні в онкології справляє значну токсичну дію на ССС. Поширеними є терміни «антрациклініндукована кардіотоксичність», «кардіоонкологія». Точний механізм (механізми) токсичної дії доксорубіцину на ССС вивчені недостатньо, але встановлена залежність кардіотоксичності від дози препарату. Певне значення має сприйнятливість: у пацієнтів молодого віку спостерігали розвиток серцевої недостатності через кілька років після лікування онкологічного захворювання [11–13]. Запобігання ризикам захворюваності та смертності, особливо стосовно кардіотоксичності,

на сьогодні є пріоритетним завданням при лікуванні дітей та підлітків з онкологічними захворюваннями. Деякі дослідники вказують на ефективний препарат дексразоксан, що знижує ризик антрацикліндукованої кардіотоксичності в дорослих і дітей, при цьому не знижується антинеопластична дія призначених хімотерапевтичних препаратів [14, 15].

Кардіоваскулярні токсичні ефекти протиракових препаратів та променевої терапії потребують належних знань, інтерпретації та управління, які повинні розглядатися в контексті загального догляду за окремими пацієнтами з раком. Спектр кардіотоксичності розширився й охоплює міокардит при використанні імунних інгібіторів та серцеву дисфункцію при синдромі вивільнення цитокінів. Очікується зростання частоти аритмій, пов'язаних із запаленням, таких як фібриляція передсердь, на додаток до протиракових терапевтичних препаратів, які сприяють подовженню скоригованого інтервалу QT. Тому сучасні кардіологи повинні бути ознайомлені не тільки з кардіотоксичністю, пов'язаною з традиційними методами лікування раку, а й з постійно зростаючим арсеналом терапевтичних засобів [16–18].

Електрокардіографія, вимір біомаркерів серця та візуалізація серця є ключовими напрямками діагностичної оцінки. У разі виникнення діагностичних сумнівів після проведення тестування серця при підозрі на міокардит рекомендована ендоміокардіальна біопсія. Частота кардіотоксичності, пов'язаної з імунотерапією, імовірно, недооцінена й буде зростати. Для виявлення та лікування токсичної дії на серце рекомендовано проводити базову та серійну оцінку стану серця [13, 19, 20]. Візуалізація серця за допомогою ехокардіографії, методів ядерної та магнітно-резонансної томографії можуть допомогти в ранньому виявленні кардіотоксичності, пов'язаної з хімотерапією. Це може запобігти захворюваності та смертності, зумовленим кардіотоксичністю цих препаратів [11, 21, 22].

Серед чинників ризику кардіотоксичності в таких хворих виокремлюють: більш високі кумулятивні дози антрациклінів, жіночу стать, триваліше спостереження, молодший вік при лікуванні антрациклінами та опромінення серця. «Безпечної» дози антрациклінів як такої не існує [15].

Серед інших шкідливих чинників деякі автори зазначають поліпрагмазію. Особи усіх вікових груп, які вилікувались від раку, приймають більше ліків та схильні до побічної дії лікарських препаратів, ніж особи без онкологічного анамнезу [23].

У США швидко зростає популяція осіб, які пережили рак. Довгострокові та віддалені наслідки раку в поєднанні з постійним лікуванням інших хронічних захворювань роблять осіб, які вижили, особливо вразливими до поліпрагмазії з її несприятливими наслідками. Більшому відсотку осіб, які пережили рак, призначають 5 і більше лікарських засобів [24].

Важливе значення для уникнення несприятливих наслідків лікування подібного контингенту хворих має комплексний моніторинг прийому ліків із точним ве-

денням медичної документації, дотриманням безпеки пацієнтів із поліпрагмазією [25].

Висновки

1. Токсичне ураження серцево-судинної системи зустрічається в клінічній практиці лікарів різних спеціальностей.

2. Кардіотоксичність спостерігають при поєднанні кількох токсичних чинників (алкоголь, наркотичні речовини тощо), у випадках перевищення терапевтичних доз кардіотропних препаратів та при призначенні хіміотерапії в онкології.

3. Виникнення кардіотоксичності внаслідок дії різних чинників, серед яких індукована лікарськими препаратами, потребує подальшого вивчення та міждисциплінарного підходу в лікуванні і профілактиці.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Грем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг. Фармакологія за Рангом і Дейлом: пер. 9-го англ. вид.: у 2 т. Т. 1; наук. ред. пер. Г. Зайченко, М. Хайтович. К.: ВСВ «Медицина», 2021. 588 с.
2. Медицинская токсикология. Под ред. Е.А. Лужникова. М.: ГЭОТАР-Медик, 2014. 928 с.
3. Марков Ю.І., Недашківський С.М., Лоскутов О.А. Тлумачний словник з клінічної токсикології. К.: ФОП Коляда О.П., 2018. 152 с.
4. Posadzki P., Watson L., Ernst E. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013 Mar. 75(3). P. 603–618.
5. Combs A.B., Acosta D. Toxic mechanisms of the heart: a review. *Toxicol. Pathol.* 1990. 18(4 Pt 1). P. 583–596.
6. Phillips K., Luk A., Soor G.S., Abraham J.R., Leong S., Butany J. Cocaine cardiotoxicity: a review of the pathophysiology, pathology, and treatment options. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2009. 9(3). P. 177–196.
7. Diercks D.B., Kirk J.D., Turnipseed S.D., Amsterdam E.A. Evaluation of patients with methamphetamine- and cocaine-related chest pain in a chest pain observation unit. *Crit. Pathw. Cardiol.* 2007 Dec. 6(4). P. 161–164.
8. Ferrer C.R., Muñiz I.G., Guerrero M.Á.E. et al. Amphetamine and methamphetamine poisonings attended in hospital emergency departments: clinical features and the usefulness of laboratory confirmation. *Emergencias.* 2020 Feb. 32(1). P. 26–32.
9. El-Boghdady K., Pawa A., Chin K.J. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg. Anesth.* 2018, Aug 8. 11. P. 35–44.
10. Varga Z.V., Ferdinandy P., Liaudet L., Pacher P. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015 Nov. 309(9). P. 1453–67.
11. Nhola L.F., Abdelmoneim S.S., Villarraga H.R., Kohli M., Grothey A., Bordun K.-A., Cheung M., Best R., Cheung D., Huang R., Barros-Gomes S., Pitz M., Singal P.K., Jassal D.S., Mulvagh S.L. Echocardiographic Assessment for the Detection of Cardiotoxicity Due to Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor Therapy in Metasta-

tic Renal Cell and Colorectal Cancers. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2019 Feb. 32(2). P. 267-276.

12. Bhagat A., Kleinerman E.S. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Causes, Mechanisms, and Prevention. *Adv. Exp. Med. Bio.* 2020. 1257. P. 181-192.

13. Roden D.M. A current understanding of drug-induced QT prolongation and its implications for anticancer therapy. *Cardiovasc. Res.* 2019, Apr 15. 115(5). P. 895-903.

14. Hutchins K.K., Siddeek H., Franco V.I., Lipshultz S.E. Prevention of cardiotoxicity among survivors of childhood cancer. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017 Mar. 83(3). P. 455-465.

15. Bansal N., Amdani S.M., Hutchins K.K., Lipshultz S.E. Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer. *Curr. Opin. Pediatr.* 2018 Oct. 30(5). P. 628-638.

16. Chandrasekhar S., Fradley M.G. QT Interval Prolongation Associated With Cytotoxic and Targeted Cancer Therapeutics. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2019, May 25. 20(7). P. 55.

17. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020 Aug. 17(8). P. 474-502.

18. Romitan D.-M., Rădulescu D., Berindan-Neagoe I., Stoicescu L., Grosu A., Rădulescu L., Gulei D., Ciuleanu T.-E. Cardiomyopathies and Arrhythmias Induced by Cancer Therapies. *Biomedicines.* 2020 Nov 12. 8(11). P. 496.

19. Jain D., Russell R.R., Schwartz R.G., Panjath G.S., Aronow W. Cardiac Complications of Cancer Therapy: Pathophysi-

ology, Identification, Prevention, Treatment, and Future Directions. *Curr. Cardiol. Rep.* 2017 May. 19(5). P. 36.

20. Asnani A. Cardiotoxicity of Immunotherapy: Incidence, Diagnosis, and Management. *Curr. Oncol. Rep.* 2018, Apr 11. 20(6). P. 44.

21. Jain D., Aronow W. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy in clinical practice. *Hosp. Pract.* 2019 Feb. 47(1). P. 6-15.

22. Makavos G., Ikonomidis I., Palios J., Rigopoulos A., Kato- giannis K., Parissis J., Paraskevaidis I., Noutsias M. Cardiac imaging in cardiotoxicity: a focus on clinical practice. *Heart Fail. Rev.* 2021 Sep. 26(5). P. 1175-1187.

23. Hsu C.D., Nichols H.B., Lund J.L. Polypharmacy and medication use by cancer history in a nationally representative group of adults in the USA, 2003-2014. *J. Cancer Surviv.* 2021 May 25.

24. Murphy C.C., Fullington H.M., Alvarez C.A., Andrea C.B., Craddock Lee S.J., Haggstrom D.A., Halm E.A. Polypharmacy and patterns of prescription medication use among cancer survivors. *Cancer.* 2018, Jul 1. 124(13). P. 2850-2857.

25. Sutherland J.J., Morrison R.D., McNaughton C.D. et al. Assessment of Patient Medication Adherence, Medical Record Accuracy, and Medication Blood Concentrations for Prescription and Over-the-Counter Medications. *JAMA Netw Open.* 2018, Nov 2. 1(7). e184196.

Отримано/Received 04.12.2021

Рецензовано/Revised 11.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 13.12.2021 ■

Yu.I. Markov

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Relevant aspects of toxicocardiology

Abstract. In this review article, various aspects of the development of toxic damage to the cardiovascular system were considered, which commonly occur in clinical practice. Such situations usually happen when several toxic factors (alcohol, illegal drugs, etc.) are combined; if therapeutic doses of cardiotropic drugs are exceeded,

or during chemotherapy in oncology. The main pathophysiological mechanisms of action of toxicants on the heart and ways to prevent toxic damage to the cardiovascular system are indicated.

Keywords: clinical toxicology; cardiotoxicity; cardio-oncology; pharmacotherapy; review

УДК 615.91-615.273.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1470>Недашківський С.М.¹, Дзюба Д.О.¹, Калиш М.М.², Богомол А.Г.²¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна² КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», м. Київ, Україна

Отруєння чадним газом. Причини, діагностика, клінічні прояви та принципи лікування

Резюме. Стаття присвячена причинам, які сприяють отруєнню чадним газом, основним симптомам, що притаманні отруєнню легкого, середнього та важкого ступеня. Розглянута патофізіологія отруєння, вплив карбоксигемоглобіну на різні органи й системи організму постраждалого. Висвітлюються профілактичні заходи, що сприяють запобіганню можливого отруєння. Наводяться принципи надання медичної допомоги постраждалим як на догоспітальному етапі, так і при лікуванні в умовах стаціонара.

Ключові слова: отруєння чадним газом; карбоксигемоглобін; монооксид вуглецю; гемічна гіпоксія; оксигенотерапія; гіпербаротерапія

Вступ

З початком опалювального сезону населення стало активно використовувати пристрої для нагрівання (особливо мешканці приватного сектора), відповідно, зросла кількість отруєнь чадним газом (СО). Було б помилковим думати, що отруєння монооксидом вуглецю (ще один синонім чадного газу) найбільш властиве для країн, що розвиваються. Натомість і у високорозвинених країнах ці отруєння нерідко виходять на перший план, особливо в осінньо-весняний період.

Згідно з даними Інституту метрик та оцінки здоров'я, який використовує реєстр Глобального обміну даними (2020 р.), загальна захворюваність і смертність від отруєнь СО у світі оцінюється у 137 випадків і 4,6 смерті на 1 мільйон населення відповідно. Захворюваність на отруєння СО не відрізняється між статтями. Спостерігаються дві чисельні вікові групи серед постраждалих: 0–14 років і 20–39 років. Але найбільш вразливі пацієнти 80 років і старше. В Україні близько 1100 осіб за рік отримують отруєння чадним газом різного ступеня тяжкості (дані 2018 р.). Аналіз отруєнь чадним газом по м. Києву (лікувалися у стаціонарі) виявив, що число постраждалих за останні 15 років ста-

новить від 41 до 53 пацієнтів за рік (1,9–2,2 % від загальної кількості хворих, які пролікувалися). Середнє перебування у стаціонарі становило 6,7 доби.

Чадний газ є надзвичайно отруйним, не має запаху, смаку й кольору. Також СО може перебувати в стані безбарвної кріогенної рідини.

За Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду отруєння чадним газом має шифр T58.

Основні причини отруєння СО. Окис вуглецю утворюється, коли паливо, таке як газ, нафта, вугілля та деревина, не згоряє повністю. Неправильно встановлені, погано обслуговувані або погано провітрювані побутові прилади, такі як плити, обігрівачі та котли центрального опалення, є найпоширенішими причинами випадкового впливу чадного газу.

Вдихання диму під час пожежі також може спричинити отруєння СО. Але більшість отруєнь чадним газом відбувається внаслідок неправильного використання нагрівальних приладів, газового обладнання та їхніх поломок, зокрема порушення прохідності димоходів тощо. Іноді перебування у закритому приміщенні (гараж) при працюючому двигуні також спричиняє серйозні отруєння СО. Серед інших причин слід назвати роботу у закритому приміщенні з метиленхло-

ридом. Цей розчинник, який зазвичай входить до складу засобів для зняття фарби та лаку, при вдиханні може метаболізуватися до окису вуглецю і стати причиною інтоксикації чадним газом.

Патофізіологія отруєння. Отруєння СО обумовлено утворенням у крові постраждалого карбоксигемоглобіну (COHb) — сполуки гемоглобіну з монооксидом вуглецю. На відміну від кисню СО має в 200–300 разів більшу спорідненість до гемоглобіну. Гемоглобін, перебуваючи в міцному зв'язку із СО, втрачає здатність до виконання своєї кисневотransпортної функції. Крім того, СО утворює міцний зв'язок із цитохромоксидазою й, взаємодіючи з міоглобіном, спричиняє блокаду клітинного дихання. Таким чином, у результаті отруєння виникає гемічна гіпоксія, яка супроводжується й посилюється тканинною гіпоксією. Чадний газ накопичується в кардіоміоцитах, гепатоцитах, нейронах, що визначає системно-органну токсичність СО, і призводить до ураження міокарда (за ішемічним типом), міоренального синдрому та гострої ниркової недостатності. Ушкоджується ендотелій кровоносних судин, часто виникають крововиливи в головний мозок.

Якщо потерпілий знаходиться в закритих приміщеннях у зоні пожежі, це може супроводжуватися опіками дихальних шляхів, які вкрай обтяжують перебіг отруєння. Тому важливим і необхідним заходом є обов'язковий уважний огляд шкіри постраждалого, верхніх дихальних шляхів (опіки, кіптява, сажа) вже на перших етапах надання медичної допомоги.

Токсикокінетика отрути. При інгаляційному шляху надходження до організму СО швидко дифундує з легень у кров. У потерпілого період напіввиведення СО із організму становить 5–6 годин; в умовах оксигенації 100% O_2 — 40–90 хв, а в умовах гіпербаричної оксигенації (ГБО) з тиском O_2 3 атм — менше 30 хв.

Клінічні прояви отруєння залежать від концентрації монооксиду вуглецю в навколишньому повітрі, тривалості перебування потерпілого у зоні токсичного впливу чадного газу, функціонального стану системи зовнішнього дихання потерпілого. Ступінь тяжкості отруєнь СО визначають за вмістом карбоксигемоглобіну в крові постраждалих. Однак чіткої кореляції між вираженістю клінічної картини й концентрацією COHb у крові не існує, хоча може бути взаємозв'язок тільки при дослідженні крові, узятій в постраждалого перед транспортуванням до стаціонара.

Системно-органна токсичність. *Офтальмотоксичність:* випадають поля зору, ретинопатія, ретробульбарний неврит (відтерміновані ефекти), papilledema, крововиливи в сітківку ока, атрофія зорових нервів. *Кардіоваскулярна токсичність:* передсердні й шлуночкові дизритмії, блокади, гіпотонія, ішемія, гостра серцева недостатність. Гіпотонія може виникати в результаті розвитку вторинної вазодилатації або міокардіальної депресії. *Респіраторна токсичність:* тахіпное, гостра дихальна недостатність, задуха, набряк легень. *Нейротоксичність:* головний біль, синкопе, депресія або ейфорія, запаморочення, порушення зору, судоми, кома. *Відстрочені ефекти:* розумова деградація, дезорієнтація, гіпокінезія, німота, втрата пам'яті, порушення ходьби, нестриманість, мовленнєве занепокоєння, візуальні втрати, порушення руху, синдром Паркінсона. *Нефротоксичність:* гематурія, альбумінурія, гостра ниркова недостатність, міоглобінурія, гострий тубулярний некроз. *Дерматотоксичність:* бульозні ушкодження шкіри (з'являються в інтервалі через 24 години після впливу СО), зазвичай локалізуються на долонях і підощвах. *Скелетно-м'язова токсичність:* м'язові некрози, рабдоміоліз, міоглобінурія, рухове занепокоєння. *Ототоксичність:* глухота, периферичні порушення слуху. *Гепатотоксичність:* подовження протромбінового часу, можливий гепатонекроз, гостра печінкова недостатність.

Клінічна картина. Отруєння СО супроводжується появою різних ефектів, що обумовлені інгібіцією процесів окиснювання в клітинах, тканинною гіпоксією. Симптоми легкого отруєння неспецифічні: блювання, головний біль, нездужання, слабкість, втома, задуха. Основні прояви токсичності при отруєнні СО розвиваються в найбільш кисневозалежних органах — центральній нервовій системі й міокарді.

Легкий ступінь отруєння (COHb у крові 20–30 %): незначні прояви у вигляді тимчасового пульсуючого головного болю в скронях, втоми, задухи, запаморочення. У хворих із кардіо- або цереброваскулярними захворюваннями може спостерігатися загострення супутньої патології, що може супроводжуватися ішемією міокарда, інфарктом або інсультом.

Помірний ступінь (COHb у крові 30–40 %): супроводжується появою нестерпного головного болю, слабкістю, запамороченням, нудотою, блюванням, синкопе, тахікардією й тахіпное з наступною бради-

Таблиця 1. Зв'язок клінічних проявів з концентрацією COHb (Цибулькін Е.К., 1999)

СО в атмосферному повітрі, %	COHb у крові, %	Симптоми
0,007	10	Укорочений вдих, напружений видих, помірний головний біль, розширення судин шкіри
0,012	20	Укорочений вдих з помірною напругою видиху, пульсуючий головний біль у скронях
0,022	30	Інтенсивний головний біль, швидка втомлюваність, можливе запаморочення, порушення зору
0,035	40–50	Сильний головний біль, дезорієнтація, знижена переносимість фізичного навантаження
0,080	60–70	Втрата свідомості, періодичні судоми, гостра дихальна недостатність, смерть
0,195	80	Швидка смерть

кардією й брадикардией, ціанозом, яскравим потовиділенням, зниженням уваги, порушенням координації рухів, ослабленням сенсорної моторики, порушенням зору, атаксією, м'язовою дистонією, дзенькотом у вухах, сонливістю, галюцинаціями й серцево-судинною недостатністю.

Тяжкий ступінь токсичності (СОНб у крові 50–60 %): супроводжується появою синкопе, дезорієнтацією в просторі, мимовільним сечовиділенням, серцево-судинною недостатністю, шлуночковими дисритміями, кардіореспіраторною депресією, набряком легень, заціпенінням, втратою свідомості, комою, смертю. Летальні наслідки спостерігаються на тлі серцево-судинної, дихальної недостатності (при явищах набряку легень, мозку). Згодом, у сприятливих випадках, можливий розвиток парезів, астенічного синдрому, явищ токсичної енцефалопатії й ін.

Відстрочені ефекти: зміни в психоневрологічній сфері можуть з'явитися через кілька днів після отруєння. Вони включають вегетативні реакції, акінетичну німоту, паркінсонізм, апраксію, агнозію, порушення зору, амнезію, депресію, слабоще, психози, паралічі, хорею, коркову сліпоту, неврастенію й нестриманість. Зміни особистості можуть виникати водночас із підвищеною дратівливістю, агресією, насильством, появою імпульсивності, що змінюється депресією (Лужников Е.А. із співавт., 2000; Маркова И.В. із співавт., 1998).

Фактори, що впливають на особливості перебігу отруєння. Групи підвищеного ризику, в яких гостре отруєння СО може мати більш тяжкі клінічні прояви, включають дітей, вагітних жінок, пацієнтів з анемією, гематологічними хворобами, хворих із вихідною ішемічною хворобою серця, хронічним обструктивним захворюванням легень. Клінічні прояви отруєння СО нарастають при тяжкому фізичному навантаженні, високій температурі навколишнього середовища. Нормалізація рівня СОНб у крові в курців відбувається швидше порівняно з потерпілими, які не палять. Етанол часто супроводжує випадки смертельних результатів при отруєнні СО. Діти більше сприйнятливі до СО, ніж дорослі, з наступним швидким виникненням неврологічних порушень.

Діагностика й спостереження за потерпілим. Діагноз отруєння СО встановлюється за наявності в постраждалих характерних неврологічних проявів, болю в грудях, порушень на електрокардіографії (ЕКГ), наявності метаболічного ацидозу в крові, підвищеного більш ніж на 20 % рівня карбоксигемоглобіну в крові. У потерпілих з установленням діагнозом гострого отруєння СО здійснюється моніторування низки клініко-лабораторних параметрів у таких інтервалах часу:

— СОНб — повторюють кожні 2–4 години і контролюють до зникнення клінічних симптомів отруєння або до досягнення нормального рівня СОНб у крові.

— ЕКГ, електроліти, сечовина, кислотно-основний стан крові — проводять дослідження в моніторному режимі тільки лише за наявності характерних симптомів отруєння СО або якщо рівень СОНб більше ніж 20 %.

Пульсоксиметрія *не є надійним методом* для оцінки рівня оксигемоглобіну.

— Моніторування параметрів серцевих функцій.

— Комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія головного мозку — якщо неврологічні симптоми зберігаються незалежно від проведеної терапії.

Лікування. Як метод антидототерапії при отруєннях СО використовується інгаляція зволоженого кисню через маску при легкому та середньої тяжкості отруєнні карбоксигемоглобіном та ГБО при тяжкому перебігу отруєння.

Перша допомога при отруєннях СО до прибуття бригади екстреної медичної допомоги

1. Евакуація потерпілого із зони підвищеної концентрації СО на свіже повітря.

2. Зняття одягу, що обмежує дихання.

3. Дати достатньо пити (гарячий чай) при збереженні свідомості потерпілого.

4. Зігрівання постраждалого (обкласти грілками, укутати, але не перегрівати).

Лікування передбачає проведення таких заходів:

— підтримка дихальної й серцево-судинної функцій;

— потерпілі, у яких є незначні симптоми (наприклад, головний біль, нудота, транзиторне блювання), при цьому немає психоневрологічних відхилень, а також це не вагітні жінки, можуть бути виписані (не госпіталізовані) після інгаляції O_2 ;

— за наявності кашлю або утрудненні дихання необхідно оцінити наявність у пацієнта симптомів подразнення дихальних шляхів, бронхіту або пневмоніту;

— якщо пацієнт доставляється з пожежі, слід уважно оцінити його на можливу наявність ознак отруєння продуктами горіння (окрім отруєння СО) та опіку верхніх дихальних шляхів. Ці ускладнення при помірно отруєнні чадним газом можуть надалі серйозно ускладнити перебіг захворювання;

— при надходженні потерпілого спочатку проводять інгаляцію 100% зволоженого O_2 ; при необхідності — штучну вентиляцію легень (ШВЛ).

1. Оксигенотерапія.

Інгаляція 100% O_2 через маску повинна бути проведена в будь-якого пацієнта при підозрі на діагноз гострого отруєння СО.

Показання до оксигенотерапії:

а) інтервал часу від моменту контакту із СО і до початку лікування становить менше 24 год;

б) концентрація СОНб у крові більше ніж 10 % (у курців) або 5 % (у некурців).

Протипоказання до оксигенотерапії:

а) відмова пацієнта або технічно немає можливості проводити оксигенотерапію в інтервалі 24 год з моменту контакту з СО.

2. Протисудомна терапія.

Спочатку для купірування судом призначають препарати бензодіазепінового ряду (діазепам або лоразепам). Якщо судоми зберігаються (повторюються), то призначають фенобарбітал або фенітоїн (внутрішньовенно (в/в)).

Фенобарбітал призначають у стартовій разовій дозі для дорослих 600–1200 мг в/в (10–20 мг/кг): розвести в 100 мл 0,9% фізрозчину, вводити зі швидкістю 25–50 мг за 1 хв.

Підтримуюча доза для дорослих — 120–240 мг через кожні 20 хв.

Фенітоїн: стартова доза для дорослих — 15–18 мг/кг (уводити дуже повільно, в/в, болюсно, або розвести в 0,9% фізрозчину в концентрації 50 мг в 1 мл, зі швидкістю не більше 0,5 мг/кг за 1 хв (або 50 мг за 1 хв)).

Підтримуюча доза для дорослих — 100 мг *per os* або в/в кожні 6–8 годин.

3. Гіпербарична оксигенація.

Показання до ГБО при отруєнні СО:

- а) пацієнт перебуває в стані коми;
- б) пацієнт, крім головного болю, має різні неврологічні скарги або симптоми;
- в) пацієнт має підвищені концентрації СОНб у крові більше ніж 20 %;
- г) пацієнт має серцеві ускладнення;
- е) пацієнт є вагітною жінкою.

Методика ГБО:

а) Початковий сеанс ГБО повинен тривати 30 хв, 100% O₂ під тиском 3 атм; а на заключному етапі — 60 хв під тиском 2 атм або доти, поки не буде досягнутий рівень СОНб менше 10 %;

б) повторні сеанси ГБО можуть бути розглянуті в пацієнтів, які продовжують перебувати в коматозному стані;

в) повторні сеанси ГБО зазвичай показані протягом перших 3 днів лікування, під тиском 2,4 атм.

4. Терапія набряку мозку.

— У пацієнтів із симптомами підвищеного внутрішньочерепного тиску необхідно проведення ШВЛ з підвищеним вмістом O₂ (до 60 %) у режимі помірної гіпервентиляції.

— Обмеження обсягу рідини, що вводиться парентерально, на 30–75 % від вікової фізіологічної потреби.

— До призначених збалансованих розчинів додається концентрований хлорид натрію, щоб кінцева концентрація NaCl у розчині становила 2–3 % (під контролем рівня натрію у плазмі).

— У розчини можна додавати препарати Mg у вигляді сірчаноокислої магнезії.

— Ефективність призначення дексаметазону для лікування набряку мозку є непереконливою.

— Ефективність призначення маніту, сечовини, гліцерину або інших осмотично активних речовин для лікування набряку мозку є непереконливою.

5. Терапія гострого ушкодження легень.

— Гостре ушкодження легень може розвинути миттєво, а також через 24–72 години після отруєння СО.

— ШВЛ — за показаннями, під контролем газів артеріальної крові та/або пульсоксиметрії.

— Вибір режимів вентиляції для мінімізації ризику виникнення баротравми й інших ускладнень при проведенні ШВЛ, які необхідні для підтримки адекватного кисневого насичення.

— Антибіотики показані тільки лише за наявності ознак інфікування.

Летальні наслідки можливі й відбуваються на тлі серцево-судинної, дихальної недостатності (при явищах набряку легень, мозку). У пацієнтів, які вижили, в подальшому можуть виникати парези, астеничний синдром, токсична енцефалопатія.

Профілактика отруєнь чадним газом. Необхідно використовувати нагрівальні прилади (печі, котли, газові колонки тощо) тільки у робочому стані. Постійно (принаймні раз на 6 місяців) перевіряти їхню роботу із залученням відповідних фахівців. Перевіряти прохідність димарів. Необхідно обладнати вентиляцію у приміщеннях, де працюють нагрівальні пристрої. Також необхідно уникати спати та тривалий час відпочивати у приміщеннях, де встановлені прилади опалення з відкритим вогнем і парафінові нагрівачі. Ні в якому разі не слід використовувати опалювальні прилади за відсутності тяги в димарі. Під час установки газової колонки, котла необхідно передбачати окремий димар для відведення продуктів згорання. У разі використання твердого палива не можна зачиняти втяжку до повного згорання палива. Під час сильного вітру, дощу, туману в димовому каналі може виникнути зворотна тяга, внаслідок чого продукти згорання газу залишаються в приміщенні. Тому під час несприятливих погодних умов необхідно бути особливо уважним при користуванні газовими приладами з організованим відводом продуктів згорання. Зараз з'явилася можливість встановлення **детекторів чадного газу** у приміщенні. Досвід розвинутих країн, де ці прилади використовуються вже багато років, показав значне зменшення випадків отруєння СО серед мешканців будинків, де встановлена подібна сигналізація. Отже, встановлення цих датчиків у будинках, де використовуються пічки, котли для опалення, дозволяє значно знизити небезпеку отруєння. Але сигналізація не замінює технічне обслуговування та регулярний контроль опалювальних пристроїв, обслуговування побутової техніки. Не слід використовувати газові плити, духовки для обігріву приміщення. Працювати з метиленхлоридом також потрібно у приміщеннях, що провітрюються.

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

Список літератури

1. Власик Л.І., Проданчук М.Г., Недашківський С.М., Шейман Б.С. та ін. *Протоколи надання медичної допомоги при гострих отруєннях (продовження, розділ «Антидотна терапія», 2-га частина). Современные проблемы токсикологии. 2009. № 3–4. С. 89–90.*
2. Лужников Е.А., Остапенко Ю.Н., Суходолова Г.Н. *Первая неотложная помощь при острых отравлениях. М.: Бином, 2009. 144 с.*
3. Марков Ю.І., Недашківський С.М., Лоскутов О.А. *Тлумачний словник з клінічної токсикології. 2018. 152 с.*

4. Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбулькин Э.К., Неженцев М.В. Клиническая токсикология детей и подростков. СПб.: Интермедика, 1998–1999. Т. 1 и Т. 2.

5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.06.2019 № 1269 «Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол».

6. Зозуля І.С., Іващенко О.В., Боброва В.І., Ганджа Т.І., Орел В.В. та ін. Невідкладні стани при гострих отруєннях: Навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл., лікарів-інтернів та лікарів-слухачів курсів післядиплом. освіти. К., 2008. 102 с.

7. Цыбулькин Э.К. Несчастные случаи у детей (Первая врачебная помощь). Ростов н/Д: Феникс, 1999. 256 с.

8. Mattiuzzi C., Lippi G. *Hum. Exp. Toxicol.* 2020 Apr. 39(4). 387-392.

9. Haddad L.M. Carbon monoxide poisoning: to transfer or not to transfer (Letter). *Ann. Emerg. Med.* 1986. 15. 1375.

10. RTECS: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. National Institute for Occupational Safety and Health. Cincinnati, OH (Internet Version). Edition expires 4/30/2001; provided by Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, CO.

Отримано/Received 13.12.2021

Рецензовано/Revised 20.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 21.12.2021 ■

S.M. Nedashkivskiy¹, D.O. Dzuba¹, M.M. Kalysh², A.H. Bohomo²

¹ Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Kyiv City Emergency Hospital, Kyiv, Ukraine

Carbon monoxide poisoning. Causes, diagnosis, clinical manifestations and principles of treatment

Abstract. The article considers the causes of carbon monoxide poisoning, the main symptoms of mild, moderate, and severe poisoning. The article describes the pathophysiology of poisoning, the effect of carboxyhemoglobin on various organs and systems of the victim's body. Preventive measures to prevent possible poisoning are

highlighted. The principles of providing medical care to victims both at the pre-hospital stage and during inpatient treatment are given.

Keywords: carbon monoxide poisoning; carboxyhemoglobin; carbon monoxide; hemic hypoxia; oxygen therapy; hyperbarotherapy

УДК 616.34-007.272

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1471>Пилипенко М.М.^{1,2}, Бондар М.В.², Хоменко О.Ю.³¹ Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, м. Київ, Україна² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна³ Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України, м. Київ, Україна

Періопераційний менеджмент відповідно до принципів програми швидкого післяопераційного відновлення (ERAS) у профілактиці гострої кишкової непрохідності (клінічна лекція)

Резюме. У статті наведені основні напрямки профілактики розвитку гострої кишкової непрохідності в пацієнтів після оперативних втручань. Основу профілактики становлять принципи швидкого післяопераційного відновлення за програмою ERAS, що широко застосовується в різних галузях. Базові принципи програми ERAS відповідають трьом періодам: передопераційному, інтраопераційному й післяопераційному. У передопераційному періоді велику увагу приділяють підготовці пацієнта й корегуванню станів, що можуть бути причиною тривалого відновлення після операції (наприклад, анемії). Інтраопераційно рекомендують застосовувати комбіновані принципи анестезії, що дозволяють зменшити використання опіатів та анестетиків, на основі регіонарних і місцевих методів знеболювання. На цьому етапі важливим є якісний моніторинг, що дозволяє запобігти інтраопераційній гіпо- і гіперволемії. Під час післяопераційного періоду ключову роль відіграють якісне знеболювання, профілактика нудоти й блювання, ранній початок ентерального харчування пацієнтів і рання рухова активність пацієнтів.

Ключові слова: гостра кишкова непрохідність; протокол ERAS; періопераційний менеджмент; швидке післяопераційне відновлення

Вступ

У попередніх публікаціях («Медицина невідкладних станів», 2020, т. 16, № 2; «Медицина невідкладних станів», 2020, т. 16, № 7; «Медицина невідкладних станів», 2021, т. 17, № 2) ми детально описали провідні патофізіологічні порушення в організмі у випадку гострої кишкової непрохідності (ГКН), передопераційну підготовку пацієнта, особливості індукції, підтримання анестезії, післяопераційне знеболювання й профілактику нудоти і блювання при ГКН. У даній роботі ми сфокусували свою увагу на профілактиці розвитку ГКН, зокрема, за програмою швидкого післяопераційного відновлення (ERAS, Enhanced Recovery After Surgery), яка, за даними шведських

дослідників Ульфа Густафсона та співавт., є однією з найбільш ефективних щодо запобігання післяопераційним ускладненням [1].

За даними Патріка Джексона та співавт. (2018), у 60–75 % випадків **причиною механічної гострої тонкокишкової непрохідності** є адгезія (злипання) петель кишечника, тобто спайковий процес, що розвивається в результаті попередньо перенесених абдомінальних операцій [2]. У той же час у запобіганні розвитку післяопераційної **динамічної ГКН** у хворих, у яких до операції на черевній порожнині ГКН була відсутня, істотну роль може відігравати вибір анестезіологічної допомоги. Основний принцип ефективного запобігання динамічній ГКН пов'язаний з тим, що чим раніше мобілі-

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh состоânij»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Пилипенко Максим Миколайович, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: maxpyl@yahoo.com; контактний тел.: +38 (050) 913 33 97.

For correspondence: Maksym Pylypenko, Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: maxpyl@yahoo.com; contact phone: +38 (050) 913 33 97.

зувати (активувати) хворого, тим раніше активується функція його кишечника, і навпаки, чим раніше запускається кишечник, тим раніше вдається мобілізувати хворого [3, 4]. При цьому на сьогодні більшість авторів говорять про ефективність програми ERAS не тільки в плановій хірургії, але й у пацієнтів, яким надається екстрена хірургічна допомога, у хворих старшої вікової категорії і дітей [5–8].

Програми ERAS, які застосовують у плановій хірургії, подані в рекомендаціях асоціації ERAS, що описують підходи до швидкого післяопераційного відновлення після окремих типів оперативних втручань; останнє оновлення, опубліковане у 2021 році, стосувалось періопераційної терапії бariatричних пацієнтів [9, 10]. Проте в більшості випадків методи, протоколи й програми ERAS спрямовані на **досягнення таких цілей:**

- виділення категорій хворих, яким рання активна реабілітація буде найбільш корисною, і на противагу їм — хворих з високим ризиком ускладнень;
- формування у хворих бажання скоріше відновитися після операції і швидше виписатися з госпіталю;
- запобігання виникненню і зниження кількості й ступеня небажаних явищ і ускладнень, таких як:
 - подовжена післяопераційна седация і залишкова міорелаксация;
 - виражений післяопераційний біль;
 - надмірне застосування опіоїдів і пов'язана з цим подовжена мобілізація в ліжку та інші ускладнення;
 - післяопераційна нудота й блювання;
 - гіпотермія і післяопераційне тремтіння;
 - гіповолемія і пов'язана з нею подовжена мобілізація в ліжку, подовжена інфузійна терапія;
 - післяопераційна гіпо-, гіперглікемія та інсуліно-резистентність;
 - позитивний водний баланс, відносна гіперволемія і пов'язані з нею набряки;
 - інфекційні ускладнення;
 - тромбоемболічні ускладнення;
- уникнення використання дренажів і катетерів (центрально-венозних, сечових, епідуральних тощо), що можуть затримувати ранню мобілізацію і самостійне пересування хворих, або раннє їх видалення;
- заохочення й стимулювання ранньої активізації хворих, раннього харчування й допомога їм у цих напрямках.

Методи, протоколи й програми ERAS

Багато методів, що застосовуються для ранньої післяопераційної реабілітації хворих, які мають ризик динамічної ГКН, уже були детально описані в нашій роботі щодо анестезіологічного забезпечення при вже існуючій ГКН. Тому тут ми обмежимося лише їх переліком і короткою характеристикою, наведеною в кількох оглядових статтях і протоколах ERAS [4, 11, 12].

У передопераційному періоді:

- за деякий час до операції (ще до госпіталізації, за кілька днів або навіть за кілька тижнів) — зустріч із хворим як хірурга, так і анестезіолога:
 - цілеспрямований збір анамнезу;

- призначення плану обстежень і виконання клініко-лабораторних досліджень;

- за необхідності — проведення функціональних тестів;

- стратифікація на категорії ризику (зокрема, з використанням різних шкал — для оцінки труднощів інтубації, серцевого ризику, ризику тромбозів тощо);

- визначення плану підготовки до операції;

- корекція препаратів, що приймаються, і їх дозування;

- за необхідності — корекція нутритивного статусу, споживання алкоголю, припинення/призупинення куріння (за кілька тижнів);

- корекція анемії;

- інформування пацієнтів про основні майбутні процедури й отримання на них інформованої згоди;

- інформування пацієнтів про принципи харчування в періопераційному періоді — прийняття твердої їжі не раніше ніж за 6 год до операції, непрозорих рідин (наприклад, молочних продуктів) — не раніше ніж за 4 год і прозорих рідин — не раніше ніж за 2 год до операції (за умови вживання в невеликих об'ємах);

- у разі, коли хворий не має суттєвих факторів ризику й планується нетривала й нетравматична операція, усі перелічені питання за кордоном може поставити не анестезіолог, а спеціально навчена медсестра;

- зустріч анестезіолога з хворими безпосередньо перед операцією (увечері напередодні або вранці в день операції):

- детальне роз'яснення перед- і післяопераційних процедур;

- детальне пояснення щодо характеру післяопераційного болю, а також плану й процедур знеболювання;

- детальне навчання хворих щодо процедур, які вимагають від них кооперації (наприклад, візуальна аналогова шкала болю, шкала оцінки нудоти, методики користування дозатором для пацієнт-контрольованої анальгезії, кнопкою виклику персоналу тощо);

- детальні відповіді на питання пацієнта;

- отримання у хворого інформованої згоди й підписання форми інформованої згоди.

- за кілька годин до операції (частіше у 2 прийоми) хворому дають випити навантажувальну дозу вуглеводів, наприклад мальтодекстрину;

- застосування методів тромбопрофілактики (бинтування ніг, за необхідності — введення низькомолекулярного гепарину);

- вирішення питання про методи зігрівання під час транспортування в операційну;

- безпосередньо перед переведенням в операційну — введення хворому парацетамолу (а також, за необхідності, інших препаратів для знеболювання, седативних/анксіолітичних тощо).

В операційній:

- за можливості/необхідності/доцільності застосовують один з методів регіонарної анестезії:

- спінальна, епідуральна або паравертебральна;
- регіонарна блокада передньої черевної стінки;

— перед розрізом хворому внутрішньовенно вводять:

- антибіотик;
- препарати для профілактики нудоти й блювання (наприклад, ондансетрон, дексаметазон);

— починають зігрівання пацієнта;

— до початку операції вирішують питання про доцільність/необхідність постановки:

- шлункового зонда;
 - сечового катетера;
 - артеріального й центрального венозного катетерів;
- під час проведення анестезії використовують:

- методики й техніки, що мінімізують використання опіоїдів середньої тривалості і пролонгованої дії (використання внутрішньовенного лідокаїну, помірних доз кетаміну, дексмететомідину або клофеліну, інфільтрація місць введення лапароскопа місцевим анестетиком тощо);

- методики й техніки, що мінімізують використання анестетиків середньої і пролонгованої тривалості дії (у тому числі визначення дозування анестетиків на основі моніторингу глибини анестезії за допомогою біспектрального індексу електроенцефалограми — BIS-моніторингу);

- методики й техніки, що мінімізують ризик виникнення залишкової міорелаксації після операції (визначення дозування міорелаксантів на основі моніторингу нейром'язової провідності методом TOF, що зараз можна робити навіть за допомогою смартфонів (рис. 1)) [13];

- методики й техніки, що мінімізують надмірне введення рідини (моніторинг гемодинаміки, за необхідності — використання вазопресорів);

— у кінці операції вирішують питання про доцільність/необхідність видалення:

- шлункового зонда;
- сечового катетера;
- артеріального й центрального венозного катетерів.

Уранньому післяопераційному періоді:

— проводять моніторинг відновлення функції кишечника й вирішують питання щодо безпеки/доцільності стимуляції перистальтики;

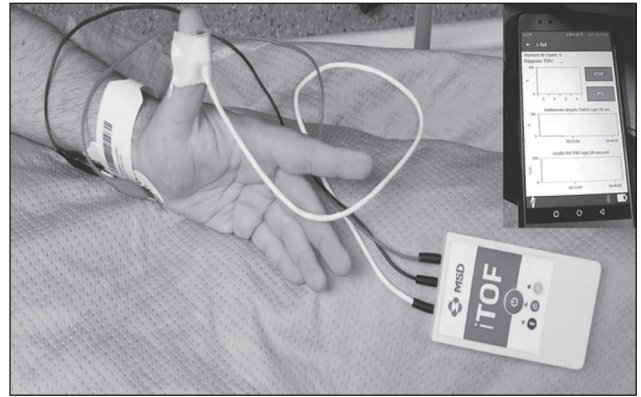


Рисунок 1. Пристрій i-TOF, що складається з тривісного акселерометра, двох полюсів для нервової стимуляції і має бездротове підключення до смартфона за допомогою програми [13]

- вирішують питання щодо безпеки/доцільності:
- раннього прийому рідини;
- раннього прийому їжі;
- використання жувальної гумки в тих, хто не може приймати їжу;
- ранньої активізації, вставання для відвідування туалету тощо;
- видалення катетерів, які все ще залишалися в післяопераційному періоді;
- продовження парентерального введення препаратів для знеболювання або переходу на їх ентеральне введення;
- переведення хворого з палати пробудження або відділення інтенсивної терапії до загальної палати, а після цього — про виписку пацієнта додому;
- визначають доступність кваліфікованого середнього медперсоналу, який може проконтролювати вирішення всіх зазначених завдань і виконати відповідні процедури/маніпуляції;
- вирішують питання про використання мультимодальної аналгезії — методик і технік, що знижують післяопераційні дози опіоїдів;
- нестероїдні протизапальні препарати і/або парацетамол;

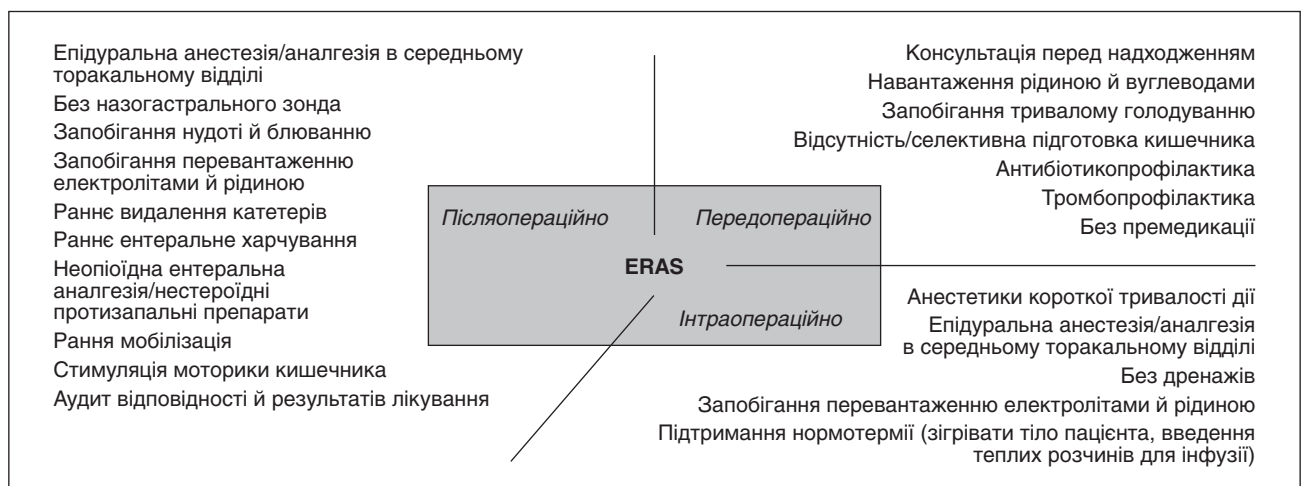


Рисунок 2. Елементи ERAS за К.К. Varadhan і співавт. [14] (переклад автора)

- мікродози кетаміну;
- внутрішньовенна інфузія лідокаїну або регіонарні методи знеболювання (у тому числі подовжена інфузія місцевих анестетиків у рану);
- анестезія, контрольована пацієнтом (з використанням спеціальних інфузоматів);
- моніторинг рівня свідомості пацієнта і його орієнтованості (в собі, просторі, часі), виявлення симптомів делірію і причин його виникнення з подальшою їх корекцією.

Схематично програма ERAS наведена на рис. 2.

Деякі з методів, що дозволяють досягати перерахованих цілей, суперечливі, і їх ефективність може різнитися в різних категорій пацієнтів. Так, наприклад, епідуральна анестезія може сприяти покращенню знеболювання в пацієнтів під час і після великих відкритих операцій на черевній порожнині і тим самим прискорювати їх реабілітацію. З іншого боку, виконання епідуральної анестезії хворим, яким виконуються лапароскопічні операції, не супроводжується значним покращенням післяопераційного знеболювання. У той же час пов'язані з епідуральною анестезією артеріальна гіпотензія і підвищення потреби в об'ємах інфузії (у гіповолемічних і гемодинамічно нестабільних хворих) можуть подовжувати післяопераційну реабілітацію. Тому використання кожного з перерахованих методів має визначатися:

- доказовою базою його ефективності, отриманою в якісних контрольованих дослідженнях;
- можливістю здійснити це в лікувальному закладі (має регламентуватися локальними протоколами);
- особливостями його застосування в конкретно-го пацієнта — аналіз користі й ризику з урахуванням методу й обсягу оперативного втручання, методики анестезії, динаміки основного й супутніх захворювань тощо.

Після знайомства з наведеним списком стає зрозумілим, що в Україні для впровадження протоколів і програм ERAS слід вирішити ще багато завдань, упровадити в клінічну практику багато методів, які на сьогодні не є рутинними. Разом з тим як клінічна ефективність програми ERAS, так і економічна доцільність її застосування незаперечна [15]. Це дає нам надію на впровадження цього ефективного командного підходу вже найближчими роками.

Висновки й практичні рекомендації

Інтраопераційне й раннє післяопераційне анестезіологічне забезпечення має бути спрямованим на підтримання балансу між стабілізацією пацієнта й плануванням його якнайшвидшого пробудження для ранньої реабілітації (за принципами й стратегією ERAS). Ключовими аспектами є:

- доповнення загальної анестезії регіонарними методами (там, де це можливо);
- використання ефективного моніторингу (гемодинаміки, температури, респіраторної механіки й функції газообміну тощо);
- обмеження об'єму інфузії і застосування збалансованих розчинів;

- за необхідності корекції артеріального тиску — раннє застосування помірних доз вазопресорів;
- розгляд питання про уникнення інтубації кишечника;
- розгляд питання про раннє вилучення назоеюнального і/або назогастрального зонда;
- застосування ефективного знеболювання;
- ефективний контроль нудоти й блювання;
- якнайшвидше відновлення свідомості й рухової активності.

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

Список літератури

1. Gustafsson U.O., Hausel J., Thorell A., Ljungqvist O., Soop M., Nygren J.; Enhanced Recovery After Surgery Study Group. Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery. *Arch. Surg.* 2011 May. 146(5). 571-7. doi: 10.1001/archsurg.2010.309. Epub 2011 Jan 17. PMID: 21242424.
2. Jackson P., Vigiola Cruz M. Intestinal Obstruction: Evaluation and Management. *Am. Fam. Physician.* 2018 Sep 15. 98(6). 362-367. PMID: 30215917.
3. Scott M.J., Baldini G., Fearon K.C. et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 1: pathophysiological considerations. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2015. 59(10). 1212-1231. doi:10.1111/aas.12601.
4. Feldheiser A., Aziz O., Baldini G. et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2016. 60(3). 289-334.
5. Sharma J., Kumar N., Huda F., Payal Y.S. Enhanced Recovery After Surgery Protocol in Emergency Laparotomy: A Randomized Control Study. *Surg. J. (NY).* 2021. 7(2). e92-e99. Published 2021 Jun 3. doi:10.1055/s-0041-1725156.
6. Ljungqvist O., Hubner M. Enhanced recovery after surgery — ERAS — principles, practice and feasibility in the elderly. *Aging Clin. Exp. Res.* 30. 249-252 (2018). <https://doi.org/10.1007/s40520-018-0905-1>.
7. Wilson L., de Beer D. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) in the Paediatric Population. *ATOTW 430* (4 August 2020). <https://resources.wfsahq.org/wp-content/uploads/atow-430-00.pdf>.
8. Trujillo-Mejía A., Zapata-Contreras L., Melo-Aguilar L.P., Gil-Montoya L.F. Enhancing recovery in pediatric major abdominal surgery: a narrative review of the literature. *Colombian Journal of Anesthesiology.* 2020. 48(1). 30-37. Epub February 28, 2020. <https://doi.org/10.1097/cj9.000000000000130>.
9. ERAS Society Guidelines. <https://erassociety.org/guidelines/>
10. Stenberg E., dos Reis Falcão L.F., O'Kane M. et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations: A 2021 Update. *World J. Surg.* 2022. <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06394-9>.
11. Pędziwiatr M., Mavrikis J., Witowski J. et al. Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery. *Med. Oncol.* 2018. 35(6). 95.
12. Grainger J.T., Maeda Y., Donnelly S.C., Vaizey C.J. Assessment and management of patients with intestinal failure: a multidisciplinary approach. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2018. 11. 233-241.

13. Schiavoni L., Pascarella G., Grande S. et al. Neuromuscular block monitoring by smartphone application (i-TOF[®] system): an observational pilot study. *NPJ Digit. Med.* 2020. 3. 137. <https://doi.org/10.1038/s41746-020-00344-w>.

14. Varadhan K.K., Lobo D.N., Ljungqvist O. Enhanced recovery after surgery: the future of improving surgical care. *Crit. Care Clin.* 2010 Jul. 26(3). 527-47. doi: 10.1016/j.ccc.2010.04.003. PMID: 20643305.

15. Feldheiser A., Ban K.A., Berian J.R., Ko C.Y. Does Implementation of Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocols in Colorectal Surgery Improve Patient Outcomes? *Clin. Colon. Rectal Surg.* 2019. 32(2). 109-113.

Отримано/Received 15.12.2021

Рецензовано/Revised 20.12.2021

Прийнято до друку Accepted 23.12.2021 ■

M.M. Pylypenko^{1,2}, M.V. Bondar², O.Yu. Khomenko³

¹ State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ State Institution "O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Perioperative management according to the principles of the program of rapid postoperative recovery (ERAS) in the prevention of acute bowel obstruction (a clinical lecture)

Abstract. The article presents the main directions for the prevention of acute bowel obstruction in patients after surgery. The basis of prevention is the principle of rapid postoperative recovery according to the widely used ERAS program (Enhanced Recovery after Surgery). The basic principles of the ERAS program correspond to three periods: preoperative, intraoperative and postoperative. In the preoperative period, much attention is paid to the preparation of a patient and the correction of conditions that may lead to prolonged recovery after surgery (eg, anaemia, etc). Intraoperatively, it is re-

commended to apply combined principles of anaesthesia to reduce the use of opiates and anaesthetics, based on regional and local methods of anaesthesia. At this stage, thorough monitoring is important to prevent intraoperative hypo- and hypervolemia. Early activation of patients plays a key role in the postoperative period. Therefore, proper analgesia, prevention of nausea and vomiting will also lead to early mobilization and early enteral nutrition of the patients.

Keywords: acute bowel obstruction; ERAS protocol; perioperative management; rapid postoperative recovery

Черній В.І., Куриленко Я.В.

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

Дослідження ефективності препарату фруктозо-1,6-дифосфату у комплексному лікуванні кардіохірургічних хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування із застосуванням штучного кровообігу

Резюме. Актуальність. Ішемічна хвороба серця — 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 коронарних артерій, високими показниками SYNTAX, цукровим діабетом та систолічною дисфункцією лівого шлуночка. У переважній більшості випадків сьогодні АКШ виконується зі штучним кровообігом. Під час штучного кровообігу під впливом низки чинників відбувається зниження рівня деяких електролітів. Одним з них є фосфор — важливий елемент для всіх живих клітин, який виконує різні функції. **Мета дослідження:** дослідити ефективність застосування фруктозо-1,6-дифосфату з метою профілактики виникнення та зниження ступеня тяжкості гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання — аортокоронарне шунтування зі штучним кровообігом, у яких до операції була виявлена гіпофосфатемія. **Матеріали та методи.** У Державній науковій установі «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами було прооперовано 500 пацієнтів. Усім виконувалася операція АКШ зі штучним кровообігом. Відібрано 60 пацієнтів, у яких на доопераційному етапі було діагностовано гіпофосфатемію. Під гіпофосфатемією розумілося зменшення рівня фосфатів нижче за норму або рівень, що наближається до нижньої межі норми. До основної групи увійшли 30 пацієнтів, для корекції рівня фосфатів використовувався фруктозо-1,6-дифосфат (препарат Езафосфіна). До контрольної групи також увійшли 30 пацієнтів, корекція рівня фосфатів не проводилася. Статистично значимих відмінностей у групах (за статтю, віком, кількістю шунтів, що накладалися) не виявлено, $p > 0,05$. Дослідження рівня фосфатів проводилося до операції, одразу після закінчення штучного кровообігу та у ранньому післяопераційному періоді в динаміці. **Результати.** Уведення фруктозо-1,6-дифосфату проводилося (відповідно до інструкції виробника) у кількості 10 г у вигляді внутрішньовенної інфузії в період штучного кровообігу. Було верифіковане підвищення рівня фосфатів після введення препарату в основній групі, $p < 0,05$. Гемодинамічні розлади після операції у разі призначення фруктозо-1,6-дифосфату виникали в 1,76 раза рідше ($p < 0,05$), ніж у групі, де корекція гіпофосфатемії не проводилася. У разі виникнення гострої лівошлуночкової недостатності після АКШ зі штучним кровообігом час відновлення гемодинаміки від закінчення операції до стабілізації виявився вдвічі коротшим ($p < 0,05$) в основній групі порівняно з контрольною. А кількість спожитого інотропного препарату (добутаміну) в основній групі — в 2,6 раза ($p < 0,05$) менше, ніж у контрольній. **Висновки.** Застосування препарату фруктозо-

1,6-дифосфату в комплексному лікуванні кардіохірургічних хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування із штучним кровообігом, вірогідно коригує гіпофосфатемію (підвищує рівень фосфатів). Призначення фруктозо-1,6-дифосфату дозволяє знизити частоту розвитку гострої лівошлуночкової недостатності після АКШ зі штучним кровообігом у групі пацієнтів, у яких до операції було виявлено гіпофосфатемію. У разі її розвитку призначення фруктозо-1,6-дифосфату призводить до скорочення термінів відновлення гемодинаміки та зниження загальної дози інотропного препарату (добутаміну), необхідного для досягнення стабілізації.

Ключові слова: АКШ; періопераційне ведення; гостра лівошлуночкова недостатність; фруктозо-1,6-дифосфат

Вступ

Атеросклероз є основною причиною серцево-судинних захворювань, таких як інфаркт міокарда, серцева недостатність, інсульт. Атеросклеротичні бляшки здебільшого локалізуються в інтимі середніх та великих артерій, особливо в їх біфуркаціях [1].

Ішемічна хвороба серця (ІХС) — це накопичення атеросклеротичних бляшок у кровоносних судинах, які забезпечують серце киснем та поживними речовинами. Складний процес атеросклерозу ініціюється дисфункцією ендотеліальних клітин, що вистилають коронарні артерії. Ці клітини не можуть належним чином регулювати тонус судин під впливом оксиду азоту. Прогресуюча інфільтрація стінки судини ліпопротеїновими частинками, що несуть холестерин, спричиняє запальну реакцію через навантажені холестерином макрофаги. Гладком'язові клітини стінки судини розростаються, що призводить до ремоделювання самої судини. Зрештою просвіт звужується та кровопостачання кардіоміоцитів погіршується [2].

Аортокоронарне шунтування (АКШ) — це стратегія реваскуляризації міокарда, яка показана пацієнтам з ураженням трьох і більше коронарних артерій, високими показниками SYNTAX, цукровим діабетом та систолічною дисфункцією лівого шлуночка [3]. АКШ — одна з найпоширеніших операцій, виконуваних у світі. З моменту її впровадження було запропоновано безліч змін для покращення результатів та зниження ризиків: АКШ на працюючому серці без штучного кровообігу, повна реваскуляризація з використанням променевої артерії, складні Y- або T-шунти з лівою внутрішньою грудною артерією, невелика передньобокова торакотомія. Проте результати, отримані від впровадження цих методів, не завжди задовільні. Тому в переважній більшості випадків сьогодні АКШ виконується зі штучним кровообігом (ШК). Крім того, операція, як і раніше, виконується з серединної стернотомії, застосовується кардіоплегія, для шунтування використовуються трансплантати підшкірної вени [4].

Під час ШК під впливом низки чинників відбувається зниження рівня деяких електrolітів. Одним з них є фосфор — важливий елемент для всіх живих клітин, який виконує різні функції. Гідроксиапатит входить у структуру кістки, фосfolіпіди — у структуру клітинних мембран. Аденозинтрифосфат (АТФ) та креатинфосфат регулюють накопичення енергії та метаболізм. Нуклеїнові кислоти та нуклеопротейни забезпечують трансляцію генів. Фосфорилювання білків — ключо-

вий регуляторний механізм активації ферментів, сигнального клітинного каскаду. 2,3-дифосфогліцерат модулює вивільнення кисню гемоглобіном. Неорганічний фосфат входить до складу кислотного-основного буфера [5].

Гіпофосфатемія може бути спричинена трьома різними механізмами: зниженням кишкової абсорбції, підвищеною нирковою екскрецією або внутрішнім перерозподілом неорганічного фосфату. У більшості пацієнтів з тяжкою гіпофосфатемією виявляється як виснаження загальних запасів фосфору в організмі, так і перерозподіл фосфату у внутрішньоклітинний простір. Зниження кишкової абсорбції фосфату рідко спричиняє гіпофосфатемію, оскільки дієта з низьким умістом фосфатів збільшує ниркову реабсорбцію та збільшує кишкове поглинання фосфату. Перерозподіл через клітинну мембрану є найчастішою причиною гіпофосфатемії і може бути викликаний безліччю клінічних станів: викликане респіраторним алкалозом підвищення внутрішньоклітинного рН змушує фосфат проникати в клітину, стимулюючи гліколіз; введення глюкози та інсуліну також стимулює вуглеводний обмін, під час якого фосфат транспортується у клітини разом із глюкозою; високі рівні у сироватці катехоламінів, таких як адреналін та норадреналін, ендogenous або екogenous, спричиняють зниження сироваткового фосфату; ниркова екскреція фосфату збільшується при метаболічному ацидозі і при прийомі багатьох ліків, включаючи діуретики, глюкокортикоїди, аміноглікозиди, антиретровірусні та протипухлинні препарати [5].

Симптоми гіпофосфатемії виявляються при суттєвому зниженні рівня іонів фосфору в крові та знаходять відображення у вигляді: м'язової слабкості; серцевої та/або дихальної недостатності; розвитку судомного синдрому; парестезій; порушення функцій діафрагми; паралічу дихальної мускулатури; розвитку кардіоміопатії, рабдоміолізу; сплутаності свідомості, можливої коми [6].

Найбільш поширеним препаратом, який призначається для корекції гіпофосфатемії, є фруктозо-1,6-дифосфат (ФДФ). ФДФ — продукт, що утворюється під час розпаду вуглеводів у процесі утворення енергії та її кумуляції у вигляді макроергічного фосфатного зв'язку аденозинтрифосфату. Субстанція має низку ефектів: стимулює процес насичення тканин киснем завдяки підвищенню 2,3-дифосфогліцерату в еритроцитах; поляризує мембрани, полегшуючи проникнення в клітину іонів K^+ , виведення іонів Na^+

та блокування входу іонів Ca^{2+} ; підвищує стійкість еритроцитів до гемолізу; покращує обмін глюкози інсулінонезалежним шляхом. ФДФ може запобігти шкідливим наслідкам очікуваного періоду ішемії з наступною реперфузією, тим самим покращуючи функцію міокарда у пацієнта після АКШ.

Мета: дослідити ефективність застосування ФДФ з метою профілактики виникнення та зниження ступеня тяжкості гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання — аортокоронарне шунтування зі штучним кровообігом, у яких до операції була виявлена гіпофосфатемія.

Матеріали та методи

У ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС було прооперовано 500 пацієнтів. Усім виконувалася операція аортокоронарного шунтування зі штучним кровообігом. Відібрано 60 пацієнтів, у яких на доопераційному етапі було діагностовано гіпофосфатемію. Під гіпофосфатемією розумілося зменшення рівня фосфатів нижче за норму або рівень, що наближається 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 року, середня кількість шунтів становила $3,20 \pm 0,61$. Для корекції рівня фосфатів використовувався ФДФ (препарат Езафосфіна). До контрольної групи також увійшли 25 чоловіків та 5 жінок віком від 47 до 74 років, середня кількість шунтів становила $3,20 \pm 0,55$. Корекція рівня фосфатів не проводилася.

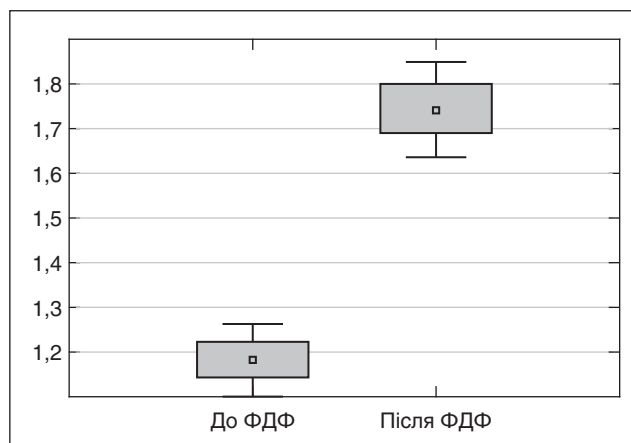


Рисунок 1. Рівень фосфатів (ммоль/л). Довірчий інтервал рівня фосфатів до і після введення ФДФ в основній групі

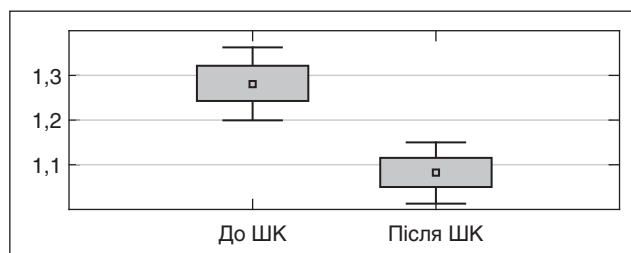


Рисунок 2. Рівень фосфатів (ммоль/л). Довірчий інтервал рівня фосфатів до і після ШК у контрольній групі

Статистично значимих відмінностей у групах (за статтю, віком, кількістю шунтів, що накладалися) не виявлено, $p > 0,05$.

З метою верифікації однорідності груп 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, одразу після закінчення ШК та у ранньому післяопераційному періоді в динаміці.

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

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

Верифікація підвищення рівня фосфатів 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. 1). На рисунку показано інтервальну оцінку показників фосфатемії до та після введення ФДФ в основній групі. Наведено середнє значення (точка), середнє відхилення (прямокутник) та 95% довірчий інтервал (вуса розподілу). При розрахунку критерію Стюдента — порівняння середніх двох незалежних вибірок — отримано відмінності на рівні значущості $p < 0,05$.

У контрольній групі, навпаки, спостерігалася статистично значуще зниження ($p < 0,05$) фосфатів після проведення ШК. Так, на початку штучного кровообігу рівень фосфатів становив $1,28 \pm 0,22$ ммоль/л, а після завершення ШК — $1,08 \pm 0,18$ ммоль/л (рис. 2). На рисунку показано інтервальну оцінку показників фосфатемії до та після ШК у контрольній групі. Наведено середнє значення (точка), середнє відхилення (прямокутник) та 95% довірчий інтервал (вуса розподілу).

Центральна гемодинаміка оцінювалася за такими показниками: середній артеріальний тиск (СРАТ), частота серцевих скорочень (ЧСС), ударний індекс (УІ), серцевий індекс (СІ), загальний периферичний судинний опір (ЗПСО). Для оцінки кисневого транспорту використовувалися такі показники: 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 розраховувалося співвідношення пацієнтів, у яких розвинулися порушення гемодинаміки після АКШ з ШК, та 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,

Таблиця 1. Показники центральної гемодинаміки в основній та контрольній групах до та після операції

Показник	Основна група		Контрольна група	
	До операції	Після операції	До операції	Після операції
СрАТ, мм рт.ст.	108,4 ± 15,4*	81,82 ± 8,23*	112,3 ± 10,76*	83,49 ± 8,98*
ЧСС, уд/хв	75 [70; 80]**	77,97 ± 6,31*	80 [75; 80]**	77,97 ± 7,03*
УІ, мл/м ²	19,9 [15,5; 25,2]*	23,35 [32,8; 26,2]*	19,15 [15,8; 21,4]*	22,4 [19,1; 25,3]*
СІ, л/(хв×м ²)	1,4095 [1,108; 1,838]*	1,797 [1,647; 2,018]*	1,4425 [1,295; 1,293]*	1,727 [1,439; 2,028]*
ЗПСО, дин×см ⁻⁵	4,162 ± 1,334*	2,3420 ± 0,6153*	3,8550 ± 0,7463*	2,3980 ± 0,6727*

Примітки: * — $p > 0,05$, ** — $p < 0,05$.

Таблиця 2. Показники кисневого транспорту в основній та контрольній групах до та після операції

Показник	Основна група		Контрольна група	
	До операції	Після операції	До операції	Після операції
SvO ₂ , %	76,17 ± 8,41*	74,06 ± 8,18*	78,29 ± 6,38*	71,27 ± 7,76*
PvO ₂ , мм рт.ст.	44,45 [40; 48]*	44,18 ± 7,50*	43,3 [41,0; 46,8]*	41,34 ± 5,44*
DO ₂ , мл/(хв×м ²)	511,49 [399,47; 592,43]*	504,0 ± 141,9*	514,84 [458,7; 609,43]*	514,2 ± 153,1*
VO ₂ , мл/(хв×м ²)	117 [69,45; 141,9]*	123,30 ± 46,64*	113,6 [93,54; 146,2]*	139,80 ± 60,81*

Примітки: * — $p > 0,05$, ** — $p < 0,05$.

після операції) було проведено порівняння середніх (медіан для розподілу, відмінного від нормального) двох вибірок (основна група та контрольна група) (критерій Стюдента, W-критерій Вілкоксона для розподілу, відмінного від нормального), тобто порівнювався показник СІ до операції в основній групі з показником СІ до операції у контрольній групі. Такий процедури був підданий кожен показник центральної гемодинаміки (табл. 1) та кисневого транспорту (табл. 2) основної та контрольної груп у кожному із часових інтервалів.

Розрахунок показав, що статистично значимих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$) у жодній вибірці, крім показника ЧСС до операції в основній та контрольній групах: 75 [70; 80] і 80 [75; 80] уд/хв відповідно. Але відмінність 5 уд/хв не має клінічного значення.

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.

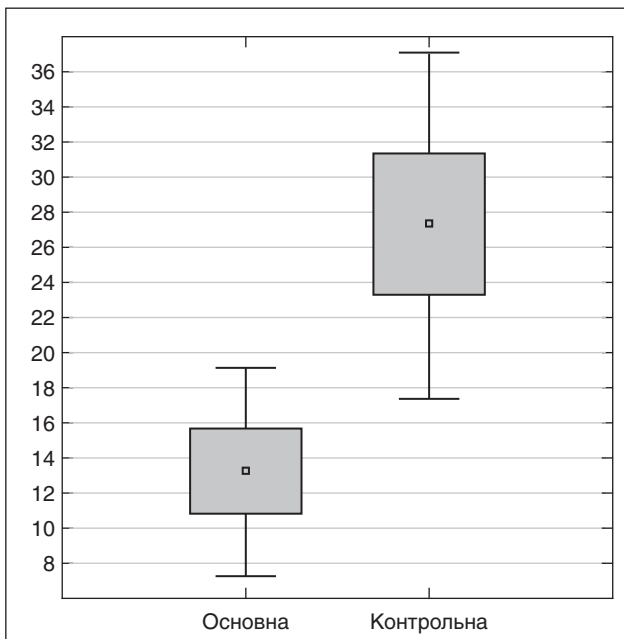


Рисунок 3. Час відновлення (год).
Довірчий інтервал часу відновлення гемодинаміки в обох групах

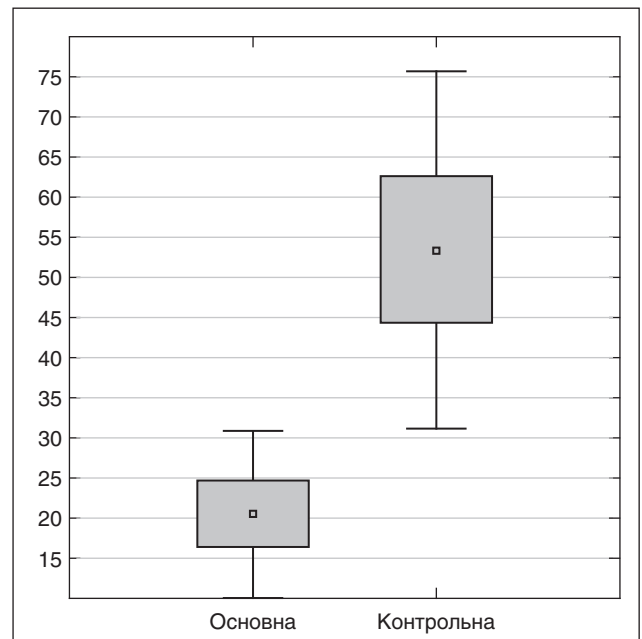


Рисунок 4. Загальна доза інотропного препарату (мкг/кг).
Довірчий інтервал дози інотропного препарату в обох групах

У разі виникнення ГЛШН після АКШ з ШК час відновлення в основній групі становив $13,29 \pm 6,34$ години, а у контрольній групі — $27,29 \pm 10,55$ години (рис. 3). На рисунку показано інтервальну оцінку показників часу відновлення гемодинаміки від закінчення операції до стабілізації. Наведено середнє значення (точка), середнє відхилення (прямокутник) та 95% довірчий інтервал (вуса розподілу). Таким чином, гемодинаміка відновлювалася вдвічі ($p < 0,05$) швидше в основній групі.

У разі виникнення ГЛШН після АКШ з ШК загальна доза спожитого ізотропного препарату в основній групі становила $20,43 \pm 11,04$ мкг/кг добутамину, а у контрольній групі — $53,29 \pm 23,88$ мкг/кг (рис. 4). На рисунку показано інтервальну оцінку показників загальної дози інотропного препарату від закінчення операції до стабілізації. Наведені медіана (точка), похибка медіани (прямокутник) та 95% довірчий інтервал (вуса розподілу). Таким чином, для відновлення гемодинаміки в основній групі знадобилося в 2,6 раза ($p < 0,05$) менше добутамину, ніж у контрольній групі.

Це клінічне дослідження ефективності застосування фруктозо-1,6-дифосфату мало на меті дослідження введення ФДФ для запобігання виникненню та зниження ступеня тяжкості гострої лівошлунчкової недостатності у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання — аортокоронарне шунтування зі штучним кровообігом. Дослідження проводилося в популяції пацієнтів, у яких до операції була виявлена гіпофосфатемія.

Відомо, що гіпофосфатемія обтяжує перебіг основного захворювання: викликає зниження скорочувальної здатності міокарда, розвиток серцевої недостатності, аритмії, фібриляції, гіпотонії. Гіпофосфатемія порушує оксигенацію та перфузію тканин, дисоціацію оксигемоглобіну та спричиняє розвиток тканинної гіпоксії. Виникає електролітний дисбаланс з підвищенням концентрації Na^+ та Ca^{2+} у клітинах та K^+ у плазмі. Розвивається деполяризація мембран, набряк клітин, клітинний ацидоз, порушення толерантності до глюкози, інсулінорезистентність [7].

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 властивостям 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 її для полегшення віддачі кисню із оксигемоглобіну тканинам. Таким чи-

ном, у проблемі пошуку ефективної медикаментозної терапії для захисту клітин від ішемічних змін міокарда привертає увагу застосування в лікувальних цілях ФДФ, що безпосередньо підвищує рівень АТФ [8].

Висновки

Застосування препарату фруктозо-1,6-дифосфату в комплексному лікуванні кардіохірургічних хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування із штучним кровообігом, вірогідно коригує гіпофосфатемію (підвищує рівень фосфатів).

Призначення фруктозо-1,6-дифосфату дозволяє знизити частоту розвитку ГЛШН після АКШ з ШК у групі пацієнтів, у яких до операції було виявлено гіпофосфатемію.

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 та зниження загальної дози інотропного препарату (добутаміну), необхідного для досягнення стабілізації.

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

Список літератури

1. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC medicine*. 2013. № 11. P. 117. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-117>.
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. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.160>.
3. Elbadawi A., Hamed M., Elgendy I.Y. Outcomes of Reoperative Coronary Artery Bypass Graft Surgery in the United States. *Journal of the American Heart Association*. 2020. № 9(15). e016282. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016282>.
4. Lemma M., Atanasiou T., Contino M. Minimally invasive cardiac surgery-coronary artery bypass graft. *Multimedia manual of cardiothoracic surgery: MMCTS*. 2013. mmt007. <https://doi.org/10.1093/mmcts/mmt007>.
5. Geerse D.A. et al. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit. Care*. 2010. № 14(4). R147. <https://doi.org/10.1186/cc9215>.
6. Sharma S., Hashmi M.F., Castro D. Hypophosphatemia. *Stat Pearls [Internet]*. Last Update: August 14. 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493172/>.
7. Кобеляцкий Ю.Ю. Гипофосфатемия и ее значение в клинической практике. *HEALTH-UA.COM*. 29.10.2017. <http://health-ua.com/article/31417-gipofosfatemiya-i-ee-znachenie--v-klinicheskoy-praktike>.
8. 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. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.07.002>.

Отримано/Received 07.12.2021

Рецензовано/Revised 15.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 17.12.2021 ■

V.I. Cherniy, Ya.V. Kurilenko

State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

Study of the effectiveness of fructose-1,6-diphosphate in the complex treatment of cardiac surgery patients who underwent coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass

Abstract. Background. Coronary heart disease is the accumulation of atherosclerotic plaques in the blood vessels that supply the heart with oxygen and nutrients. Coronary artery bypass grafting 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. In the vast majority of cases, CABG is currently performed with cardiopulmonary bypass. During the cardiopulmonary bypass, under the influence of a number of factors, there is a decrease in the level of some electrolytes. One of them is phosphorus — an important element for all living cells, which performs various functions. The purpose of the study was to study the effectiveness of fructose-1,6-diphosphate in order to prevent and reduce the severity of acute left ventricular failure in patients who underwent surgery — coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass, in which hypophosphatemia was detected before surgery. **Materials and methods.** 500 patients were operated on at the State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the Agency of State Affairs. All underwent coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. 60 patients were selected who were diagnosed with hypophosphatemia at the preoperative stage. Hypophosphatemia refers to a decrease in phosphate levels below normal, or levels approaching the lower limit of normal. The main group included 30 patients, for the correction of phosphate levels used fructose-1,6-diphosphate (drug Esafosfina). The control group also included 30 patients, no correction of phosphate levels was performed. No statistically significant differences in groups (by sex, age, number of bypasses imposed) were found, $p > 0.05$. The study of phosphate levels was

performed before surgery, immediately after the end of cardiopulmonary bypass and in the early postoperative period in the dynamics. **Results.** The introduction of fructose-1,6-diphosphate was carried out (according to the manufacturer's instructions) in an amount of 10 g as an intravenous infusion during cardiopulmonary bypass. An increase in the level of phosphates with fructose-1,6-diphosphate after administration of the drug in the main group, $p < 0.05$. Hemodynamic disorders after surgery, in the case of fructose-1,6-diphosphate, occurred 1.76 times less often ($p < 0.05$) than in the group where the correction of hypophosphatemia was not performed. In the case of acute left ventricular failure after CABG with artificial circulation, the recovery time of hemodynamics from surgery to stabilization was twice ($p < 0.05$) shorter in the main group compared with the control. And the amount of inotropic drug (dobutamine) consumed in the main group was 2.6 times ($p < 0.05$) less than in the control group. **Conclusions.** The use of the fructose-1,6-diphosphate in the complex treatment of cardiac surgery patients who underwent coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass, significantly corrects hypophosphatemia (increases phosphate levels). Administration of fructose-1,6-diphosphate reduces the incidence of acute left ventricular failure after CABG with cardiopulmonary bypass, in a group of patients who were diagnosed with hypophosphatemia before surgery. In case of its development, the appointment of fructose-1,6-diphosphate leads to a reduction in the recovery time of hemodynamics and a reduction in the total dose of inotropic drug (dobutamine), necessary to achieve stabilization.

Keywords: CABG; perioperative management; acute left ventricular failure; fructose-1,6-diphosphate

УДК 616.8-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1473>

Рушай А.К., Скіба В.В., Лісайчук Ю.С., Воєнний І.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Анестезіологічне забезпечення декомпресії серединного нерва у хворих з карпальним тунельним синдромом

Резюме. *Актуальність.* Карпальний тунельний синдром (КТС) є найпоширенішою компресійною нейропатією. У пацієнтів з неефективним консервативним лікуванням при тяжких формах показаний реліз зап'ястного каналу (carpal tunnel release (CTR)), що дозволяє досягти покращення більш ніж у 90 % випадків. Крім адекватної малотравматичної тактики втручання, велике значення у відновленні функції серединного нерва (корекція нейропатичних порушень) має і проведення оптимального періопераційного знеболювання. **Метою** роботи було поліпшення результатів лікування хворих з карпальним тунельним синдромом шляхом адекватного періопераційного анестезіологічного забезпечення декомпресії серединного нерва. **Завданнями** роботи було запропонувати мультимодальне періопераційне забезпечення декомпресії серединного нерва; вивчити динаміку больового синдрому; оцінити ефективність запропонованого підходу. **Матеріали та методи.** Під нашим спостереженням перебували 52 потерпілі з КТС. Втручання проводилося під мультимодальним знеболюванням — провідниковою анестезією. На початку операції в порожнину карпального каналу вводили розчин лідокаїну. За 20–30 хвилин до втручання вводився внутрішньом'язово декскетпрофен, внутрішньовенно — парацетамол. Внутрішньом'язове введення декскетпрофену повторювали через 12 годин. Для оцінки відновлення функції кисті та динаміки нейропатичних порушень у групах з малоінвазивним і відкритим стандартним втручанням був використаний Бостонський опитувальник ВСТО. Динаміку інтенсивності больового синдрому вимірювали за значеннями візуальної аналогової шкали (ВАШ) за 10-бальною оцінкою. **Результати.** Динаміка показників ВАШ свідчила про незначний біль навіть у групі з відкритим, відносно травматичним втручанням. Вірогідної різниці між показниками груп виявлено не було; больовий синдром під час проведення втручання та в перші 12 годин після нього оцінювався оперованими як слабкий біль. Додаткове знеболювання, тим більше з використанням опіоїдних анестетиків, було не потрібне. До 4 тижнів показники шкал Бостонського опитувальника ВСТО мали статистично невірогідні відмінності, а до 3 та 6 місяців практично не відрізнялися у групах. На всіх етапах спостереження значних статистичних відмінностей між групами не виявлено. **Висновки.** Проведене мультимодальне періопераційне знеболювання у запропонованому обсязі дозволило досягти гарного знеболювального ефекту, зблизити результати нейропатичної та функціональної реабілітації у хворих різних груп.

Ключові слова: карпальний тунельний синдром; мультимодальне періопераційне знеболювання

Вступ

Карпальний тунельний синдром (КТС) є найпоширенішою компресійною нейропатією. При цьому відбувається здавлювання серединного нерва лише на рівні поперечної зв'язки, розвиваються нейропатичні зміни [1–3]. Діагностика КТС в основному ґрунтується

на клінічних симптомах нейропатії, електродіагностичних та ультразвукових дослідженнях [4–6].

У пацієнтів з неефективним консервативним лікуванням при тяжких формах показаний реліз зап'ястного каналу (carpal tunnel release (CTR)), що дозволяє досягти покращення більш ніж у 90 % випадків [5–7].

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanj»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Рушай Анатолій Кирилович, доктор медичних наук, професор, кафедра хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: Anatoliyrushay@gmail.com

For correspondence: Anatolii Rushay, MD, PhD, Professor, Department of surgery, anesthesiology and intensive therapy of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, Ukraine; e-mail: Anatoliyrushay@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

Відкритий CTR успішно виконується протягом багатьох років із тенденцією до застосування менш інвазивних процедур [8–10]. За останні роки була продемонстрована безпека й ефективність виконання не лише ендоскопічної техніки, а й мінімально інвазивного втручання релізу зв'язки зап'ястного каналу, що забезпечувало незначну травматизацію тканин [8, 9, 11]. У випадках верифікації грубих анатомічних змін у структурах карпального каналу адекватний дебридмент проводили з відкритого класичного доступу. Крім адекватної малотравматичної тактики втручання велике значення у відновленні функції серединного нерва (корекція нейропатичних порушень) має і проведення оптимального періопераційного знеболювання. Динаміку інтенсивності больового синдрому вимірювали за значеннями візуальної аналогової шкали (ВАШ).

Мета роботи: поліпшити результати лікування хворих із карпальним тунельним синдромом шляхом адекватного періопераційного анестезіологічного забезпечення декомпресії серединного нерва.

Завдання: запропонувати мультимодальне періопераційне забезпечення декомпресії серединного нерва. Вивчити динаміку больового синдрому. Оцінити ефективність запропонованого підходу.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 52 потерпілі із КТС. Критеріями вибору були: вік хворих > 18 років; існування виражених симптомів больового синдрому > 1 місяця з безуспішним консервативним лікуванням; клінічні, ультразвукові ознаки грубих змін у структурах карпального каналу.

Чоловіків було 19, жінок — 33 (36,5 та 63,5 % відповідно). У 28 пацієнтів хірургічне втручання проводилось за класичною методикою з розрізу 5,0–5,5 см. Вони об'єднувались в 1-шу групу. Хірургічне лікування у 24 хворих було проведене з доступу 2,5 см (малоінвазивне втручання). Ці постраждалі становили 2-гу групу.

Втручання проводилось під мультимодальним знеболюванням — провідниковою анестезією (підключичною блокадою плечового сплетення 1,5% розчином лідокаїну 10,0 за ультразвуковим (УЗД) контролем). На початку операції в порожнину карпального каналу вводили 10–15 мл 0,25 % розчину лідокаїну. Окрім ефекту «подвійного блоку» гідропрепаровка технічно полегшувала проведення хірургічного втручання.

За 20–30 хвилин до втручання вводився внутрішньом'язовий декскетопрофен (дексалгін), розчин 25 мг/мл, 2 мл; виконувалось внутрішньовенне краплинне введення 1000 мг парацетамолу (інфулган, розчин для ін'єкцій, 100 мл). Внутрішньом'язове введення декскетопрофену (дексалгін) повторювали через 12 годин навіть при помірному болю. У післяопераційному періоді розпочинали ранню кінезитерапію; пацієнт отримував полівітаміни групи В і келтикан, пентоксифілін.

В усіх хворих втручання починали з малоінвазивного розрізу до 2,5 см; виконувалася візуальна верифікація змін структур карпального каналу. У разі від-

сутності грубих анатомічних змін структури каналу втручання було обмежене розсіченням карпальної зв'язки за жолобуватим зондом. Таких хворих було 24, вони становили другу групу. У 28 хворих із малоінвазивного доступу були виявлені периневральні розростання серединного нерва, у 4 — теносиновіти згиначів пальців. Тому доступ розширювався; робота з рубцево зміненими тканинами вздовж серединного нерва проводилася під оптичним збільшенням (мікроскопом) із застосуванням мікрохірургічної техніки. Це була перша група хворих.

Для динамічної порівняльної оцінки результатів хірургічного лікування двох груп був використаний Бостонський опитувальник BCTQ, що складався зі шкал тяжкості симптомів (SSS) і функціональних порушень кисті (FSS) [4, 5].

SSS включала 11 запитань, що стосуються вираженості больових і чутливих порушень; FSS — 8 запитань щодо видів побутової щоденної фізичної активності пацієнта. Кожне запитання оцінюється від 1 до 5 балів: 1 бал — відсутність симптомів або ускладнень під час виконання дії; 5 балів — виражений прояв симптомів або ускладнень під час виконання дії. Надалі обчислювали середнє значення показників окремо за кожною шкалою. Середній бал ≥ 2 вважали незадовільним.

Динаміку інтенсивності больового синдрому вимірювали за значеннями ВАШ за 10-бальною оцінкою [6–8]. Біль у ділянці післяопераційного шва оцінювали за такими критеріями: немає болю (1 бал), слабкий біль (2–3 бали), помірний біль (4–6 балів) та сильний, нестерпний біль (7–10 балів). Усі зазначені характеристики визначали перед втручанням через 4 тижні, 3 та 6 місяців після хірургічного втручання з декомпресією нерва.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програми Excel (код продукту ME 00339-10000-00000-AA082 2016, 32-розрядна версія). Для аналізу даних застосовували способи описової статистики. Динаміка показників BCTQ (при надходженні до 6 місяців після операції) порівнювали з використанням t-критерію Стюдента. Відмінності вважали вірогідними (статистично значущими) при $p < 0,05$. Побудова ліній тренду характеризувала можливість впливу фактора (в нашому випадку — періопераційного мультимодального знеболювання при хірургічному втручанні) на отримані результати (за значенням R^2).

Результати та обговорення

Післяопераційні ускладнення не спостерігалися. Обидві групи пацієнтів не відрізнялися за демографічними показниками. Результати тестування за параметрами BCTQ, а також за вираженістю больового синдрому за ВАШ при надходженні до відділення перед операцією статистично не відрізнялися.

Пусковим моментом і фактором, що провокує виникнення та прогресування нейропатичного компонента болю, є біль ушкодження. Для доказу цього твердження було зроблено порівняння динаміки болю ушкодження, нейропатичних порушень і пору-

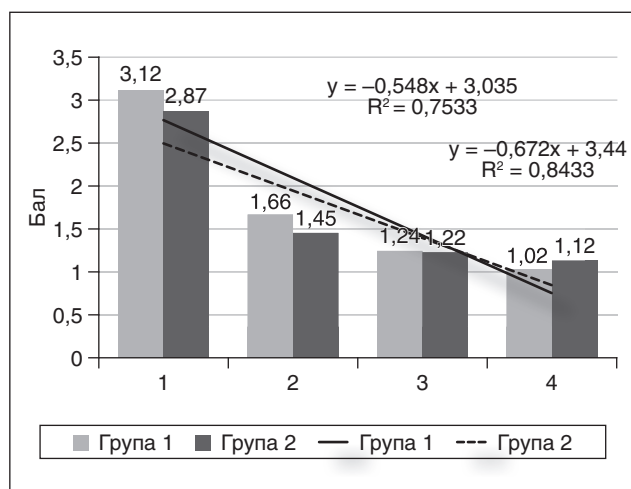


Рисунок 1. Показники ВАШ у балах до операції (0), під час операції та в перші 12 годин (2), через 24 (3) та 48 (4) годин

шень функції у групі з явно великими анатомічними змінами у структурах карпального каналу (що, у свою чергу, потребувало розширеного, тобто більш травматичного, відкритого втручання) та у групі хворих з мінімальними змінами (у цьому випадку достатнім був розтин карпальної зв'язки з мініінвазивного доступу з малою травматизацією). Використовувалися ВАШ, шкала Бостонського опитувальника BCTQ.

Показники ВАШ під час операції та у перші 12 годин оцінювалися хворими як $1,66 \pm 0,21$ та $1,45 \pm 0,33$ бала (слабкий біль — до 3 балів). Показники больового синдрому, за даними ВАШ, були більшими до операції ($3,12 \pm 0,32$ та $2,87 \pm 0,42$ бала) у хворих першої групи (розширений доступ) порівняно з показниками другої групи (мініінвазивний доступ). Больовий синдром під час проведення втручання та в перші 12 годин після нього у групах мав незначні відмінності, оцінювався оперованими як слабкий біль. Додаткове знеболювання, тим більше опіоїдними анестетиками, було не потрібне. Вже через 24, а тим більше через 48

годин ця різниця у групах практично нівелювалась, біль був відсутній (рис. 1).

Показники Бостонського опитувальника BCTQ через 4 тижні після операції при малоінвазивному втручанні були кращими, ніж у першій групі, за вираженістю больових і чутливих порушень та за спеціальними можливостями: у першій групі — SSS $1,71 \pm 0,33$ бала та FSS $2,37 \pm 0,56$ бала; у другій — $1,55 \pm 0,46$ бала та $2,17 \pm 0,58$ бала відповідно (рис. 2, 3).

До 3 і 6 місяців показники цих шкал практично не відрізнялися в групах: SSS — $1,37 \pm 0,31$ та $1,14 \pm 0,14$ у першій і $1,27 \pm 0,42$ та $1,12 \pm 0,24$ у другій; FSS — $1,88 \pm 0,36$ та $1,22 \pm 0,32$ і $1,84 \pm 0,44$ та $1,23 \pm 0,22$ відповідно. На віддалених етапах спостереження значних статистичних відмінностей не виявлено.

Таким чином, динаміка показників ВАШ свідчить про ефективність запропонованого мультимодального періопераційного знеболювання у хворих на КТС при втручаннях реліза зв'язки. Мультимодальне знеболювання підключичною блокадою плечового сплетення під УЗД контролем, введення 0,25% розчину лідокаїну в порожнину карпального каналу, використання з метою премедикації внутрішньом'язового введення дексалгіну та внутрішньовенно розчину парацетамолу забезпечило безболісне проведення втручання у двох групах (під час втручання та в перші 12 годин больовий синдром оцінювався оперованими як слабкий біль). Надалі показники ВАШ свідчили про незначний біль навіть у групі з відкритим, відносно травматичним втручанням. Вірогідної різниці показників між групами виявлено не було.

До 4 тижнів показники шкал Бостонського опитувальника BCTQ мали статистично невірогідні відмінності, а до 3 та 6 місяців практично не відрізнялися у групах. На всіх етапах спостереження значних статистичних відмінностей між групами не виявлено. Це є підтвердженням гіпотези, що проведене мультимодальне періопераційне знеболювання дозволило зблизити результати нейропатичної та функціональної реабілітації у хворих різних груп.

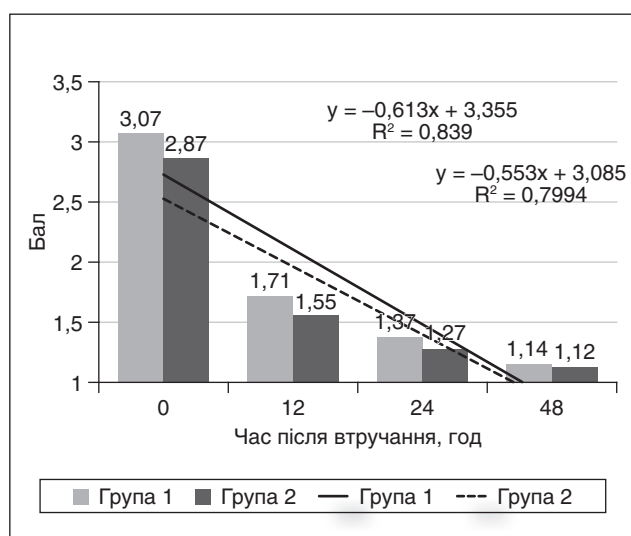


Рисунок 2. Динаміка показників SSS BCTQ

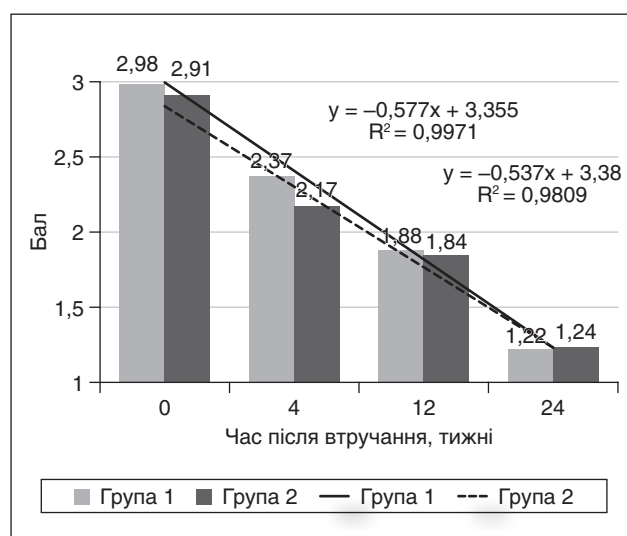


Рисунок 3. Динаміка показників FSS BCTQ

Висновки

1. Запропоноване мультимодальне періопераційне забезпечення втручання з декомпресії серединного нерва було ефективним.

2. Больовий синдром під час втручання та в перші 12 годин після нього оцінювався хворими як слабкий біль. Додаткове знеболювання з використанням опіоїдних анестетиків не проводилося.

3. До 4 тижнів показники шкал Бостонського опитувальника ВСТQ (тяжкості симптомів SSS та функціональних порушень кисті FSS) мали статистично невірогідні відмінності, а до 3 та 6 місяців практично не відрізнялися у групах.

4. Проведене мультимодальне періопераційне знеболювання у запропонованому обсязі дозволило збільшити результати нейропатичної та функціональної реабілітації у хворих різних груп.

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

Інформація про фінансування. Робота виконувалася відповідно до плану наукових досліджень «Теорія та методика ефективного лікування постраждалих з порушенням регенерації тканин». Номер державної реєстрації 0117U00263. Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна. Дослідження проведено за бюджетні кошти.

Інформація про внесок кожного автора. Рушай А.К. — концепція та дизайн дослідження, написання тексту; Скіба В.В. — аналіз даних, дизайн дослідження; Лісайчук Ю.С. — збір та обробка матеріалів, написання тексту; Войenny І.В. — збір, обробка та аналіз отриманих даних.

Список літератури

1. Лемешов О., Чирка И. Диагностика и лечение туннельных невропатий. *PMJUA*. 2020. 5 (1). 44–51. DOI: <https://doi.org/10.31636/pmjua.v5i1.5>
2. Feng B., Chen K., Zhu X., Ip W.Y., Andersen L.L., Page P., Wang Y. Prevalence and risk factors of self-reported wrist and hand symptoms and clinically confirmed carpal tunnel syndrome among office workers in China: a cross-sectional study. *BMC Public Health*.

2021. Jan 6. Vol. 21. № 1. P. 57–63. doi: 10.1186/s12889-020-10137-1.

3. Белова Н.А. Вегетативные нарушения при идиопатическом карпальном туннельном синдроме. Дис... к.м.н. М., 2018. 112 с.

4. Юсупова Д.Г., Зимин А.А., Гришина Д.А. Карпальный туннельный синдром: оценка необходимости реабилитационно-восстановительного лечения после эндоскопической декомпресии срединного нерва в позднем и отдаленном послеоперационном периодах. *Нервно-мышечные болезни*. 2019. № 9(4). С. 34–43. DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-4-34-43.

5. Gilveg A., Parfenov V., Evzikov G. Median nerve decompression in carpal tunnel syndrome: Short- and long-term results. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018. Vol. 10. P. 79–85. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-79-85.

6. Turgut M.C., Saglam G., Toy S. Efficacy of extracorporeal shock wave therapy for pillar pain after open carpal tunnel release: a double-blind, randomized, sham-controlled study. *Korean J. Pain*. 2021. 34. 315–321. <https://doi.org/10.3344/kjp.2021.34.3.315>

7. Multanen J., Uimonen M.M., Repo J.P. et al. Use of conservative therapy before and after surgery for carpal tunnel syndrome. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021. 22. 484. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04378-3>

8. Samant P.D., Sane R.M. Evaluation of Functional and Symptomatic Outcomes After Vitamin D₃ Administration in Carpal Tunnel Syndrome With Hypovitaminosis D. *Hand (NY)*. 2021 Jan 20. doi: 10.1177/1558944720988130.

9. Talay Çaltı H., Aslaner H., Doğan Sunkak S., Sedefoğlu N., Tomruk Sütbeyaz S., Güler E. Comparison of Therapeutic Effectiveness between Kinesio Taping Technique and Static Resting Splint in Carpal Tunnel Syndrome. *Eur. J. Ther*. 2021. 27(1). 14–9. DOI: 10.5152/eurjther.2021.20032.

10. Phan A., Hammert W. Evaluation of PROMIS Outcomes for Surgical Treatment of Cubital Tunnel Syndrome With and Without Carpal Tunnel Syndrome. *Hand (NY)*. 2021 Jul 3. doi: 10.1177/15589447211028921.

11. Braga D.M.O.S., Rocha A. de S., Amaral I.J. de L., Diniz D.S., Guimarães V. de C. Epidemiology and approach in Carpal Tunnel Syndrome: An analysis of the impact on return on labor. *Interação*. 2021. 21(3). 24–42. <https://interacao.org/index.php/edicoes/article/view/81>

Отримано/Received 03.12.2021

Рецензовано/Revised 10.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 13.12.2021 ■

Information about authors

Anatolii Rushay, MD, PhD, Professor, Department of surgery, anesthesiology and intensive therapy of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Anatoliyrushay@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9530-2321>

Vladimir Skiba, MD, PhD, Professor, Department of surgery, anesthesiology and intensive therapy of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Anatoliyrushay@gmail.com

Yury Lysaychuk, MD, PhD, Professor, Department of surgery, anesthesiology and intensive therapy of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: YLisaychuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2231-193X>

I. Voenyeny, graduate student at the Department of surgery, anesthesiology and intensive therapy of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: neurochirurg2018@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3366-1126>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The authors declare that they have no conflicts of interest. The work was carried out in accordance with the plan of scientific research work "Theory and methods of effective treatment of victims with impaired tissue regeneration". State number registration 0117U00263. National Medical University of A. Bogomolets, Kiev, Ukraine. The research was carried out for budgetary funds.

Authors' contribution. Rushay A.K. — conception and design of the study, writing the text; Skiba V.V. — analysis of the data, conception of the study; Lysaychuk Yu.S. — collecting and processing of the material, writing the text; Voenyeny I.V. — collecting, processing and analysis of the data obtained.

A.K. Rushay, V.V. Skiba, Yu.S. Lysaychuk, I.V. Voyennyi
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Anesthetic management of median nerve decompression in patients with carpal tunnel syndrome

Abstract. Background. Carpal tunnel syndrome (CTS) is the most common compression neuropathy. In patients with ineffective conservative treatment for severe forms, carpal tunnel release (CTR) is shown, which allows an improvement in more than 90 % of cases. In addition to adequate low-traumatic intervention tactics, optimal perioperative analgesia is also of great importance in restoring the function of the median nerve (correction of neuropathic disorders). The work was aimed to improve the results of treatment of patients with carpal tunnel syndrome by the adequate perioperative anesthetic provision of median nerve decompression. The objectives of the work were to propose a multimodal perioperative provision of median nerve decompression; to study the dynamics of pain syndrome; to evaluate the effectiveness of the proposed approach. **Materials and methods.** We examined 52 patients with CTS. The intervention was carried out under multimodal anesthesia — local anesthesia. At the beginning of the operation, a lidocaine solution was injected into the cavity of the carpal canal. Dexketoprofen was administered intramuscularly 20–30 minutes before the intervention; intravenous paracetamol. Intramuscular administration of dexketoprofen was repeated after 12 hours. The Boston BCTQ questionnaire was used to assess

the recovery of hand function and the dynamics of neuropathic disorders in the groups with minimally invasive and open standard intervention. The dynamics of the pain syndrome intensity were measured by the values of the visual analogue scale (VAS) according to a 10-point assessment. **Results.** The dynamics of VAS indices indicated insignificant pain even in the group with an open, relatively traumatic, intervention. There was no significant difference between the indicators of the groups; pain syndrome during the intervention and the first 12 hours after it was assessed by the operated patients as mild pain. Additional anesthesia, especially opioid anesthetics, was not required. Within four weeks, the scores on the Boston BCTQ questionnaire had statistically insignificant differences, and in 3 and 6 months, they practically did not differ in the groups. At all stages of observation, no significant statistical differences were found between the groups. **Conclusions.** Conducted multimodal perioperative anesthesia in the proposed scope allowed achieving a good analgesic effect, approximating the results of neuropathic and functional rehabilitation in patients of different groups.

Keywords: carpal tunnel syndrome; multimodal perioperative pain relief

Особливості абдомінальної травми у постраждалих з надмірною вагою

Резюме. *Актуальність.* У зв'язку зі значною поширеністю надмірної ваги та ожиріння набуває все більшої актуальності вивчення їх впливу на перебіг критичних станів і травм. Результати досліджень впливу ваги на механізми та наслідки травми досить суперечливі, і ця проблема вимагає подальшого вивчення. *Метою дослідження* було вивчення особливостей абдомінальних і поєднаних ушкоджень у постраждалих з надмірною вагою. *Матеріали та методи.* Вивчені тяжкість і структура травми залежно від стану харчування у 240 осіб з абдомінальною травмою, які перебували на лікуванні у 2017–2020 рр., з середнім віком $37,1 \pm 13,2$ року (від 18 до 88 років), у групах постраждалих, розподілених залежно від індексу маси тіла. *Результати.* Встановлено, що в постраждалих зі збільшеною вагою поєднана травма зустрічалась рідше, але при ожирінні частіше спостерігалась множинна абдомінальна травма. Частота та тяжкість ушкоджень окремих органів черевної порожнини не мали суттєвої різниці між групами, з тенденцією до менш частого виявлення розривів печінки. У постраждалих з абдомінальною травмою рідше виявлялись торакальні ушкодження, які були менш тяжкими, менш часто виявлялись переломи ребер і розриви легень. Менш часто виявлялась поєднана черепно-мозкова травма, менш часто спостерігалась тяжка черепно-мозкова та скелетна травма. *Висновки.* У структурі постраждалих з надмірною вагою збільшена частка жінок і пацієнтів віком від 45 років і старше, особливо у групі осіб з ожирінням. В цій групі також спостерігається тенденція до збільшення частоти серцево-судинної патології та вірогідне збільшення частоти бронхолегеневих захворювань. У постраждалих з абдомінальною травмою з надмірною вагою відзначається більша частота множинних ушкоджень органів живота, але менша частота поєднаної, торакальної і черепно-мозкової травми та тяжких ушкоджень. Вплив надмірної ваги й ожиріння на особливості первинної травми слід враховувати при визначенні тактики лікування.

Ключові слова: абдомінальна травма; надмірна вага; тяжкість травми; структура ушкоджень

Вступ

В останні десятиріччя у багатьох державах світу зростає поширеність надмірної ваги та ожиріння [1–3]. Збільшена вага збільшує ризик смертності в загальній популяції [4], а збільшення індексу маси тіла (ІМТ) займає провідні позиції серед факторів ризику зменшення тривалості життя [5]. Тому вивчення впливу надмірної ваги та ожиріння на виникнення соматичної патології, перебіг критичних станів і травми залишається актуальним.

Не менш цікавими є дослідження особливостей первинної травми при надмірній вазі. Результати

окремих досліджень свідчать про відсутність суттєвого впливу на тяжкість травми та її структуру [6, 7]; за іншими даними, наявність надмірної ваги обтяжує первинну травму [8], а окремі дослідники виявили, що ожиріння зменшує частоту тупої травми та ушкодження органів травлення [9]. Тому дослідження цього аспекту травми є важливими з точки зору визначення тактики лікування у постраждалих внаслідок травми з надмірною вагою.

Мета дослідження: вивчення особливостей абдомінальних і поєднаних ушкоджень у постраждалих з надмірною вагою.

Матеріали та методи

На базі відділення політравми Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. О.І. Мещанінова» Харківської міської ради вивчені тяжкість та структура травми залежно від стану харчування у 240 постраждалих з абдомінальною травмою, які перебували на лікуванні у 2017–2020 рр., із середнім віком $37,1 \pm 13,2$ року (від 18 до 88 років).

Стан харчування вивчали за індексом маси тіла, який розраховували за формулою: $IMT = \text{вага (кг)} / \text{зріст (м)}^2$ (кг/м²). Залежно від величини IMT сформовані групи:

— I (основна) (n = 165): постраждали з надмірною вагою, у тому числі:

- Ia (n = 129): збільшена вага — $IMT 25\text{--}29,9$ кг/м²;
- Ib (n = 36): ожиріння — $IMT \geq 30$ кг/м²;

— II (група порівняння): нормальна вага — $IMT 18\text{--}25$ кг/м².

Зважування постраждалих здійснювали на підлогових вагах медичного призначення, зріст вимірювали за допомогою ростоміру в положенні стоячи, з використанням сантиметрової стрічки медичного призначення в положенні лежачи (при нестабільному стані або при наявності травми хребта, таза чи нижніх кінцівок). Для оцінки тяжкості травми окремих анатомо-функціональних ділянок застосовували скорочену шкалу травм (Abbreviated Injury Scale, AIS), сукупну тяжкість поєднаної травми оцінювали за шкалою тяжкості травми (Injury Severity Score, ISS).

Отримані результати оброблялися за допомогою пакета статистичних програм PSSP із застосуванням методів математичної статистики. Якісні показники описані у вигляді абсолютної кількості (n) та відсотків (%). Кількісні показники перевірено на нормальність розподілу за допомогою тесту Колмогорова — Смирнова: при нормальному розподілі для опису застосовували середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm SD$) і критерій Стюдента для порівняння даних між групами, при ненормальному розподілі — медіа-

ну 25-го та 75-го квантилів ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$) та критерій Манна — Уїтні для порівняння даних. Якісні показники порівнювали за допомогою критерію χ^2 . Різницю між групами вважали вірогідною при ймовірності нульової гіпотези менше 5 % ($p < 0,05$).

Результати

За результатами аналізу демографічних даних постраждалих залежно від стану харчування суттєвої різниці між основною групою та групою порівняння за статтю не виявлено: серед постраждалих з надмірною вагою — 31 (18,8 %), в II групі — 20 (26,7 %) ($\chi^2 = 1,913$; $p > 0,05$), з тенденцією до зменшення питомої ваги в жінок у групі Ia — 20 (15,5 %) ($\chi^2 = 3,749$; $p = 0,053$ порівняно з II групою) та, навпаки, з вірогідним збільшенням у групі Ib — 11 (30,6 %) ($\chi^2 = 4,179$; $p = 0,041$ порівняно з II групою). Аналіз віку виявив тенденцію до його збільшення у постраждалих з надмірною вагою, але без суттєвих відмінностей між групами: $35,3 \pm 13,5$ року в II групі; $37,8 \pm 13,4$ року в Ia групі ($p > 0,05$ порівняно з II групою за критерієм Стюдента); $37,9 \pm 11,9$ року в Ib групі ($p > 0,05$ порівняно з II групою за критерієм Стюдента). Структура постраждалих за віковими групами також не мала статистично значущих відмінностей, але мала тенденцію до збільшення питомої ваги постраждалих від 45 років та старше серед осіб з надмірною вагою: в Ia групі — 36 (27,9 %), в Ib групі — 14 (38,9 %) проти 16 (21,3 %) в II групі ($p > 0,05$ за критерієм χ^2).

Серед супутніх захворювань найчастіше виявлялась патологія серцево-судинної системи (насамперед артеріальна гіпертензія та ішемічна хвороба серця) з тенденцією до зростання в постраждалих з ожирінням (Ib група) — 11 (30,6 %) випадків проти 12 (16 %) випадків у II групі ($\chi^2 = 3,137$; $p = 0,077$) та 21 (16,3 %) випадку в Ia групі ($\chi^2 = 3,407$; $p = 0,065$) (рис. 1).

Бронхолегеневі захворювання виявлені в 16 (12,4 %) постраждалих групи Ia та в 9 (25 %) постраждалих групи Ib проти 6 (8,0 %) випадків у II групі ($p > 0,05$ порівняно з Ia групою та $p = 0,015$ з Ib групою за критерієм χ^2) (рис. 2). Інша патологія (нефрологічна або ендокринна патологія) виявлялась майже з однаковою частотою — 8 (10,7 %), 16 (12,4 %) та 6 (16,7 %) відповідно в II, Ia та Ib групах ($p > 0,05$ за критерієм χ^2).

Для з'ясування особливостей первинної травми залежно від стану харчування також здійснено частотний аналіз. Встановлено, що у постраждалих зі збільшеною вагою поєднана травма зустрічалась рідше: в Ia групі — у 81 (62,8 %), в Ib — у 26 (72,2 %) постраждалих проти 71 (94,7 %) випадку в II групі, але частіше спостерігалась множинна абдомінальна травма: в II групі 1 (1,3 %) випадок проти 10 (7,9 %) випадків в Ia групі ($p > 0,05$ за критерієм χ^2) та 5 (13,9 %) в Ib групі ($\chi^2 = 7,499$; $p = 0,007$) (рис. 2).

Частота ушкоджень окремих органів черевної порожнини між групами не мала суттєвої різниці ($p > 0,05$ за критерієм χ^2). Тяжкість абдомінальних ушкоджень за AIS також вірогідно не відрізнялась ($p > 0,05$ за критерієм χ^2). Однак слід відзначити, що при відсутності різниці в частоті травми печінки спостерігалась вірогідна

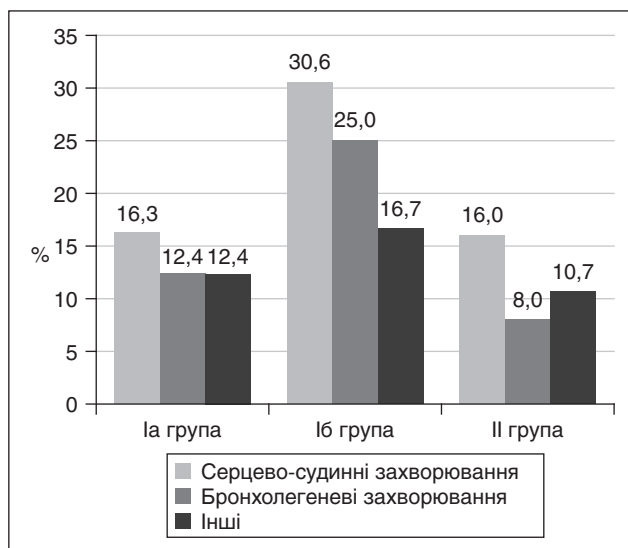


Рисунок 1. Частота супутньої патології в постраждалих з абдомінальною травмою

різниця структури ушкоджень печінки: в Іб групі (у постраждалих з ожирінням) вірогідно частіше виявлялись гематоми печінки — 7 (19,4 %), в Іа групі гематоми діагностовані у 3 (2,3 %) постраждалих, в ІІ групі — у 3 (4,0 %) випадках ($p < 0,05$ за критерієм χ^2); розриви печінки, навпаки, у постраждалих з ожирінням виявлялись з меншою частотою — 6 (16,7 %) випадків в Іб групі, 37 (28,7 %) — в Іа групі та 25 (33,3 %) випадків у ІІ групі ($p > 0,05$ за критерієм χ^2).

Торакальну травму діагностовано у 54 (41,9 %) постраждалих Іа групи та у 21 (58,3 %) особи Іб групи, що вірогідно менше, ніж у ІІ групі — 54 (72 %) випадки (рис. 3).

При цьому в Іа групі була менша питома вага постраждалих із середньотяжкою та тяжкою травмою (AIS 3 та 4 відповідно) — 15 (11,6 %) та 9 (7,0 %) відповідно проти 9 (25,0 %) та 4 (11,1 %) в Іб групі ($\chi^2 = 5,183$; $p = 0,075$) та 19 (25,3 %) і 14 (18,7 %) в ІІ групі відповідно ($\chi^2 = 15,338$; $p < 0,001$). Вірогідно рідше в пацієнтів зі збільшеною вагою виявлялись переломи ребер: Іа група — 44 (34,1 %), Іб група — 17 (47,2 %) проти 45 (60,0 %) в ІІ групі ($\chi^2 = 13,053$; $p = 0,001$). Суттєвої різниці щодо частоти травм легень не виявлено, але спостерігалася тенденція до зменшення частоти розриву легень в Іа групі — 18 (14,0 %) випадків, в Іб групі — 9 (25,0 %) та 18 (24,0 %) — в ІІ групі ($\chi^2 = 4,329$; $p > 0,05$). Також відзначається зменшення в Іа групі частоти забою серця — 18 (14,0 %) проти 10 (27,8 %) в Іб групі та 26 (34,7 %) в ІІ групі ($\chi^2 = 12,345$; $p = 0,002$).

За результатами аналізу поєднаної черепно-мозкової травми (ЧМТ) встановлено, що її частота в постраждалих зі збільшеною вагою була меншою: в Іа групі ЧМТ виявлено у 30 (23,3 %) постраждалих, в Іб групі — у 12 (33,3 %) постраждалих проти 40 (53,3 %) у ІІ групі (рис. 3). При цьому в Іа та Іб групах було менше випадків тяжкої ЧМТ (AIS — 4 бали), ніж у ІІ групі: 11 (8,5 %), 2 (5,6 %) та 16 (21,3 %) відповідно; середньотяжка ЧМТ виявлялась менш часто в Іа групі — 10 (7,8 %) випадків проти 5 (13,9 %) випадків в Іб групі та 11 (14,7 %) в ІІ групі ($\chi^2 = 21,694$; $p = 0,001$). Скелетну травму в постраждалих зі збільшеною вагою також спостерігали менш часто, ніж у групі порівняння: в Іа групі — 43 (33,3 %) випадки, в Іб групі — 13 (36,1 %) випадків проти 40 (53,3 %) постраждалих у ІІ групі ($\chi^2 = 8,171$; $p = 0,017$).

Такі особливості окремих локалізацій первинної травми відбилися на загальній оцінці тяжкості травми за ISS: в Іа групі — 18,0 [16,0; 25,0] бала, в Іб групі — 20,5 [16,0; 25,0] бала проти 26,0 [22,0; 33,0] бала в ІІ групі (різниця між Іа та Іб групами з ІІ групою статистично вірогідна: $p < 0,001$ за критерієм Манна — Уїтні).

Обговорення

Дослідження впливу надмірної ваги та ожиріння на механізми та тяжкість первинної травми проводились і іншими дослідниками. Зокрема, за даними аналізу понад 100 тис. випадків травми С.У. Фу та співавт. (2019) встановили, що ожиріння зменшує частоту тупої абдомінальної травми. При цьому ризик ушкодження органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у по-

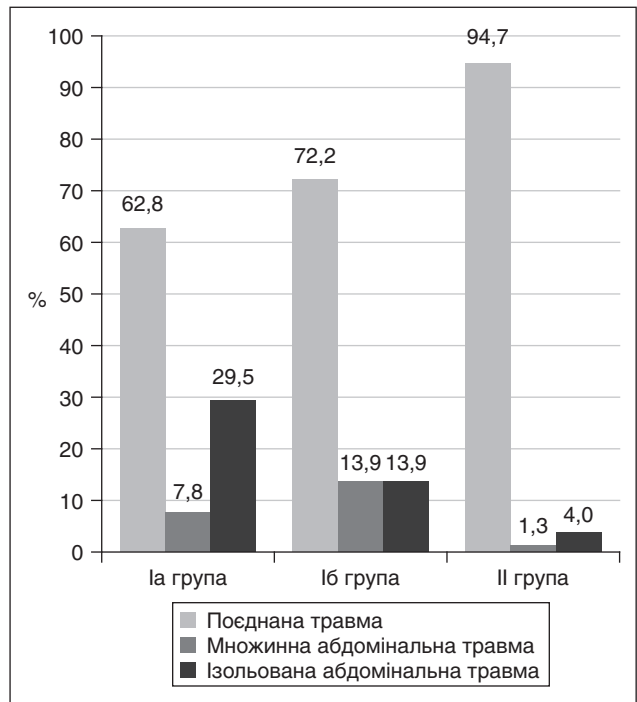


Рисунок 2. Розподіл постраждалих з абдомінальною травмою залежно від стану харчування та кількості ушкоджень

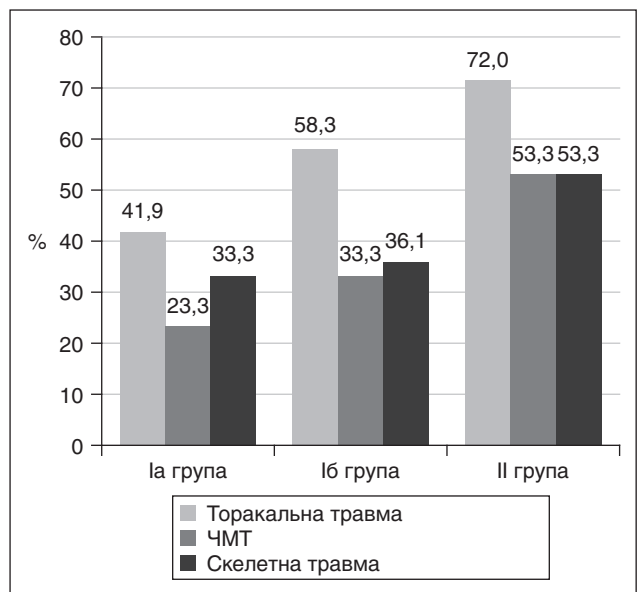


Рисунок 3. Частота поєднаної травми в постраждалих з абдомінальною травмою

страждалих з ожирінням був менше на 11,6 % та, навпаки, зростав на 15,7 % у пацієнтів з недостатньою вагою (ІМТ менше 18,5 кг/м²). Ризик операції з приводу ушкодження органів ШКТ у хворих з ожирінням був меншим на 57,3 % [9]. В іншому дослідженні у пацієнтів з тупою травмою живота не виявлено впливу ожиріння на тяжкість ушкоджень паренхіматозних органів, але відзначається збільшення частоти інтервенцій і збільшення смертності в пацієнтів з травмою печінки зі збільшеним ІМТ, причому ця смертність була обумовлена поєднаною ЧМТ, а не травмою печінки [10].

Абдомінальну травму мали всі постраждалі, включені в наше дослідження, що не дозволяє оцінити вплив надмірної ваги на частоту травми живота, але при аналізі особливостей абдомінальних ушкоджень встановлено, що у постраждалих з надмірною вагою та ожирінням частіше зустрічалась множинна абдомінальна травма зі зменшенням частоти розриву печінки.

Виявлено також вплив ожиріння на особливості поєднаних ушкоджень інших локалізацій. Зокрема, в нашому дослідженні частота торакальної травми була меншою та менш тяжкою, менш часто виявлялись переломи ребер, розриви легень і забої серця. Поєднана ЧМТ і скелетна травма в постраждалих з надмірною вагою та ожирінням також виявлялись менш часто та були менш тяжкими, що частково збігається з результатами інших досліджень. Так, за даними систематичного огляду та метааналізу 9 досліджень встановлено, що ожиріння є фактором ризику переломів нижніх кінцівок ($OR = 1,39$, $p < 0,0001$), при цьому виявлена протективна дія ожиріння щодо ЧМТ ($OR = 0,67$, $p < 0,0001$) [6]. В іншому масштабному метааналізі (майже 3 млн спостережень) встановлено, що в постраждалих з ожирінням був менший ризик тупої травми та травми голови, але зростає ризик торакальних і скелетних ушкоджень, при цьому ризик абдомінальної травми суттєво не розрізнявся [11]. В нещодавньому дослідженні показано, що у пацієнтів з ІМТ більше 25 кг/м^2 торакальна травма зустрічалась частіше, а термін госпіталізації та тяжкість травми за ISS збільшувались пропорційно зі збільшенням ІМТ. Це спостерігалось як при високоенергетичній, так і при низькоенергетичній травмі [2]. За даними Н.М. Durgun та співавт. (2016), зі збільшенням ІМТ зростали частота і тяжкість ЧМТ, торакальної, скелетної травми та мультифокальних ушкоджень. Частота абдомінальної травми суттєво не розрізнялась [8]. Але Т. Liu та співавт. (2013) не виявили залежності тяжкості травми за ISS від ваги [7], С.С. Toevs (2010) також не виявив різниці не тільки за характером, але й за наслідками тяжкості травми в постраждалих зі збільшеною та нормальною вагою [12].

Таким чином, результати нашого та інших досліджень свідчать про наявність окремих особливостей первинної травми в постраждалих з надмірною вагою та ожирінням. Деякі розбіжності особливостей первинної травми в нашому дослідженні можна пояснити відбором постраждалих з наявною абдомінальною травмою.

Висновки

1. У структурі постраждалих з надмірною вагою збільшена частка жінок і пацієнтів віком старше 45 років, особливо у групі постраждалих з ожирінням. В цій групі також спостерігається тенденція до збільшення частоти серцево-судинної патології та вірогідне збільшення частоти бронхолегеневих захворювань.

2. У постраждалих з абдомінальною травмою з надмірною вагою відзначається більша частота множинних ушкоджень органів живота, але менша частота поєднаної, торакальної і черепно-мозкової травми та частота тяжких ушкоджень.

3. Вплив надмірної ваги та ожиріння на особливості первинної травми слід враховувати при визначенні тактики лікування.

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

Список літератури

1. Afshin A., Forouzanfar M.H., Reitsma M.B., Sur P. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N. Engl. J. Med.* 2017. 377. 13–27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362
2. Fatica F., Geraci G., Puzhlyakov V., Modica G., Cajazzo M. The effect of body mass index on chest trauma severity and prognosis. *Ann. Ital. Chir.* 2017 Nov 14. 88(5). 289–391. Available on: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29170362>
3. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014. 384(9945). 766–81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
4. Krakauer N.Y., Krakauer J.C. Anthropometrics, metabolic syndrome, and mortality hazard. *J. Obes.* 2018 Jul 12. 2018. 9241904. doi: 10.1155/2018/9241904
5. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020. 396. 1223–49. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
6. Desapriya E., Giulia S., Subzwari S., Peiris D.C., Turcotte K., Pike I., Sasges D., Hewapathirane D.S. Does obesity increase the risk of injury or mortality in motor vehicle crashes? A systematic review and meta-analysis. *Asia Pac. J. Public. Health.* 2014. 26(5). 447–60. doi: 10.1177/1010539511430720
7. Liu T., Chen J.J., Bai X.J., Zheng G.S., Gao W. The effect of obesity on outcomes in trauma patients: a meta-analysis. *Injury.* 2013 Sep. 44(9). 1145–52. doi: 10.1016/j.injury.2012.10.038
8. Durgun H.M., Dursun R., Zengin Y., Özhasenekler A., Orak M., Üstündağ M., Güloğlu C. The effect of body mass index on trauma severity and prognosis in trauma patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2016. 22. 5. 457–465. doi: 10.5505/tjtes.2016.93385
9. Fu C.Y., Bajani F., Butler C., Welsh S., Messer T., Kaminisky M. et al. Morbid obesity's silver lining: an armor for hollow viscus in blunt abdominal trauma. *World J. Surg.* 2019. 43(4). 1007–1013. doi: 10.1007/s00268-018-4872-7
10. Chen A.K., Jeffcoach D., Stivers J.C., McCullough K.A., Dirks R.C., Boehnke R.J. et al. The impact of obesity on severity of solid organ injury in the adult population at a Level I trauma center. *Trauma Surg. Acute Care Open.* 2019. 4(1). e000318. doi: 10.1136/tsaco-2019-000318
11. Stroud T., Bagnall N.M., Pucher P.H. Effect of obesity on patterns and mechanisms of injury: Systematic review and meta analysis. *Int. J. Surg.* 2018 Aug. 56. 148–154. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.05.004
12. Toevs C.C. Trauma in obese patients. *Crit. Care Clin.* 2010 Oct. 26(4). 689–93. doi: 10.1016/j.ccc.2010.06.010

Отримано/Received 06.12.2021

Рецензовано/Revised 13.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 14.12.2021 ■

Information about authors

Madona Gogiya, Assistant at the Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Medical Faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: m.o.gogiya@karazin.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7891-6922>

Maksym Vodka, Assistant Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Medical Faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: Vodka.maxim@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3641-0867>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

M. Gogiya, M. Vodka

V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

**Features of abdominal trauma
in overweight victims**

Abstract. Background. Due to the high prevalence of overweight and obesity, it is becoming increasingly important to study their impact on the course of critical conditions and injuries. The results of studies regarding the impact of body weight on the mechanisms and consequences of trauma are quite contradictory and this problem requires further investigations. The purpose of the study was to examine the features of abdominal and combined injuries in overweight victims. **Material and methods.** The severity and structure of injuries depending on the nutritional status were studied in 240 victims with abdominal trauma who were treated in 2017–2020. The average age of patients was 37.1 ± 13.2 years (from 18 to 88 years), they were divided into groups according to the body mass index. **Results.** It was found that in people with overweight, a combined trauma was less common, but in obesity, multiple abdominal trauma occurred more often. The frequency and severity of injuries of some abdominal organs did not differ significantly between groups, with a tendency to less frequent detection of liver ruptures.

Victims with abdominal trauma were less likely to have thoracic injuries that were less severe, and also rib fractures and lung ruptures were less common. Combined traumatic brain injury was less common; severe traumatic brain injury and skeletal traumas were less frequent as well. **Conclusions.** In the structure of overweight victims, the share of women and patients aged 45 years and older has increased, especially in the group of obese individuals. In this group, there is also a tendency to an increase in the incidence of cardiovascular pathology and a significant increase in the incidence of bronchopulmonary diseases. Overweight victims with abdominal trauma have a higher frequency of multiple injuries of the abdominal organs, but combined, thoracic and craniocerebral trauma and severe injuries are less frequent in them. The impact of overweight and obesity on the features of primary injury should be taken into account when determining treatment regimen.

Keywords: abdominal trauma; overweight; severity of injury; structure of injuries

Shorena Vashadze¹, Mariam Kekenadze², Sophio Brunjadze¹¹ Shota Rustaveli State University, Batumi, Georgia² Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

Serotonin and epilepsy

Abstract. Background. Studies of serotonin in epilepsy are numerous, but the importance of serotonin in this condition requires further study. The purpose of the study was to analyze the clinical features of patients with epilepsy and their serotonin levels in the blood serum during the interictal period. **Materials and methods.** The clinical research was conducted in Batumi Medical Center. Eighty individuals with epilepsy were examined: 35 (43.75 %) men and 45 (56.25 %) women; their mean age was 50 ± 7 years. All patients had a history of epileptic seizures for at least one year. Among them, there were 55 (68.75 %) people with symptomatic epilepsy who suffered organic brain injury. Symptomatic partial epilepsy was diagnosed in 3 (3.75 %) cases, while generalized epilepsy in 22 (27.5 %). The genesis of epilepsy was confirmed by neuroimaging technique (brain magnetic resonance imaging). Based on the analysis of clinical data, we isolated three groups of patients who differed in the severity and course of epilepsy and had no differences in the etiology of seizures, gender and age: group 1 — severely ill people with frequent epileptic seizures (5–10 times a year), with a chronic course of the disease; group 2 — individuals with stable disease course, patients with rare epileptic seizures (2–3 times a year); group 3 — those with a history of epilepsy of one year. The control group consisted of 20 apparently healthy patients. **Results and conclusions.** In healthy people, serotonin levels decreased by 12.1 % ($p < 0.04$). In the group of patients with epilepsy duration of one year, serotonin levels increased. Patients with frequent seizures and severe epilepsy (group 1) had a decrease in serotonin (61.3 %). In individuals with a stable course of epilepsy (group 2), a moderate decrease in serotonin is observed, which is significantly lower than in the severe course of the disease (24.1 %, $p < 0.05$). Serotonin levels are higher in group 3 than in the first one. In group 1 patients, serotonin levels decreased to $2.541 \pm 0.149 \mu\text{m/l}$ ($p < 0.01$). Activation of tryptophan metabolism is the cause of decreased serotonin level in patients with epilepsy. For all forms of epilepsy, there was a significant decrease in the interictal period compared to the control group. Studies have shown a relationship between the age of epilepsy manifestation and a decrease in the level of serotonin in the blood.

Keywords: serotonin; epilepsy

Introduction

Studies of serotonin in epilepsy are numerous, but the importance of serotonin in epilepsy requires further study [1–3]. Given the role of serotonin in antiepileptic systems, we conducted a study to determine the level of serotonin in patients with epilepsy, taking into account the severity of the disease, the type and frequency of seizures. Determining the role of serotonin in the study of epilepsy requires further study [1, 3]. It turns out that there are different opinions about the connection between these neurotransmitters and epilepsy [5, 6, 8, 9].

Some authors believe that the cause of epileptic seizures are changes in the concentration of H ions, Acetylcholine, serotonin and passage of K⁺ channels [7–10]. Serotonin levels were determined in blood plasma, for which immunoenzymatic analysis was performed using ELISA method.

The purpose of the study was to analyze the clinical features of patients with epilepsy and their serotonin levels in the blood serum during the interictal period.

Materials and methods

The clinical research was conducted in Batumi Medical Center. Eighty patients with epilepsy (43.75 % — 35 men, 56.25 % — 45 women) with a mean age of 50 ± 7 years were studied.

All examined patients were receiving antiepileptic drugs, while monotherapy — first-line drug was received by 54 patients, among them, 42 patients were taking carbamazepine, 8 patients — valproic acid (depakine chrono) and 4 patients were taking lamictal. Twenty-six patients received two antiepileptic drugs, including 17 patients taking valproic acid and topiramate, and 9 patients taking keppra and lamictal.

Table 1. Patients and antiepileptic drugs

Treated with monotherapy	Patient was taking two drugs
Carbamazepine 42 (52 %)	Valproic acid and topiramate 8 (10 %)
Depakine chrono 8 (10 %)	Keppra and lamictal 9 (11.2 %)

Table 2. Patients and history of epileptic seizures, n (%)

Groups	Generalized epilepsy	Partial epilepsy	Symptomatic epilepsy
Group 1	10 (12.5)	2 (2.5)	23 (28.75)
Group 2	7 (8.75)	1 (1.25)	15 (18.75)
Group 3	5 (6.25)	0	17 (21.25)

All patients had a history of epileptic seizures for at least one year. Among them there were 55 (68.75 %) patients with symptomatic epilepsy who suffered organic brain injury. Symptomatic partial epilepsy was diagnosed in 3 (3.75 %) patients, while generalized epilepsy in 22 (27.5 %).

The genesis of epilepsy was confirmed by neuroimaging technique (brain MRI). Based on the analysis of clinical data, we isolated three groups of patients with epilepsy who differed in the severity and course of epilepsy and had no differences in the etiology of seizures, gender and age: group 1 — severely ill with frequent epileptic seizures (5–10 times a year), with a chronic course of the disease; group 2 — patients with stable disease course; patients with rare epileptic seizures (2–3 times a year); group 3 — patients with epilepsy with a history of one year. The control group consisted of 20 practically healthy patients.

Results and conclusions

In healthy patients, serotonin levels decreased by 12.1 % ($p < 0.04$). In the group of patients who were diagnosed with epilepsy within a year, serotonin levels increased.

Given the predominantly inhibitory effect of serotonin on neurons, its increase in epilepsy can be considered an adequate compensatory response of the antiepileptic system to convulsive activity, while the decrease, even insignificant, in the early stages of the disease — can be considered a predictive indicator of the unfavorable course and progression of the disease [5–7]. In patients with frequent epileptic seizures and severe epilepsy (group 1), there is a decrease in serotonin (61.3 %). In patients with a stable course of epilepsy (group 2), a moderate decrease in serotonin is observed, which is significantly lower than in the severe course of the disease (24.1 %, $p < 0.05$). Serotonin levels are higher in group 3 than in the first. In group 1, serotonin levels in patients decreased to $2.541 \pm 0.149 \mu\text{M/l}$ ($p < 0.01$).

Research has shown that serotonin levels are low in different groups in the case of severe epilepsy, while the number of epileptic seizures is frequent and epilepsy progresses.

Activation of tryptophan metabolism is the cause of decreased serotonin level in patients with epilepsy. For all forms of epilepsy, there was a significant decrease in the interictal period when compared with the control group. Studies have shown a relationship between the age of epilepsy manifestation and a decrease in the level of serotonin in the blood.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

References

1. Вашадзе III. Серотонинергическая система и когнитивная функция. Медицина невідкладних станів. 2019. 1(96). 112–117.
2. Shorena Vashadze. Depression of epileptic adults. International Academy of Science and Higher Education. London, United Kingdom. International Scientific Analytical Project. Available from: <http://www.medicine.gisap.eu/author/138>.
3. Dudas R., Malouf R., McCleery J. et al. Antidepressants for treating depression in dementia. Cochrane Database Syst. Rev. 2018 Apr 23. 4.
4. WHO. Информационный бюллетень ВОЗ. Деменция. Сайт ВОЗ (1 декабря 2017 года).
5. Rhett S. Thomson, Priscilla Auduong, Alexander T. Miller, Richard K. Gurgel. Hearing loss as a risk factor for dementia: a systematic review. Laryngoscope Investigative Otolaryngology. 2017. 2(2). 69–79. doi: 10.1002/lto.2.65.
6. Thurman D.J., Begley C.E., Carpio A., Helmers S., Hesdorffer D.C., Mu J. et al. The primary prevention of epilepsy: a report of the Prevention Task Force of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 2018. 59(5). 905–14.
7. Taylor C.A., Bell J.M., Breiding M.J., Xu L. Traumatic brain injury-related emergency department visits, hospitalizations, and deaths — United States, 2007 and 2013. MMWR Surveill. Summ. 2017. 66(9). 1–16.
8. Majdan M., Plancikova D., Brazinova A., Rusnak M., Nieboer D., Feigin V. et al. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis. Lancet Public Health. 2016. 1(2). e76–e83.
9. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurology. 2019.
10. Gyorgy Bagdy, Valeria Kecskemeti, Pal Riba, Rita Jakus. Serotonin and epilepsy. Journal of Neurochemistry. 2007. 100. 857–873.

Received 06.12.2021

Revised 17.12.2021

Accepted 23.12.2021 ■

Shorena Vashadze¹, Mariam Kekenadze², Sophio Brunjadze¹¹ Shota Rustaveli State University, Batumi, Georgia² Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

Серотонін і епілепсія

Резюме. Актуальність. Дослідження серотоніну при епілепсії численні, але важливість серотоніну при цьому захворюванні потребує подальшого вивчення. **Метою** роботи було проаналізувати клінічні особливості хворих на епілепсію і рівень серотоніну в сироватці крові в міжприступному періоді. **Матеріали та методи.** Клінічні дослідження проводилися в Батумському медичному центрі. Обстежено 80 хворих на епілепсію: 35 (43,75 %) чоловіків і 45 (56,25 %) жінок із середнім віком 50 ± 7 років. Усі пацієнти мали в анамнезі епілептичні напади протягом щонайменше одного року. Серед них було 55 (68,75 %) осіб із симптоматичною епілепсією, які зазнали органічної черепно-мозкової травми. Симптоматичні парціальні напади діагностовано в 3 (3,75 %) випадках, а генералізовані — у 22 (27,5 %). Генез епілепсії підтверджено за допомогою нейровізуалізаційного методу (магнітно-резонансна томографія мозку). На основі аналізу клінічних даних виділено три групи пацієнтів, які відрізнялися за тяжкістю і перебігом епілепсії та не мали відмінностей за етіологією нападів, статтю й віком: 1-ша група — тяжкохворі з частими епілептичними нападами (5–10 разів на рік) при хронічному перебігу; 2-га група — особи

зі стабільним перебігом захворювання, пацієнти з рідкими епілептичними нападами (2–3 рази на рік); 3-тя група — хворі, тривалість епілепсії в яких становить один рік. У контрольну групу включено 20 практично здорових осіб. **Результати та висновки.** У здорових пацієнтів рівень серотоніну знизився на 12,1 % ($p < 0,04$). В осіб, у яких тривалість епілепсії становить один рік, рівень серотоніну підвищився. У хворих із частими нападами і тяжкою епілепсією (1-ша група) спостерігається зниження рівня серотоніну (61,3 %). При стабільному перебігу (2-га група) зареєстровано помірне зменшення рівня серотоніну, що є вірогідно нижчим, ніж при тяжкому перебігу захворювання (24,1 %, $p < 0,05$). Уміст серотоніну в 3-й групі вищий, ніж у першій. У 1-й групі пацієнтів рівень серотоніну знизився до $2,541 \pm 0,149$ мкм/л ($p < 0,01$). Активація метаболізму триптофану є причиною зниження рівня серотоніну у хворих на епілепсію. При всіх формах епілепсії спостерігалось вірогідне зменшення міжприступного періоду порівняно з контрольною групою. У дослідженнях показано зв'язок між віком появи епілепсії і зниженням рівня серотоніну в крові.

Ключові слова: серотонін; епілепсія

УДК 616.6-089.819-089.5]-042.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1476>

Овсієнко Т.В.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова» Національної академії медичних наук України,
м. Київ, Україна

Використання дексмететомідину в програмі мультиmodalьної малоопіюїдної анестезії при проведенні лапароскопічних оперативних втручань на нирках

Резюме. Актуальність. Дексмететомідин — високоселективний агоніст α_2 -адренорецепторів, став цінним компонентом малоопіюїдної мультиmodalьної анестезії, що забезпечує седативні, анкісіолітичні та знеболювальні ефекти. Ці особливості роблять його корисним доповненням до протоколу анестезії, особливо в контексті забезпечення адекватного антиноцицептивного захисту, антистресового ефекту, стабілізації гемодинаміки і профілактики виникнення післяопераційного делірію. **Мета:** оцінити ефективність використання дексмететомідину в програмі мультиmodalьної малоопіюїдної анестезії під час проведення лапароскопічних оперативних втручань на нирках шляхом порівняння ефективності із загальною анестезією, у якій для забезпечення антиноцицептивного ефекту застосовувалися традиційні дози опіатів. **Матеріали та методи.** Були обстежені 55 пацієнтів, яким виконані лапароскопічні операції на нирках в умовах двох різновидів загальної анестезії. Усі пацієнти оперувалися в умовах ендотрахеального наркозу. Індукція: в/в пропофол 2 мг/кг, фентаніл 1,5–2 мкг/кг, атракуріум 0,6 мг/кг. Підтримка анестезії: севофлуран (МАК — $1,44 \pm 0,25$ об. %). У першій дослідній групі анальгетичний ефект загальної анестезії забезпечувався в/в введенням фентанілу в дозі $3,89 \pm 2,1$ мкг/кг/год. У другій групі використовувалась мультиmodalьна малоопіюїдна анестезія фентанілом $2,38 \pm 1,01$ мкг/кг/год із додаванням дексмететомідину $0,7$ мкг/кг/год. Ефективність антиноцицептивного захисту оцінювали за динамікою концентрацій стресових гормонів (кортизолу, АКТГ), показників гемодинаміки (артеріального тиску, середнього артеріального тиску та ЧСС), концентрації глюкози крові та за оцінкою болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). **Результати.** Сумарна середня інтраопераційна доза фентанілу становила: у контрольній групі — $369,23 \pm 16,42$ мкг, у групі дексмететомідину — $272,41 \pm 10,98$ мкг. У хворих контрольної групи зафіксоване зростання плазматичної концентрації АКТГ на $111,86$ % ($p < 0,01$) з $25,7 \pm 2,1$ пг/мл до $54,45 \pm 5,43$ пг/мл (дослідження проводилось до початку оперативного втручання та після закінчення операції), що супроводжувалось статистично вірогідним підвищенням концентрації кортизолу з $371,00 \pm 32,32$ нмоль/л до $562,72 \pm 45,37$ нмоль/л (на $51,67$ %) ($p < 0,01$). У хворих другої дослідної групи (групи дексмететомідину) зафіксоване інтраопераційне підвищення плазматичної концентрації АКТГ з $26,25 \pm 2,3$ пг/л до $46,88 \pm 2,36$ пг/л (на $78,59$ %) ($p < 0,01$), що супроводжувалось статистично невірогідним інтраопераційним підвищенням концентрації кортизолу з $393,51 \pm 25,00$ нмоль/л до $436,37 \pm 34,92$ нмоль/л — усього на $10,89$ % ($p > 0,05$). Концентрації глюкози крові в ранньому післяопераційному періоді в дослідних групах становили відповідно $6,79 \pm 0,31$ ммоль/л і $6,29 \pm 0,24$ ммоль/л ($p > 0,05$). Показники гемодинаміки та BIS, що підтримувався в межах $44,0 \pm 6,4$ %, свідчили про адекватність анестезіологічного забезпечення та достатній рівень анестезії у всіх пацієнтів дослідних груп. Показники функціонального стану нирок також були в межах норми у всіх пацієнтів. В групі 1 в післяопераційному періоді у 8 пацієнтів ($30,7$ %) виникла необхідність

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanj»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Овсієнко Тетяна Вікторівна, аспірант кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна; e-mail: ovtetvik@gmail.com; контактний тел. +38 (063) 35-56-092.

For correspondence: Ovsienko Tetiana, PhD student at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st. 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: ovtetvik@gmail.com, contact tel. +38 (063) 35-56-092.

Full list of author information is available at the end of the article.

у додатковому знеболюванні наркотичними анальгетиками (рівень болю за ВАШ перевищував 4 бали). У групі 2 четверо хворих (13,8 %) потребували знеболювання опіоїдами. У групі 1 блювання в післяопераційному періоді виникло в 5 пацієнтів, у групі 2 — у 3 пацієнтів. Стандартизований показник післяопераційної нудоти та блювання в контрольній групі становив 19,2 %, у групі 2 — 10,3 %. **Висновки.** Використання дексметомідину в програмах мультимодальної малоопіоїдної анестезії забезпечує повноцінний/адекватний антиноцицептивний захист під час проведення лапароскопічних оперативних втручань на нирках та знижує стресову реакцію організму на оперативне втручання.

Ключові слова: мультимодальна малоопіоїдна анестезія; хірургічний стрес; антиноцицептивний захист; лапароскопічні оперативні втручання

Вступ

Поліпшення лікування періопераційного болю призводить до скорочення часу перебування у відділенні відновлення після анестезії, зниження споживання опіоїдів, більш ранньої виписки з лікарні та підвищення задоволеності пацієнтів.

Ключова стратегія для покращення антиноцицептивного захисту організму від операційної травми передбачає застосування мультимодального підходу до знеболювання та зниження використання наркотичних анальгетиків-опіоїдів [1, 2].

Одним із головних компонентів загальної анестезії є анальгетичний компонент, який традиційно забезпечується використанням наркотичних анальгетиків (фентанілу, альфентанілу, суфентанілу, реміфентанілу). Останнім часом привернув до себе увагу дексметомідин — анальгетик центральної дії, високоселективний агоніст альфа-2-адренорецепторів стовбура головного мозку, що забезпечує седативні, анксиолітичні та знеболювальні ефекти, так необхідні для потенціювання періопераційної та післяопераційної анальгезії. Ці особливості роблять його корисним компонентом малоопіоїдної мультимодальної анестезії (ММА), особливо у контексті забезпечення адекватного антиноцицептивного захисту, антистресового ефекту, стабілізації гемодинаміки і профілактики виникнення післяопераційного делірію. Таким чином, дексметомідин є важливим компонентом мультимодального підходу до знеболювання [3–8].

За даними Р.М. Singh та співавторів, дексметомідин забезпечує чудовий контроль болю при лапароскопічних оперативних втручаннях, таких як баріатричні та гінекологічні процедури, а також при відкритих хірургічних підходах, таких як коло-ректальна та абдомінальна гістеректомія. У своїх роботах А. Le Bot, G. Blandszun та їх співавтори відмічають, що пацієнти задоволені застосуванням дексметомідину, що, імовірно, пов'язане із суттєвим зменшенням болю та зменшенням післяопераційної нудоти та блювання (ПОНБ). Х. Wang та співавт. у своїх дослідженнях демонструють ефективність дексметомідину для контролю післяопераційного болю [9–13].

У метааналізі, проведеному G. Blandszun та співавт. у 1792 пацієнтів, дексметомідин знижував споживання опіоїдів на 30 % через 24 години після операції. Дексметомідин має більш сильну знеболюючу дію, ніж клонідин та ацетамінофен [10].

Було показано, що при передопераційному введенні однократної дози 1 мкг/кг дексметомідину за 10 хв до індукції в наркоз знижується післяопераційне вживання опіоїдів [14]. Численні дослідження демонструють ефективність інтраопераційного застосування дексметомідину, а також було показано, що він має перевагу над інтраопераційним реміфентанілом, запобігаючи розвитку післяопераційної гіпералгезії, забезпечуючи краще післяопераційне знеболювання з меншою кількістю побічних ефектів [15–17].

У двох недавніх метааналізах у пацієнтів, які отримували післяопераційну інфузію дексметомідину і внутрішньовенну опіоїдну анальгезію, контрольовану пацієнтом (АКП), відзначалося, що застосування дексметомідину характеризувалось нижчими показниками післяопераційного болю й меншим споживанням опіоїдів у перші 24 години після операції зі зменшенням ПОНБ порівняно з пацієнтами, які отримували тільки АКП [18, 19]. У рандомізованому контрольованому дослідженні Х. Wang та співавт. порівнювали АКП із дексметомідином і АКП з фентанілом для контролю післяопераційного болю, яке показало, що, незважаючи на відсутність істотної різниці в оцінці болю за ВАШ через 6 год після операції, пацієнти з АКП із дексметомідином мали більш високу задоволеність контролем болю, швидше відновлення функції кишечника і нижчу частоту ПОНБ [20].

Мета дослідження — оцінити ефективність використання дексметомідину в програмі мультимодальної малоопіоїдної анестезії під час проведення лапароскопічних оперативних втручань на нирках шляхом порівняння з ефективністю загальної анестезії, у якій для забезпечення антиноцицептивного ефекту застосовувалися традиційні дози опіатів.

Матеріали та методи

Були обстежені 55 пацієнтів, яким виконані лапароскопічні (ЛПС) операції на нирках в умовах двох різновидів загальної анестезії.

Група 1 (контрольна) включала 26 пацієнтів (жінок — 12, чоловіків — 14) віком $55,0 \pm 2,6$ року, середня маса тіла становила $79,57 \pm 3,19$ кг. Різновиди операцій: ЛПС кістектомія — 13 пацієнтів, ЛПС резекція нирки — 6, ЛПС пластика мисково-сечовідного сегмента — 5, ЛПС піелолітомія — 2. Середня тривалість оперативного втручання — $88,26 \pm 8,69$ хв, середня тривалість анестезії — $120,76 \pm 8,62$ хв.

Група 2 (дослідна, з використанням дексметомідину) включала 29 пацієнтів (жінок — 13, чоловіків — 16), середній вік — $47,06 \pm 2,63$ року, середня маса тіла становила $74,82 \pm 3,37$ кг. Різновиди операцій: ЛПС кістектомія — 8, ЛПС резекція нирки — 11, ЛПС пластика мисково-сечовідного сегмента — 8, ЛПС пієлолітотомія — 2. Середня тривалість оперативного втручання — $114,14 \pm 8,93$ хв, середня тривалість анестезії — $147,41 \pm 9,25$ хв.

Таким чином, піддослідні групи були порівнянні за статтю, віком, різновидом оперативного втручання, тривалістю операцій і тривалістю загальної анестезії, оскільки за цими параметрами вірогідних розбіжностей між досліджуваними групами не виявлено ($p > 0,05$).

Усі пацієнти оперувалися в умовах ендотрахеального наркозу. Премедикація полягала в застосуванні декскетпрофену в дозі 50 мг в/м за 30 хвилин до операції. Індукція в загальну анестезію здійснювалась внутрішньовенним введенням (в/в) пропофолу в дозі 2 мг/кг, фентанілу 1,5–2 мкг/кг, атракуріуму 0,6 мг/кг. Підтримка анестезії здійснювалась інгаляцією севофлурану (МАК — $1,44 \pm 0,25$ об.%). У разі необхідності посилення нервово-м'язового блоку додатково в/в вводився атракуріум 0,1 мг/кг.

У першій дослідній групі (контрольний, 26 пацієнтів) анальгетичний ефект загальної анестезії забезпечувався в/в введенням фентанілу в дозі $3,89 \pm 2,10$ мкг/кг/год на весь час оперативного втручання. У другій дослідній групі (29 пацієнтів) використовувалась мультимодальна малоопіоїдна анестезія фентанілом $2,38 \pm 1,01$ мкг/кг/год на весь час оперативного втручання з додаванням дексметомідину 0,7 мкг/кг/год (інфузію дексметомідину починали відразу після встановлення венозного доступу).

Для контролю глибини анестезії у хворих дослідних груп використовувався BIS моніторинг, показники якого підтримувались у межах $44,0 \pm 6,4$ %. Штучна вентиляція легень здійснювалась повітряно-кисневою сумішшю в режимі нормовентиляції (потік 1 л/хв): $FiO_2 = 50$ %, $PetCO_2 = 35\text{--}45$ мм рт.ст. Рівень насичення гемоглобіну периферичної крові киснем (SpO_2) у хворих дослідних груп становив 98–100 %. За 30 хв до

закінчення операції в/м вводився нефопам 20 мг. Після закінчення операції для післяопераційного знеболювання в ранньому післяопераційному періоді хворі отримували в/в парацетамол 1000 мг.

У подальшому післяопераційне знеболювання проводилось декскетпрофеном 50 мг внутрішньом'язово (в/м) кожні 8–12 годин за вимогою пацієнта. Якщо за ВАШ біль перевищував 4 бали, то хворі отримували опіоїдні препарати (омнопон 10 мг в/м).

Ефективність антиноцицептивного захисту оцінювали за динамікою концентрацій стресових гормонів (кортизолу, АКТГ), показників гемодинаміки (артеріального тиску, середнього артеріального тиску та ЧСС), концентрації глюкози крові та за показником болю за ВАШ.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013), ICH GCP (1996), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Усі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Результати

Результати аналізу показників периферичної гемодинаміки, які реєструвались до початку оперативного втручання, на етапі індукції в наркоз, після інтубації трахеї, на початку операції, на етапі базисного наркозу та відразу після закінчення операції, наведені в табл. 1–3.

Вихідні показники периферичної гемодинаміки у хворих всіх дослідних груп не мали статистично вірогідної різниці. Застосування однотипної початкової анестезії супроводжувалося однотипними змінами показників периферичної гемодинаміки в пацієнтів всіх дослідних груп, які статистично вірогідно не відрізнялись, а саме: після індукції в загальну анестезію пропофолом 2 мг/кг в/в спостерігалось вірогідне зниження АТс у середньому на $31,54 \pm 1,19$ мм рт.ст.,

Таблиця 1. Показники артеріального тиску під час основних етапів анестезії

Група	Артеріальний тиск (мм рт.ст.)											
	До операції		Індукція		Інтубація		П/о		Підтримання		Екстубація	
	АТс	АТд	АТс	АТд	АТс	АТд	АТс	АТд	АТс	АТд	АТс	АТд
1	$140,3 \pm 2,3$	$89,50 \pm 1,57$	$108,50 \pm 2,65$	$66,60 \pm 2,15$	$115,30 \pm 2,02$	$72,1 \pm 1,6$	$108,20 \pm 1,67$	$68,10 \pm 1,49$	$105,50 \pm 1,52$	$67,0 \pm 1,2$	$121,30 \pm 1,47$	$78,20 \pm 1,36$
2	$134,5 \pm 2,6$	$87,72 \pm 1,71$	$104,70 \pm 2,53$	$66,97 \pm 1,57$	$110,4 \pm 1,8$	$71,07 \pm 1,12$	$105,90 \pm 1,21$	$68,31 \pm 0,99$	$102,30 \pm 1,31$	$66,9 \pm 0,8$	$115,80 \pm 1,25$	$75,862 \pm 0,990$

Примітки: АТс — систолічний артеріальний тиск; АТд — діастолічний артеріальний тиск; п/о — початок операції.

Таблиця 2. Показники ЧСС під час основних етапів анестезії

Група	ЧСС (уд/хв)					
	До операції	Індукція	Інтубація	П/о	Підтримання	Екстубація
1	$79,70 \pm 2,07$	$64,10 \pm 1,43$	$72,80 \pm 1,79$	$67,30 \pm 1,47$	$66,50 \pm 1,58$	$76,70 \pm 1,51$
2	$79,31 \pm 1,09$	$69,57 \pm 1,96$	$71,52 \pm 1,92$	$66,42 \pm 1,64$	$63,00 \pm 1,88$	$68,89 \pm 1,35$

Примітки: ЧСС — частота серцевих скорочень; п/о — початок операції.

Таблиця 3. Показники САТ під час основних етапів анестезії

Група	САТ (мм рт.ст.)					
	До операції	Індукція	Інтубація	П/о	Підтримання	Екстубація
1	106,40 ± 1,74	80,58 ± 2,23	86,47 ± 1,68	81,48 ± 1,45	79,80 ± 1,16	92,57 ± 1,30
2	103,30 ± 1,96	79,54 ± 1,82	84,18 ± 1,23	80,83 ± 0,94	78,07 ± 0,89	89,17 ± 1,01

Примітки: САТ — середній артеріальний тиск; п/о — початок операції.

АТд — у середньому на $7,24 \pm 0,70$ мм рт.ст., середнього артеріального тиску (САТ) — у середньому на $26,31 \pm 0,99$ мм рт.ст., частоти серцевих скорочень (ЧСС) — у середньому на $12,90 \pm 0,91$ уд/хв ($p < 0,05$).

Інтубація трахеї супроводжувалась підвищенням АТс, АТд, САТ і ЧСС у пацієнтів всіх дослідних груп у середньому: АТс — на $23,46 \pm 0,98$ мм рт.ст., АТд — на $5,38 \pm 0,78$ мм рт.ст., САТ — на $5,47 \pm 0,73$ мм рт.ст., ЧСС — на $7,70 \pm 0,58$ уд/хв порівняно з відповідними показниками етапу індукції в анестезію, зміни були вірогідними (табл. 1–3) ($p < 0,05$).

Безпосередньо перед початком оперативного втручання, перед оцінкою антиноцицептивної дії двох різновидів загальної анестезії, показники периферичної гемодинаміки в пацієнтів дослідних груп були практично однаковими (табл. 1–3; $p > 0,05$). Це спрощувало проведення подальших порівняльних досліджень.

Сумарна середня інтраопераційна доза фентанілу: у контрольній групі — $369,23 \pm 16,42$ мкг ($3,85 \pm 0,39$ мкг/кг/год), у групі дексметомідину — $272,41 \pm 10,98$ мкг ($2,34 \pm 0,19$ мкг/кг/год). Загальна доза фентанілу в досліджуваних групах суттєво відрізнялась ($p < 0,001$), середні дози фентанілу (мкг/кг/год) також мали вірогідні розбіжності між обома групами ($p < 0,05$).

На етапі підтримки загальної анестезії в пацієнтів дослідних груп показники периферичної гемодинаміки характеризувались стабільністю і статистично вірогідно не відрізнялись між собою (табл. 1–3) ($p > 0,05$). Таким чином, на основі аналізу інтраопераційної динаміки показників периферичної гемодинаміки можна стверджувати, що досліджувані методи загальної анестезії проявляли приблизно однакову антиноцицептивну дію, достатню для повноцінного знеболювання лапароскопічних оперативних втручань на нирках.

За показниками периферичної гемодинаміки не було виявлено підвищення активності симпатичної нервової системи в пацієнтів у жодній групі (табл. 1–3; $p > 0,05$).

Після закінчення оперативних втручань і загальної анестезії показники периферичної гемодинаміки характеризувались стабільністю в усіх дослідних групах (табл. 1–3; $p > 0,05$).

Показники BIS-моніторингу (40–60 %) свідчили про адекватність анестезіологічного забезпечення та достатній рівень анестезії у хворих всіх досліджуваних груп.

Як відомо, у нормі середня загальна концентрація кортизолу в плазмі становить 375 нмоль/л, або 13,5 мкг/л. У нормі максимальна концентрація кортизолу може досягати 700 нмоль/л, або 25 мкг/л [21]. У нормі референтні значення концентрації АКТГ плазми коливаються в межах 7–69 пг/мл [21].

Оперативні втручання в усіх дослідних групах на фоні двох досліджуваних методів загальної анестезії супроводжувались підвищенням плазматичних концентрацій АКТГ і кортизолу, однак ступінь цих підвищень був різним, хоча і не виходив за межі фізіологічної норми (табл. 4, 5).

У хворих першої дослідної групи (групи застосування традиційних доз фентанілу) зафіксоване зростання плазматичної концентрації АКТГ на 111,86 % ($p < 0,01$) — із $25,7 \pm 2,1$ пг/мл до $54,45 \pm 5,43$ пг/мл (дослідження проводилось до початку оперативного втручання та після закінчення операції), що супроводжувалось статистично вірогідним підвищенням концентрації кортизолу з $371,00 \pm 32,32$ нмоль/л до $562,72 \pm 45,37$ нмоль/л (на 51,67 %) ($p < 0,01$).

У хворих другої дослідної групи (групи дексметомідину) зафіксоване інтраопераційне підвищення плазматичної концентрації АКТГ з $26,25 \pm 2,30$ пг/л до $46,88 \pm 2,36$ пг/л (на 78,59 %) ($p < 0,01$), що супроводжувалось статистично невірогідним інтраопераційним підвищенням концентрації кортизолу з $393,51 \pm 25,00$ нмоль/л до $436,37 \pm 34,92$ нмоль/л — усього на 10,89 % ($p > 0,05$).

Додатковими лабораторними ознаками підвищення активності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи (ГГНС) є підвищення рівня глікемії [22],

Таблиця 4. Динаміка концентрації АКТГ у плазмі крові

Група	До операції (пг/мл)	Після операції (пг/мл)	Темп приросту АКТГ (%)	Оцінка вірогідності різниці до та після операції (p)
1	$25,7 \pm 2,1$	$54,45 \pm 5,43$	111,86	$< 0,01$
2	$26,25 \pm 2,30$	$46,88 \pm 2,36$	78,59	$< 0,01$

Таблиця 5. Динаміка концентрації кортизолу в плазмі крові

Група	До операції (нмоль/л)	Після операції (нмоль/л)	Темп приросту кортизолу (%)	Оцінка вірогідності різниці до та після операції (p)
1	$371,00 \pm 32,32$	$562,72 \pm 45,37$	51,67	$< 0,01$
2	$393,51 \pm 25,00$	$436,37 \pm 34,92$	10,89	$> 0,05$

підвищення концентрації натрію плазми, зниження діурезу за рахунок зменшення ниркового плазматому і стимуляції синтезу АДГ [23].

Концентрації глюкози крові в ранньому післяопераційному періоді в дослідних групах становили відповідно $6,79 \pm 0,31$ ммоль/л і $6,29 \pm 0,24$ ммоль/л, що не мало статистично вірогідної різниці ($p = 0,0734$). Таким чином, рівні глікемії вказували на відсутність суттєвої стимуляції ГГНС на фоні двох досліджуваних різновидів загальної анестезії.

За всіма показниками азотовидільної, водовидільної та електролітовидільної функцій нирок статистично вірогідної різниці між групами не спостерігалось ($p > 0,05$). Таким чином, і вміст електролітів плазми вказував на відсутність суттєвої стимуляції ГГНС на фоні всіх досліджуваних методик загальної анестезії. Показники функціонального стану нирок також були в межах норми у всіх пацієнтів (табл. 6).

У групі 1 в післяопераційному періоді у 8 пацієнтів (30,7 %) була необхідність додаткового знеболювання наркотичними анальгетиками (рівень болю за ВАШ перевищував 4 бали). У групі 2 четверо хворих (13,8 %) потребували знеболювання опіоїдами. На наступну добу після операції всі хворі були активізовані (сідали в ліжку, ходили).

У групі 1 блювання в післяопераційному періоді виникло у 5 пацієнтів, у групі 2 — у 3 пацієнтів. Стандартизований показник післяопераційної нудоти та блювання в контрольній групі становив 19,2 %, в групі 2 — 10,3 %.

В жодного хворого дослідних груп в післяопераційному періоді не були зафіксовані клінічні ознаки післяопераційного делірію.

Обговорення

Як показали наші дослідження, мінімальна стимуляція ГГНС спостерігалась в умовах ММА з використанням дексметомідину.

Більш виражена інтраопераційна стимуляція ГГНС зафіксована у хворих групи традиційного інтранаркозного використання наркотичних анальгетиків (фентанілу) (табл. 4, 5).

Якщо розглядати АКТГ і кортизол як показники хірургічного стресу й антиноцицептивного захисту, то можна стверджувати, що ММА з використанням дексметомідину продемонструвала максимальний антиноцицептивний ефект.

Таким чином, будь-яке лапароскопічне оперативне втручання на нирках неминуче супроводжується активацією ГГНС, що забезпечує адаптаційно-компенсаторні реакції організму на операційну травму, які направлені на усунення/зменшення системного запалення й відновлення функцій оперованого/ушкодженого органа [24].

Дексметомідин є потужним, універсальним і високоселективним агоністом альфа-2-рецепторів короткої дії із седативною, анксиолітичною, періопераційною симпатолітичною та снодійною дією [25]. У 2008 році FDA схвалило використання дексметомідину для процедурної седації та для седації в неінтубованих пацієнтів. Він також має знеболюючі, анестезуючі та симпатолітичні властивості [26].

Дексметомідин вибірково зв'язується з рецепторами альфа-2А через усі три рецептори: альфа-2А, альфа-2В та альфа-2С (рецептори альфа-2А та альфа-2С в основному виявляються в ЦНС, а альфа-2В — на гладких судинах), що інгібує аденілатциклазу, знижуючи рівень аденозинмонофосфату та призводячи до гіперполяризації норадренергічних нейронів. Це спричинює пригнічення нервової провідності за рахунок пригнічення надходження кальцію, необхідного для злиття везикул нейротрансмітера. Ця зворотна петля негативного зворотного зв'язку призводить до послаблення симпатичної відповіді та зниження як ЧСС, так і артеріального тиску [27]. Впливаючи на альфа-2-адренорецептори, дексметомідин викликає пригнічення вивільнення норадреналіну з пресинаптичних нейронів, викликає центрально індукований седативний ефект через альфа-2-адренорецептори в блакитній плямі й центрально опосередковану модуляцію болю на рівні заднього рогу спинного мозку.

Дексметомідин є високоліпофільним препаратом і відповідає двокомпонентній моделі, що характеризується швидким розподілом та перерозподілом. Після внутрішньовенного введення дексметомідин швидко розподіляється з періодом напіврозподілу ($T_{1/2}$) 6 хвилин, за яким іде кінцевий період напіврозподілу ($T_{1/2}$) 2 години. Початок дії після внутрішньовенного введення навантажувальної дози зазвичай становить 5–10 хв, а пік ефекту припадає на 15–30 хв [25].

Дексметомідин міцно зв'язується із білками. Майже 94 % — з альбуміном та альфа-1-глікопротеїном із широким обсягом розподілу, як відомо, легко проникає через гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри. Об'єм розподілу у дорослих становить від 1,3 до 2,4 л/кг [25].

Біотрансформація є основним шляхом виведення дексметомідину, при цьому менше від 1 % виводиться у незміненному вигляді. Ниркова недостатність не впливає на дозування дексметомідину, але седативна дія може тривати довше. Це може бути пов'язано з вищим умістом незв'язаного препарату [25].

Дексметомідин має двофазну гемодинамічну відповідь. Болюсне введення високих доз дексметомідину може призвести до тахікардії та підвищення артеріального тиску, у той час як болюсне введення низьких доз може знизити артеріальний тиск та зменшити сер-

Таблиця 6. Показники азотовидільної, водовидільної та електролітовидільної функцій нирок в першу добу післяопераційного періоду

Група	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	Діурез, мл	Na ⁺ , ммоль/л	K ⁺ , ммоль/л	Ca ⁺⁺ , ммоль/л
1	$6,59 \pm 0,59$	$108,66 \pm 10,73$	$1835,41 \pm 131,06$	$136,90 \pm 0,74$	$4,07 \pm 0,09$	$1,20 \pm 0,02$
2	$6,33 \pm 0,42$	$92,34 \pm 5,33$	$1767,30 \pm 185,36$	$136,6 \pm 0,5$	$3,99 \pm 0,07$	$1,18 \pm 0,02$

цевий викид, але зберегти ударний об'єм. Це пов'язано з опосередкованою альфа-2-вазоконстрикцією, яка призводить до опосередкованої барорецепторами брадикардії та підвищеної активності блукаючого нерва, що спричинює гіпотензію. Дексмететомідин також призводить до зниження циркулюючих катехоламінів через його симпатолітичну дію [25].

При низьких концентраціях у плазмі 2,4 нг/мл дихальний драйв та вентиляційна реакція на CO_2 зберігаються. У разі збільшення дози спостерігається невелике зниження дихального об'єму. Навіть при надтерапевтичних концентраціях 14,9 нг/мл дихальний драйв не порушується [25].

Побічні ефекти в людей похилого віку можуть бути більш вираженими, особливо гемодинамічні. Гіпотензія може виникнути, якщо використовується доза навантаження більше ніж 0,7 мкг/кг. Рекомендується бути обережним при застосуванні дексмететомідину у літніх людей через більш високу частоту розвитку артеріальної гіпотензії та брадикардії, оскільки вони часто мають численні супутні захворювання [25].

Позитивні ефекти при використанні дексмететомідину включають менше використання інгаляційних анестетиків, меншу потребу в опіоїдах з кращим контролем болю та меншу потребу у протиблювотних засобах.

Як згадувалося, популярність дексмететомідину багато в чому пов'язана з його здатністю знижувати кількість опіоїдів при післяопераційному знеболюванні. Shariffuddin та співавт. продемонстрували у подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні, що одноразова передопераційна доза дексмететомідину 0,5 мкг/кг у пацієнтів, які перенесли уретероскопію або стентування сечоводу, призвела до клінічно значущого зниження використання анестетиків та опіоїдів. Вони повідомили про зниження МАК севофлурану (0,6 (0,2) проти 0,9 (0,1), $p = 0,037$), необхідного для досягнення адекватного седативного ефекту, а також про 60% зниження болю відразу після операції з подальшим зниженням, що триває до 3-го дня післяопераційного періоду [28].

Panchgar та співавт. мали аналогічні результати при лапароскопічних операціях із дозою навантаження 1 мкг/кг маси тіла, а потім із підтримуючою дозою 0,5 мкг/кг/год до кінця процедури. Час до потреби в знеболюванні після операції становив 50 хвилин у контрольній групі порівняно з 360 хвилинами у групі дексмететомідину. Загальна 24-годинна потреба в анальгетиках також була значно меншою у групі дексмететомідину (90 мг) порівняно з контрольною групою (195 мг) [29].

Нещодавній метааналіз Peng та співавт. за участю 18 досліджень та 1284 пацієнтів показав, що дексмететомідин, що використовується у поєднанні з опіоїдами в контрольованій пацієнтом анальгезії, призводить до зниження загального використання опіоїдів без збільшення побічних реакцій [19]. Відповідно до даних нашого дослідження, у групі дексмететомідину використання опіоїдів зменшилось на 39,3 %.

Дексмететомідин поєднувався з пропופолом для досягнення безопіоїдної тотальної внутрішньовенної анестезії при гінекологічній лапароскопії. Він проде-

монстрував поліпшення показників болю, відстрочене знеболювання та зниження загальної дози анальгетика [30].

Інші дослідження показали, що дексмететомідин може значно знизити частоту післяопераційної нудоти [20]. Song та співавт. продемонстрували, що в групі високого ризику ПОНБ введення дексмететомідину за 30 хвилин до завершення операції знижувало частоту та тяжкість нудоти [31]. У нашому дослідженні ми отримали подібні результати.

Дексмететомідин — високоселективний агоніст α_2 -адренорецепторів, що став цінним доповненням мультимодального підходу до анестезії. Його седативні, анкіолітичні та знеболювальні властивості корисні для потенціювання післяопераційної анальгезії. Ці особливості роблять його корисним доповненням до протоколу анестезії, особливо в контексті прискореного відновлення після операції [32].

Висновки

1. При проведенні лапароскопічних оперативних втручань на нирках використання мультимодальної малоопіоїдної анестезії з дексмететомідином забезпечує адекватний анестетичний/антиноцицептивний ефект.
2. Досліджувана методика ММА дозволяє суттєво зменшити використання рутинних доз наркотичних анальгетиків.
3. Використання дексмететомідину в програмах мультимодальної малоопіоїдної анестезії забезпечує надійний антиноцицептивний захист і знижує стресову реакцію організму на оперативне втручання.
4. На фоні проведення обох різновидів анестезії зберігаються всі адаптаційно-компенсаторні реакції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, які не виходять за межі норми.
5. Порівнявши частоту виникнення ПОНБ у хворих дослідних груп, ми встановили, що зменшення дози періопераційного використання опіоїдів та використання дексмететомідину сприяє зменшенню частоти розвитку ПОНБ, що підвищує безпеку анестезіологічного забезпечення.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Наукова робота проведена у рамках науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗУ ім. П.Л. Шупика «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії», номер державної реєстрації 0119U101724.

Список літератури

1. Buvenendran A., Kroin J.S. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2009. 22(5). 588-593. doi: 10.1097/ACO.0b013e328330373a.
2. Helander E.M. et al. Multimodal Approaches to Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery Pathways. *Int. Anesthesiol. Clin.* 2017. 55(4). 51-69. doi: 10.1097/AIA.000000000000165.

3. Paris A., Tonner P.H. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2005. 18(4). 412-418. doi: 10.1097/01.aco.0000174958.05383.d5.
4. Rajan S. et al. The Effects of Dexmedetomidine and Remifentanyl on Hemodynamic Stability and Analgesic Requirement After Craniotomy: A Randomized Controlled Trial. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2016. 28(4). 282-290. doi: 10.1097/ANA.0000000000000221.
5. Naik B.I. et al. The Effect of Dexmedetomidine on Postoperative Opioid Consumption and Pain After Major Spine Surgery. *Anesth. Analg.* 2016. 122(5). 1646-1653. doi: 10.1213/ANE.0000000000001226.
6. Hwang W., Lee J., Park J., Joo J. Dexmedetomidine versus remifentanyl in postoperative pain control after spinal surgery: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2015. 15. 21. Published 2015 Feb 24. doi: 10.1186/s12871-015-0004-1.
7. Grewal A. Dexmedetomidine: New avenues. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2011. 27(3). 297-302. doi: 10.4103/0970-9185.83670.
8. Naaz S., Ozair E. Dexmedetomidine in current anaesthesia practice — a review. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014. 8(10). GE01-GE4. doi: 10.7860/JCDR/2014/9624.4946.
9. Bellon M. et al. Efficacy of Intraoperative Dexmedetomidine Compared with Placebo for Postoperative Pain Management: A Meta-Analysis of Published Studies. *Pain Ther.* 2016. 5(1). 63-80. doi: 10.1007/s40122-016-0045-2.
10. Blaudszun G., Lysakowski C., Elia N., Tramèr M.R. Effect of perioperative systemic α_2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2012. 116(6). 1312-1322. doi: 10.1097/ALN.0b013e31825681cb.
11. Le Bot A., Michelet D., Hilly J. et al. Efficacy of intraoperative dexmedetomidine compared with placebo for surgery in adults: a meta-analysis of published studies. *Minerva Anesthesiol.* 2015. 81(10). 1105-1117.
12. Singh P.M. et al. Perioperative analgesic profile of dexmedetomidine infusions in morbidly obese undergoing bariatric surgery: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2017. 13(8). 1434-1446. doi: 10.1016/j.soard.2017.02.025.
13. Wang X., Liu N., Chen J., Xu Z., Wang F., Ding C. Effect of intravenous dexmedetomidine during general anesthesia on acute postoperative pain in adults. *The Clinical journal of pain.* 2018. 34(12). 1180-1191.
14. Unlugenc H., Gunduz M., Guler T., Yagmur O., Isik G. The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2005. 22(5). 386-391. doi: 10.1017/S0265021505000669.
15. Gurbet A., Basagan-Mogol E., Turker G., Ugun F., Kaya F.N., Ozcan B. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can. J. Anaesth.* 2006. 53(7). 646-652. doi: 10.1007/BF03021622.
16. Xu S.Q. et al. Effects of intravenous lidocaine, dexmedetomidine and their combination on postoperative pain and bowel function recovery after abdominal hysterectomy. *Minerva Anesthesiol.* 2017. 83(7). 685-694. doi: 10.23736/S0375-9393.16.11472-5.
17. Fan W. et al. Comparison of the pro-postoperative analgesia of intraoperative dexmedetomidine with and without loading dose following general anesthesia: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Medicine.* 2017. 96(7).
18. Feng M. et al. Dexmedetomidine and sufentanil combination versus sufentanil alone for postoperative intravenous patient-controlled analgesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol.* 2019. 19(1). 81. Published 2019 May 18. doi:10.1186/s12871-019-0756-0.
19. Peng K. et al. Optimization of Postoperative Intravenous Patient-Controlled Analgesia with Opioid-Dexmedetomidine Combinations: An Updated Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician.* 2017. 20(7). 569-596.
20. Wang X. et al. Effect of dexmedetomidine alone for intravenous patient-controlled analgesia after gynecological laparoscopic surgery: a consort-prospective, randomized, controlled trial. *Medicine.* 2016. 95(19).
21. Lightman S.L., Birnie M.T., Conway-Campbell B.L. Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease. *Endocr. Rev.* 2020. 41(3). bnaa002. doi: 10.1210/edrv/bnaa002.
22. Davis G. et al. Stress hyperglycemia in general surgery: Why should we care? *J. Diabetes Complications.* 2018. 32(3). 305-309. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.11.010.
23. Saadat-Gilani K., Zarbock A., Meersch M. Perioperative Renoprotection: Clinical Implications. *Anesth. Analg.* 2020. 131(6). 1667-1678. doi: 10.1213/ANE.0000000000004995.
24. Prete A. et al. The cortisol stress response induced by surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2018. 89(5). 554-567. doi: 10.1111/cen.13820.
25. Weerink M.A. et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Clinical pharmacokinetics.* 2017. 56(8). 893-913.
26. Naaz S., Ozair E. Dexmedetomidine in current anaesthesia practice — a review. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014. 8(10). GE01-GE4. doi: 10.7860/JCDR/2014/9624.4946.
27. Giovannitti J.A. Jr, Thoms S.M., Crawford J.J. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesth. Prog.* 2015 Spring. 62(1). 31-9. doi: 10.2344/0003-3006-62.1.31. PMID: 25849473; PMCID: PMC4389556.
28. Shariffuddin I.I., Teoh W.H., Waha S., Wang C.Y. Effect of single-dose dexmedetomidine on postoperative recovery after ambulatory ureteroscopy and ureteric stenting: a double blind randomized controlled study. *BMC anesthesiology.* 2018. 18(1). 1-8.
29. Panchgar V. et al. The effectiveness of intravenous dexmedetomidine on perioperative hemodynamics, analgesic requirement, and side effects profile in patients undergoing laparoscopic surgery under general anesthesia. *Anesthesia, essays and researches.* 2017. 11(1). 72.
30. Hakim K.Y.K., Wahba W.Z.B. Opioid-free total intravenous anesthesia improves postoperative quality of recovery after ambulatory gynecologic laparoscopy. *Anesthesia, essays and researches.* 2019. 13(2). 199.
31. Song Y., Shim J.K., Song J.W., Kim E.K., Kwak Y.L. Dexmedetomidine added to an opioid-based analgesic regimen for the prevention of postoperative nausea and vomiting in highly susceptible patients: A randomised controlled trial. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2016. 33(2). 75-83. doi: 10.1097/EJA.0000000000000327.
32. Davy A., Fessler J., Fischler M., Le Guen M. Dexmedetomidine and general anesthesia: a narrative literature review of its major indications for use in adults undergoing non-cardiac surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2017. 83(12). 1294-1308. doi: 10.23736/S0375-9393.17.12040-7.

Отримано/Received 06.12.2021

Рецензовано/Revised 10.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 14.12.2021 ■

Information about author

Tetiana Ovsienko, PhD student at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, State institution Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: ovtetvik@gmail.com; contact tel. +38 (063) 35-56-092.

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The scientific work was performed as a part of research work of the Department of Anesthesiology and Intensive Therapy of Shupyk National Healthcare University "Development of innovative techniques of anesthesia and intensive therapy", state registration No. 0119U101724.

T.V. Ovsienko

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

State Institution "Academician O.F. Vozianov Institute of Urology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The use of dexmedetomidine for the multimodal low-opioid anesthesia during laparoscopic renal surgery

Abstract. Background. Dexmedetomidine, a highly selective α_2 -adrenergic agonist, has become a valuable component of low-opioid multimodal anesthesia, providing sedative, anxiolytic, and analgesic effects. These features make it a useful addition to the anesthesia protocol, especially in the context of providing adequate antinociceptive protection, anti-stress effect, hemodynamic stabilization and prevention of postoperative delirium. Our work was aimed to evaluate the effectiveness of dexmedetomidine for a multimodal low-opioid anesthesia program for laparoscopic renal surgery by comparing the effectiveness with general anesthesia, where traditional doses of opiates were used to provide an antinociceptive effect. **Materials and methods.** Fifty-five patients who underwent laparoscopic renal surgery under two types of general anesthesia were included. All patients underwent surgery under general anesthesia with tracheal intubation. Induction: intravenous propofol 2 mg/kg, fentanyl 1.5–2 μ g/kg, atracurium 0.6 mg/kg. Anesthesia maintenance: sevoflurane (MAC — 1.44 ± 0.25 vol. %). In group 1 (control group of 26 patients), analgesia was provided with fentanyl 3.89 ± 2.10 μ g/kg/h. Multimodal low-opioid anesthesia with fentanyl at a dose of 2.38 ± 1.01 μ g/kg/h combined with dexmedetomidine 0.7 μ g/kg/h was used in group 2 (29 patients). The efficacy of antinociceptive protection was assessed by the dynamics of the levels of stress hormones, hemodynamic parameters, and blood glucose concentrations. **Results.** The total average doses of fentanyl used during the entire period of anesthesia were 369.23 ± 16.42 μ g in group 1, 272.41 ± 10.98 μ g in group 2 ($p < 0.001$). In patients of the control group, an increase in the plasma concentration of adrenocorticotrophic hormone by 111.86 % ($p < 0.01$) from 25.7 ± 2.1

to 54.45 ± 5.43 pg/ml was recorded (the study was conducted before the start of surgery and after the end of the operation), which was accompanied by a statistically significant increase in cortisol concentration from 371.00 ± 32.32 to 562.72 ± 45.37 nmol/l (by 51.67 %) ($p < 0.01$). In patients of group 2 (dexmedetomidine group), an intraoperative increase in the plasma concentration of adrenocorticotrophic hormone was recorded from 26.25 ± 2.30 to 46.88 ± 2.36 pg/l (by 78.59 %) ($p < 0.01$), which was accompanied by a statistically insignificant intraoperative increase in cortisol concentration from 393.51 ± 25.00 to 436.37 ± 34.92 nmol/l — only by 10.89 % ($p > 0.05$). Blood glucose concentrations in the early postoperative period in the study groups were 6.79 ± 0.31 and 6.29 ± 0.24 mmol/l, respectively ($p > 0.05$). Hemodynamic parameters and BIS, which was maintained within 44.0 ± 6.4 %, indicated the adequacy of anesthesia and analgesia in all study groups. The indicators of the functional state of the kidneys were within the normal range in all patients. In group 1, in the p/o period 8 patients out of 26 (30.7 %) required additional analgesia with opioids (the level of pain on the VAS scale exceeded 4 points). In group 2, four patients (13.8 %) required opioid analgesia. In group 1, vomiting in the postoperative period occurred in 5 patients, in group 2 — in 3 patients. The standardized rate of postoperative nausea and vomiting in the control group was 19.2 %, in group 2 — 10.3 %. **Conclusions.** The use of dexmedetomidine for multimodal low-opioid anesthesia in laparoscopic renal surgery provides the greatest antinociceptive protection and reduces the stress response to surgery. **Keywords:** multimodal low-opioid anesthesia; surgical stress; antinociceptive protection; laparoscopic surgery

УДК 618/.5-089.888-005.1-089.166-06:616.155.194.-036.11-089.5-039/72 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1477>Мітюрев Д.С.^{1,2}, Лоскутов О.А.¹, Жежер А.А.^{1,3}¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна² КЗ ЛОР «Львівський обласний клінічний перинатальний центр», м. Львів, Україна³ КЗ ЛОР «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ, Україна

Стан системного транспорту кисню залежно від показників гематокриту та гемоглобіну в умовах крововтрати в породіль

Резюме. Актуальність. Масивні акушерські кровотечі (МАК) є найчастішою причиною материнської смертності у всьому світі. У даний час існує низка національних керівництв із ведення МАК, однак у них відсутні обґрунтовані вказівки на мінімально допустимий рівень гемоглобіну (Hb), при якому забезпечується мінімально допустима доставка кисню (ІДО₂). **Метою** даної роботи була оцінка стану системного транспорту кисню залежно від показників гематокриту та Hb в умовах крововтрати та визначення мінімально допустимого рівня Hb, при якому забезпечується адекватне відношення між системним транспортом кисню та кисневими потребами організму при розвитку МАК. **Матеріали та методи.** Удослідження ввійшли 113 породіль, у яких пологи ускладнилися крововтратою. Середній вік породіль становив $32,5 \pm 6,4$ року, середня маса тіла — $76,5 \pm 12,4$ кг, середній гестаційний термін — $39,5 \pm 1,5$ тижня. Домінуючими причинами розвитку МАК були: атонія матки (52,14 %), маткова інверсія (15,38 %) та емболія амніотичною рідиною (10,26 %). Рідше крововтрата спостерігалася внаслідок розриву матки (5,98 %), відшарування плаценти (5,98 %), передлежання плаценти (5,98 %) та затримки відділення плаценти (4,27 %). Післяпологова крововтрата становила в середньому $1830,5 \pm 622,7$ мл (від 1200 до 2500 мл). Усі кровотечі були зупинені згідно з чинним протоколом. **Результати.** При Ht 20,0–28,9 % та Hb 45,1–68,9 г/л і однакових показниках $FiO_2 = 100$ % показники ІДО₂ були у 2–3 рази нижчими порівняно з нормальним станом газотранспортної функції крові, тільки у пацієнтів із Ht 29,0–30,0 % та Hb 70,1–79,9 г/л значення ІДО₂ були наближені до фізіологічної норми. При Ht 20,0–22,9 % та Hb 45,1–50,4 г/л показники індексу системного споживання кисню були удвічі меншими порівняно із загальноприйнятими фізіологічними нормами, а в пацієнок із Ht 29,0–30,0 % та Hb 70,1–79,9 г/л цей показник був у межах норми. При Ht 20,0–25,9 % та Hb 45,1–60,2 г/л показники тканинної екстракції кисню були в 1,5–2 рази більшими порівняно із загальноприйнятими фізіологічними нормами, а в пацієнок із Ht 29,0–30,0 % та Hb 70,1–79,9 г/л його значення були у межах норми. При розрахунку мінімально допустимої величини Hb у породіль в умовах крововтрати за допомогою лінійної регресії з розрахунком коефіцієнтів методом найменших квадратів були отримані значення Hb 82,5365 г/л, які можна вважати мінімально допустимими в породіль в умовах МАК, при яких функціональний стан серця і кисневий обмін знаходяться на мінімальній межі фізіологічної норми.

Ключові слова: масивна акушерська кровотеча; системний транспорт кисню; мінімальний рівень гемоглобіну

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojânij»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Мітюрев Д.С., лікар-анестезіолог, КЗ Львівської обласної ради «Львівський обласний перинатальний центр», м. Львів, Україна; e-mail: vip.mityurev@gmail.com; контактний тел.: +38(032)2591959

For correspondence: Mityurev D., anesthesiologist, KZ Lviv Regional Council "Lviv Regional Perinatal Center", Lviv, Ukraine; e-mail: vip.mityurev@gmail.com; tel.: +38(032)2591959

Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

За даними сучасної наукової літератури, масивні акушерські кровотечі (МАК) є найчастішою причиною материнської смертності та захворюваності у всьому світі. У 2015 році було зареєстровано загалом 8,7 млн випадків цього ускладнення, що зумовило 83 000 смертей серед усіх випадків летальності в акушерстві [1].

У Великобританії на МАК припадає приблизно 10 % безпосередніх причин летальності [2], що за значимістю є третьою причиною материнської смертності [3]. За даними A. Weeks, у всьому світі щогодини від післяпологової крововтрати помирають 7 жінок [4].

Акушерська кровотеча може статися до або після пологів, але, згідно з опублікованими дослідженнями, понад 80 % випадків МАК відбуваються у післяпологовому періоді [5]. У той же час, незважаючи на розвиток нових хірургічних технологій та фармакологічних підходів, статистика щодо материнської смертності від первинної післяпологової кровотечі різна навіть у розвинених європейських країнах. Так, цей показник у Франції вдвічі вищий, ніж у Нідерландах, і вчетверо вищий, ніж у Великій Британії [2, 3]. При цьому немає єдиної думки про точне визначення масивної акушерської кровотечі, однак у більшості медичних установ це визначається як крововтрата понад 1500 мл, або падіння гемоглобіну більше ніж на 4 г/дл після гострої крововтрати в породіллі, або необхідність переливання чотирьох або більше одиниць крові [6].

У даний час існує низка національних керівництв із ведення МАК, які висвітлюють тактику інтенсивної терапії цих загрозливих для життя станів. Так, наприклад, R. Shaylog та співавт. у своєму огляді національних настанов наголошують на важливості замісної терапії фібриногену (порогове значення 2 г/л), докладно описують замісну терапію препаратами крові та приділяють особливу увагу моніторингу гемостазу [7]. Рекомендації щодо ведення післяпологових кровотеч були опубліковані низкою акушерських товариств, включаючи Американський коледж акушерів та гінекологів (ACOG), Королівський коледж акушерів та гінекологів (RCOG) Сполученого Королівства, Королівський коледж акушерів та гінекологів Австралії та Нової Зеландії (RANZCOG), Товариство акушерів та гінекологів Канади (SOGC), які містять алгоритми з певними діями та конкретні рекомендації щодо ведення пацієнток із МАК [7]. Однак усі ці керівництва мають важливі відмінності в рекомендаціях щодо переливання компонентів крові. При цьому важливо зазначити, що система доставки та споживання кисню є ключовою ланкою, навколо якої формується патогенез практично будь-якого критичного стану та патологічного процесу, а ступінь адекватності кровообігу визначається в першу чергу тим, наскільки повноцінно здійснюється задоволення кисневих потреб клітинних систем організму [8]. Це положення великою мірою стосується порушень, що виникають на фоні значного зниження рівня гемоглобіну (Hb) і гематокриту (Ht) в результаті масивної крововтрати. Однак у згаданих настановах відсутні обґрунтовані вказівки на мінімально допустимий

рівень гемоглобіну, при якому забезпечується мінімально допустима доставка кисню.

Тому **метою** даної роботи була оцінка стану системного транспорту кисню залежно від показників гематокриту та гемоглобіну в умовах крововтрати та визначення мінімально допустимих рівнів гематокриту та гемоглобіну, при яких забезпечується адекватне відношення між системним транспортом кисню та кисневими потребами організму при розвитку масивної акушерської крововтрати.

Матеріал та методи

У дослідження ввійшли 113 породіль, у яких пологи ускладнилися крововтратою, яким на базах Комунального закладу Львівської обласної ради «Львівський обласний перинатальний центр» (м. Львів, Україна), КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня» (м. Київ, Україна) проводились діагностичні, лікувальні процедури та прийом пологів.

З дослідження були виключені породіллі із супутніми захворюваннями, при яких була можливість підвищення рівня лактату (сепсис, інфекційно-запальні ускладнення вагітності, захворювання печінки, діабетичний кетоацидоз, уроджені та набуті вади серця, серцева недостатність, дихальна недостатність, значущі порушення водно-електролітного обміну), а також жінки з антенатальною загибеллю плода та тривалим безводним проміжком.

Усі пацієнтки були обстежені згідно з протоколом, прийнятим у клініці для даної категорії хворих, який був схвалений комітетами з етики Комунального закладу Львівської обласної ради «Львівський обласний перинатальний центр» (м. Львів, Україна) та КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня» (м. Київ, Україна). На участь у дослідженні пацієнти давали усну та письмову згоду.

Середній вік породіль становив $32,5 \pm 6,4$ року, середня маса тіла — $76,5 \pm 12,4$ кг, середній гестаційний термін — $39,5 \pm 1,5$ тижня.

Гестоз легкого ступеня спостерігався в 40 пацієнток (35,4 %), середнього ступеня тяжкості — у 73 пацієнток (64,6 %). Загроза переривання вагітності була в 65 породіль (57,5 %), плацентарна недостатність — у 48 пацієнток (42,5 %).

Першороділь було 52 (46,0 %), жінок, які народжують удруге, — 61 (53,98 %).

Своєчасні пологи відбулися у 83 (73,5 %) жінок, у 14 породіль (12,4 %) пологи були передчасними в терміні 32 ± 2 тижні. У 16 вагітних (14,2 %) відбувся мимовільний викидень.

Домінуючими причинами розвитку МАК були: атонія матки (52,14 %), маткова інверсія (15,38 %) та емболія амніотичною рідиною (10,26 %). Рідше післяпологова крововтрата спостерігалася внаслідок розриву матки (5,98 %), відшарування плаценти (5,98 %), передлежання плаценти (5,98 %) та затримки відділення плаценти (4,27 %).

Післяпологова крововтрата становила в середньому $1830,5 \pm 622,7$ мл (від 1200 до 2500 мл). Усі кровотечі були зупинені згідно з чинним протоколом [9].

Для визначення об'єму крововтрати проводилось зважування операційного матеріалу та обчислення об'єму крововтрати за формулою М. Лібова:

$$\begin{aligned} \text{об'єм крововтрати} &= B/2 \times 30 \% \\ (\text{при крововтраті більше ніж } 1000 \text{ мл}) \text{ або} \\ \text{об'єм крововтрати} &= B/2 \times 15 \% \\ (\text{при крововтраті менше ніж } 1000 \text{ мл}), \end{aligned}$$

де B — вага серветок, 30 % — величина помилки на навколоплідні води й дезінфікуючі розчини при порівнянні її з величинами, які були отримані за модифікованою формулою Мооге:

$$V = \text{ОЦК}_n \times (Hb_{\text{вих}} - Hb_{\text{ф}}) / Hb_{\text{вих}},$$

де V — об'єм крововтрати (мл), ОЦК_n — належний ОЦК (мл), $Hb_{\text{вих}}$ — вихідний гемоглобін, $Hb_{\text{ф}}$ — фактичний гемоглобін.

Крововтрата вважалася масивною, коли швидкість кровотечі перевищувала 150 мл за хвилину, або миттєво втрачалось понад 1500–2000 мл крові, або дорівнювала 25–30 % ОЦК [9].

Усім пацієнткам проводилися інтенсивна терапія та хірургічні втручання відповідно до протоколів, прийнятих для надання невідкладної допомоги при акушерських кровотечах, що була спрямована на відновлення ОЦК, ліквідацію джерела кровотечі та порушень гомеостазу і корекцію виявлених порушень гомеостазу [9, 10].

Для клінічної оцінки стану гемодинаміки в групі обстеження був використаний моніторинг системних показників кровообігу (моніторні системи «IntellsVue MP50», Нідерланди), за допомогою яких оцінювалися ЕКГ, частота серцевих скорочень, інвазивний артеріальний тиск, рівень периферичної й центральної венозної сатурації, центральний венозний тиск, індекс периферичної перфузії.

Електрокардіографічне дослідження проводилося у 12 відведеннях усім пацієнткам у положенні лежачи на спині зі швидкістю 50 мм/с, з використанням приладу «Schiller cardiovit AT-2 plus» (виробник «Schiller», Швейцарія). Це дослідження проводилося при надходженні, перед початком активного періоду пологів і в післяпологовому періоді.

Оцінка реакції системного кровообігу на втрату об'єму циркулюючої крові в породіль проводилася за допомогою ЕхоКГ. Дослідження серця виконували на апаратах «Aplio XG SSA-770A» компанії «Toshiba» (Японія) із використанням секторальних датчиків із частотою випромінювання 2,5–5,0 МГц. Геометричні

параметри лівого шлуночка серця визначали в парастернальній позиції.

Нами були проаналізовані такі параметри, як ударний об'єм, хвилинний об'єм крові, серцевий індекс (CI), середній артеріальний тиск та пульсовий тиск.

Лабораторні дослідження біохімічних проб крові проводилися на газовому аналізаторі «Radiometer-Copenhagen» (Данія). Оцінку киснево-транспортної функції крові і їх похідних, які відображали стан кисневого обміну, проводили розрахунковими методами, визначаючи індекс доставки кисню, індекс споживання кисню та коефіцієнт екстракції O_2 .

Аналіз отриманих результатів проводився на персональному комп'ютері з використанням прикладних програм Excel 2010 та Statistica 12.0. Характеристики обстежених породіль порівнювали між двома групами з використанням критерію суми рангів Вілкоксона для числових змінних і χ^2 -тесту Пірсона для категоріальних змінних.

Результати

Під час дослідження нами було виявлено, що при Ht 20,0–22,9 % та Hb 45,1–50,4 г/л (група I) показник індексу доставки кисню (IDO_2) дорівнював $226,6 \pm 40,7$ мл/хв/м² (табл. 1). Слід зазначити, що такі показники IDO_2 не є фізіологічними для організму і відповідають стану гемічної гіпоксії, що є несприятливим фактором клінічних результатів пацієнток у післяпологовому періоді.

При збільшенні рівня гематокриту до 23,0–25,9 % та гемоглобіну до 52,3–60,2 г/л (група II) відмічалось прямо пропорційне збільшення показників IDO_2 до $272,3 \pm 51,4$ мл/хв/м², що було на $20,17 \pm 1,70$ % більше порівняно зі значеннями IDO_2 в першій групі пацієнток ($p = 0,0347$) (табл. 1). При подальшому збільшенні рівня гематокриту спостерігалось і лінійне збільшення показників IDO_2 (табл. 1).

У III групі пацієнток вищезазначений показник дорівнював $345,8 \pm 47,3$ мл/хв/м², що було на $52,6 \pm 4,2$ % більше від аналогічного показника I групи пацієнток ($p = 0,0138$) і на $27,0 \pm 2,2$ % більше порівняно із II групою пацієнток ($p = 0,0305$) (табл. 1).

У IV групі обстежених IDO_2 дорівнював $434,5 \pm 44,2$ мл/хв/м², що на $25,66 \pm 1,6$ % вище за аналогічний показник у III групі з рівнем гематокриту 26,0–28,9 % та Hb 63,4–68,9 г/л ($p = 0,0329$) (табл. 1).

Виявлені нами зміни з боку IDO_2 у групах обстежених відображені на рис. 1.

Таблиця 1. Показники газотранспортної функції крові й рівня гематокриту в обстежених пацієнток ($n = 113$)

Показник	Рівні Ht та Hb (%)			
	Група I ($n = 29$) Ht 20,0–22,9 %, Hb 45,1–50,4 г/л	Група II ($n = 30$) Ht 23,0–25,9 %, Hb 52,3–60,2 г/л	Група III ($n = 26$) Ht 26,0–28,9 %, Hb 63,4–68,9 г/л	Група IV ($n = 28$) Ht 29,0–30,0 %, Hb 70,1–79,9 г/л
IDO_2 , мл/хв/м ²	$226,6 \pm 40,7$	$272,3 \pm 51,4^1$	$345,8 \pm 47,3^{1,2}$	$434,5 \pm 44,2^{1-3}$
ICO_2 , мл/хв/м ²	$78,3 \pm 6,2$	$95,7 \pm 9,2^1$	$116,5 \pm 22,9^{1,2}$	$130,3 \pm 29,6^{1-3}$
$KTEO_2$, %	$37,4 \pm 2,5$	$36,1 \pm 1,9$	$31,8 \pm 1,7^{1,2}$	$26,1 \pm 1,5^{1-3}$

Примітки: $p < 0,05$: ¹ — порівняно з групою I; ² — порівняно з групою II; ³ — порівняно з групою III; IDO_2 — індекс системної доставки кисню; ICO_2 — індекс системного споживання кисню; $KTEO_2$ — коефіцієнт тканинної екстракції кисню.

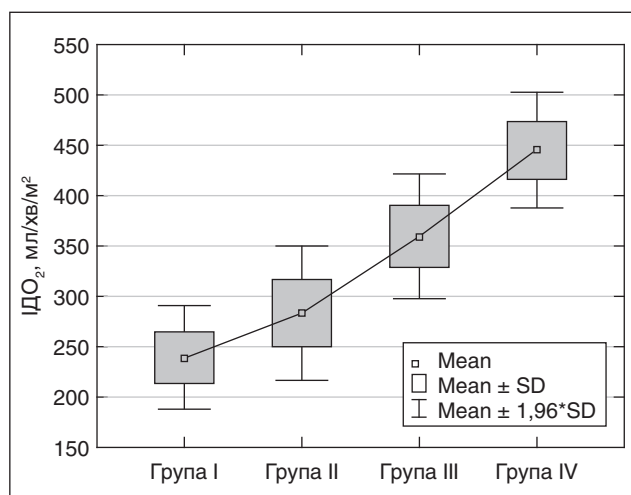


Рисунок 1. Розмах середніх значень ІДО₂ у групах обстежених залежно від рівня гемоглобіну

Примітки: група I/група II: $p = 0,000002$; $F = 1,649957$; $t\text{-value} = -5,4052$; група I/група III: $p = 0,0000013$; $F = 1,440838$; $t\text{-value} = -15,2355$; група I/група IV: $p = 0,0000011$; $F = 1,247935$; $t\text{-value} = -27,1171$.

Кореляційна залежність ІДО₂ від рівня гемоглобіну показана на рис. 2.

З рис. 2 видно, що системна доставка кисню була в прямо пропорційній лінійній залежності від рівня гемоглобіну. Слід відмітити, що при значеннях Hb 20,0–28,9 % і однакових показниках FiO₂ = 100 % у пацієнтів груп I, II та III показники ІДО₂ були у 2–3 рази гіршими щодо нормального стану газотранспортної функції організму, і тільки в пацієнтів IV групи значення ІДО₂ були наближені до фізіологічних норм. Такий стан кисневого обміну в пацієнтів у післяпологовому періоді трактувався як гемічна гіпоксія.

Лінійне збільшення відносно рівня гемоглобіну та гематокриту спостерігалось і в показниках індексу сис-

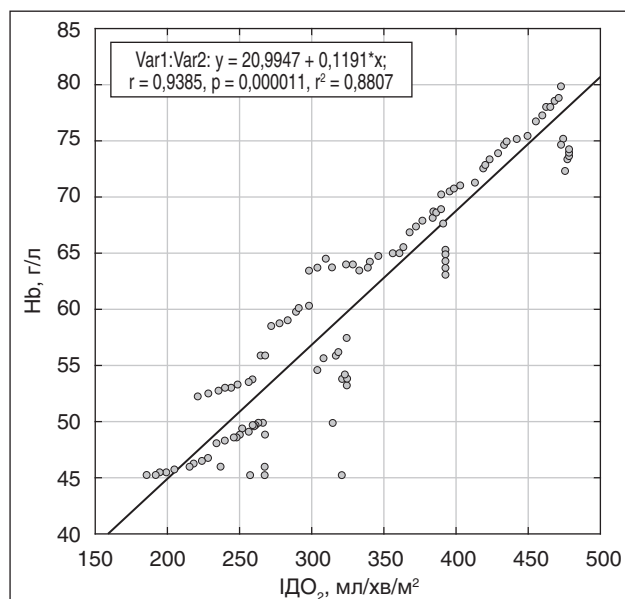


Рисунок 2. Кореляційна залежність між ІДО₂ і рівнем гемоглобіну в досліджуваних групах

темного споживання кисню (ICO₂). Досліджуючи залежність між показниками ICO₂ і рівнем Hb та Ht, ми виявили, що при Ht 20,0–22,9 % та Hb 45,1–50,4 г/л (група I) показник ICO₂ дорівнював $78,3 \pm 6,2$ мл/хв/м² (табл. 1).

У групі пацієнтів з Ht 23,0–25,9 та Hb 52,3–60,2 (група II) показник ICO₂ дорівнював $95,7 \pm 9,2$ мл/хв/м², що було на $22,2 \pm 2,0$ % більше порівняно з I групою ($p = 0,0314$). Однак значення ICO₂ у II групі було на $17,84 \pm 1,5$ % меншим порівняно з групою III, у якій вищенаведений показник становив $116,5 \pm 22,9$ мл/хв/м² ($p = 0,0415$) (табл. 1).

Як видно з даних табл. 1, при збільшенні рівня гематокриту спостерігалось і лінійне збільшення показників ICO₂.

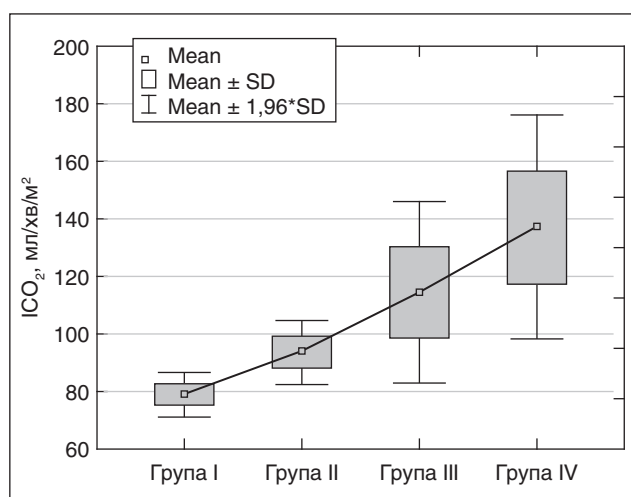


Рисунок 3. Розмах середніх значень ICO₂ у групах обстежених залежно від рівня гемоглобіну

Примітки: група I/група II: $p = 0,000001$; $F = 2,15390494$; $t\text{-value} = -10,9514$; група I/група III: $p = 0,0000012$; $F = 16,83880$; $t\text{-value} = -11,12876$; група I/група IV: $p = 0,0000014$; $F = 25,636263$; $t\text{-value} = -14,88914$.

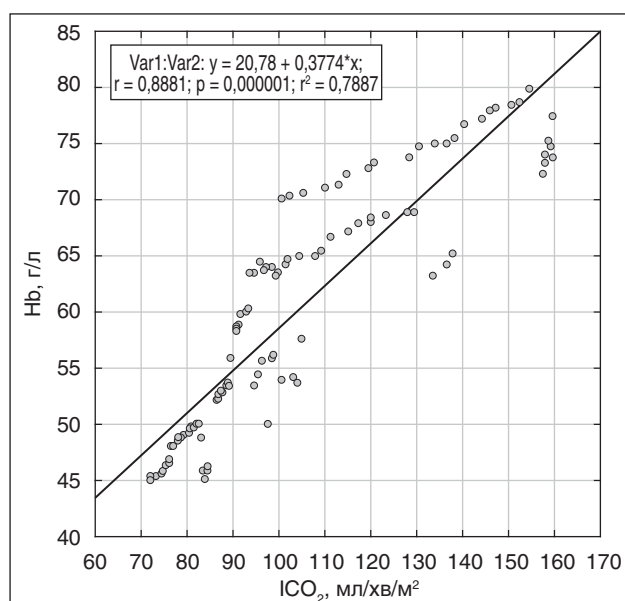


Рисунок 4. Кореляційна залежність між ICO₂ і рівнем гемоглобіну в досліджуваних групах

У IV групі обстежених ICO_2 дорівнював $130,3 \pm 29,6$ мл/хв/м², що на $11,85 \pm 1,10$ % вище від аналогічного показника у III групі ($p = 0,0439$) (табл. 1).

Виявлені нами зміни з боку ICO_2 у групах обстеження відображені на рис. 3.

Кореляційна залежність ICO_2 від рівня гемоглобіну показана на рис. 4.

За результатами проведеного кореляційного аналізу між показниками ICO_2 і рівнем гемоглобіну нами був виявлений сильний позитивний статистично вірогідний взаємозв'язок між даними показниками ($r = 0,8881$; $p = 0,000001$) (рис. 4).

Зафіксовані у дослідженні низькі рівні ICO_2 при низьких значеннях Ht та Hb можуть бути обумовлені розвитком у породіль периферійного спазму, що відображалось в збільшенні показників ІЗПО.

Слід відзначити, що при рівнях Ht 20,0–22,9 % та Hb 45,1–50,4 г/л (група I) показники ICO_2 були удвічі меншими від загальноприйнятих фізіологічних норм, а в пацієнток IV групи цей показник був у межах норми (табл. 1).

Не менш важливим критерієм в оцінці системного обміну кисню є показник тканинної екстракції кисню (КТЕО_2). Його цінність визначається тим, що він відображає відношення між фактичною доставкою кисню і його утилізацією тканинами.

При дослідженні рівнів КТЕО_2 не було відмічено статистично вірогідної різниці між пацієнтами I і II груп: при Ht 20,0–22,9 %, Hb 45,1–50,4 г/л даний по-

казник дорівнював $37,4 \pm 2,5$ %, при Ht 23,0–25,9 %, Hb 52,3–60,2 г/л КТЕО_2 фіксувався в межах $36,1 \pm 1,9$ % ($p > 0,05$) (табл. 1). При подальшому збільшенні рівня гематокриту та гемоглобіну відмічалось лінійне зменшення рівнів КТЕО_2 .

При підвищенні рівня Ht 26,0–28,9 %, Hb 63,4–68,9 г/л (група III) даний показник був у межах $31,8 \pm 1,7$ %, що було на $14,97 \pm 0,90$ % менше порівняно з пацієнтами I групи ($p = 0,0425$) і на $11,91 \pm 0,70$ % менше порівняно з пацієнтами II групи дослідження ($p = 0,0372$) (табл. 1).

У пацієнток IV групи дослідження рівень КТЕО_2 реєструвався у межах $26,1 \pm 1,5$ %. Це на $17,92 \pm 1,10$ % менше порівняно з аналогічним показником III групи, що також було статистично вірогідно ($p = 0,0354$) (табл. 1).

Розрахунок мінімально допустимої величини гемоглобіну в породіль в умовах крововтрати було проведено на мові програмування R, з використанням інтегрованого середовища розробки RStudio [11].

Для розрахунку мінімально допустимої величини Hb ми використовували лінійну регресію з розрахунком коефіцієнтів методом найменших квадратів (рис. 5).

Нормальність розподілу залишків була перевірена за методом Шапіро — Вілка.

При розрахунку залежності $z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + a_4x_4$ методом найменших квадратів були отримані такі коефіцієнти змінних: $a_0 = 25,4850$; $a_1 = 0,0001$;

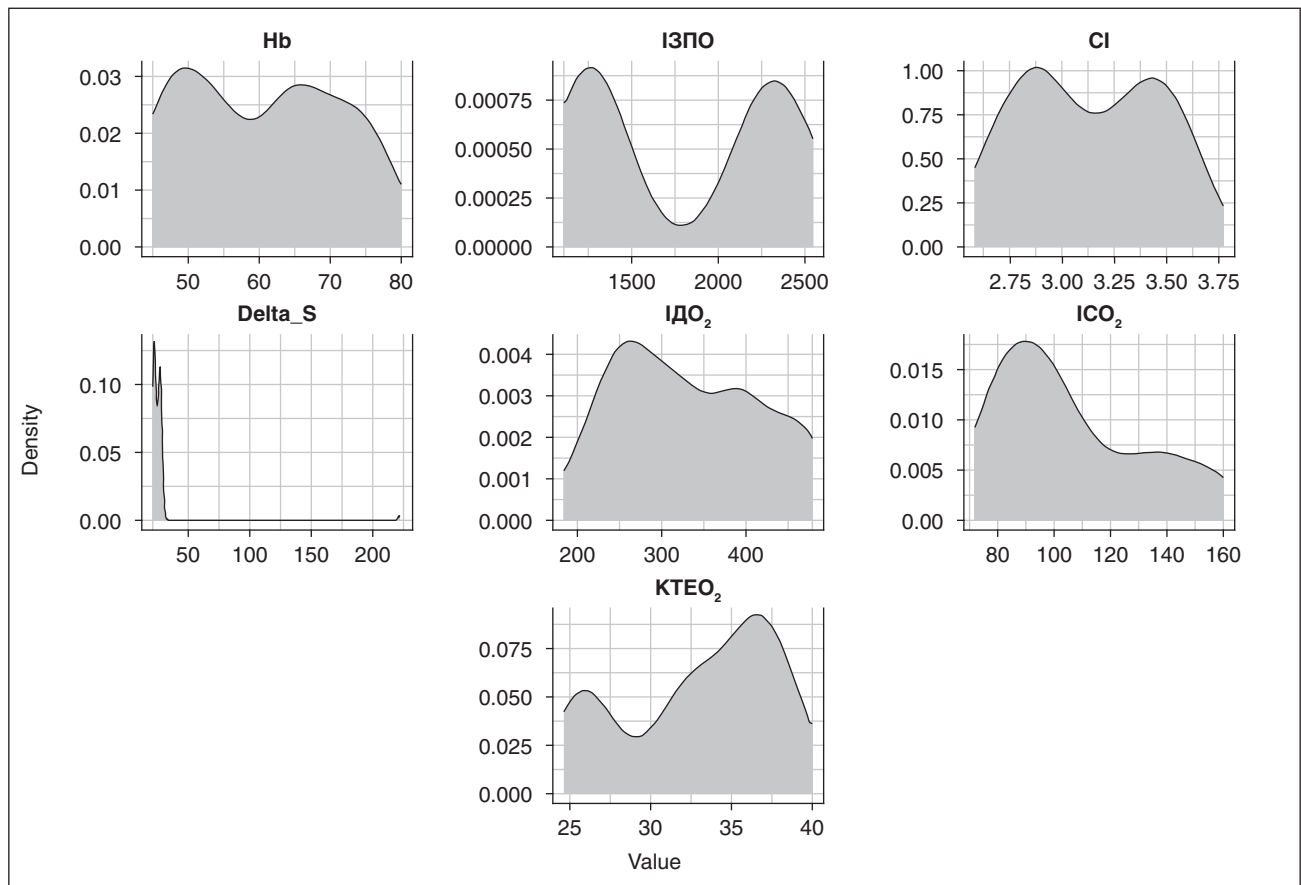


Рисунок 5. Імовірність вірогідності залежної та незалежної змінних

$a_2 = 13,0202$; $a_3 = -0,0222$; $a_4 = 0,0557$; $a_5 = -0,0327$; $a_6 = -0,6172$. А рівняння набуло такого вигляду:

$$Hb = 25,485 + 1e - 04 \times I3PO + 13,0202 \times CI - 0,0222 \times \Delta S + 0,0557 \times IDO_2 - 0,0327 \times ICO_2 - 0,6172 \times KTEO_2$$

При цьому коефіцієнт Adjusted R-squared становив 0,9567. Близькість його до одиниці показала, що дана математична модель вірогідно описує залежність між параметрами.

Надалі для обчислення мінімально допустимих величин Hb ми розв'язали рівняння лінійної регресії з урахуванням коефіцієнтів та мінімальних величин залежних змінних: CI = 3,5; I3PO = 2200; $\Delta S = 26$; $IDO_2 = 560$; $ICO_2 = 120$; $KTEO_2 = 25$.

Таким чином, рівняння зі змінними набуло такого вигляду:

$$Hb = 25,485 + 1e - 04 \times 2200 + 13,0202 \times 3,5 - 0,0222 \times 26 + 0,0557 \times 560 - 0,0327 \times 120 - 0,6172 \times 25$$

У результаті були отримані значення Hb 82,5365, які можна вважати мінімально допустимою величиною в породіль в умовах післяпологової крововтрати, при яких функціональний стан серця і кисневий обмін знаходяться на мінімальній межі фізіологічної норми.

Висновки

1. При Ht 20,0–28,9 %, Hb 45,1–68,9 г/л і однакових показниках $FiO_2 = 100$ % (групи I, II, III) відхилення показників IDO_2 було у 2–3 рази нижчим щодо нормального стану газотранспортної функції крові, тільки у пацієток з Ht 29,0–30,0 %, Hb 70,1–79,9 г/л (група IV) значення IDO_2 були наближені до фізіологічної норми.

2. При Ht 20,0–22,9 %, Hb 45,1–50,4 г/л (група I) показники ICO_2 були удвічі меншими відносно загальноприйнятих фізіологічних норм, а у пацієток з рівнем Ht 29,0–30,0 %, Hb 70,1–79,9 г/л (група IV) значення цього показника були у межах норми.

3. При рівнях Ht 20,0–25,9 %, Hb 45,1–60,2 г/л (групи I, II) показники $KTEO_2$ були у 1,5–2 рази більшими порівняно із загальноприйнятими фізіологічними нормами даного показника, а у пацієток з Ht 29,0–30,0 %, Hb 70,1–79,9 г/л (група IV) цей показник був у межах норми.

4. При розрахунку мінімально допустимої величини гемоглобіну у породіль в умовах крововтрати за допомогою лінійної регресії з розрахунком коефіцієнтів методом найменших квадратів були отримані значення Hb 82,5365 г/л, які можна вважати мінімально допустимою величиною у породіль в умовах після-

пологової крововтрати, при яких функціональний стан серця і кисневий обмін знаходяться на мінімальній межі фізіологічної норми.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність будь-яких конфліктів інтересів і власної фінансової зацікавленості, які можна тлумачити як такі, що впливають на результати та інтерпретацію рукопису.

Інформація про внесок кожного автора. Митюрєв Д.С. — збір клінічного матеріалу, підготовка результатів дослідження до аналізу, узагальнення результатів дослідження; Лоскутов О.А. — ідея дослідження, аналіз матеріалів дослідження; Жежер А.А. — визначення дизайну дослідження, формулювання висновків.

Список літератури

1. Vos T., Allen C., Arora M. et al. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: A systematic analysis for the global burden of disease study 201. *Lancet*. 2016. Vol. 388(10053). P. 1545–1602.
2. Kayem G., Dupont C., Bouvier-Colle M.H. et al. Invasive therapies for primary postpartum haemorrhage: a population-based study in France. *BJOG*. 2016. Vol. 123(4). P. 598–605.
3. Collis R., Guasch E. Managing major obstetric haemorrhage: Pharmacotherapy and transfusion. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol*. 2017. Vol. 31(1). P. 107–124.
4. Weeks A. The prevention and treatment of postpartum haemorrhage: what do we know, and where do we go to next? *BJOG*. 2015. Vol. 122(2). P. 202–210.
5. Lier H., von Heymann C., Korte W. et al. Peripartum Haemorrhage: Haemostatic Aspects of the New German PPH Guideline. *Transfus Med Hemother*. 2018. Vol. 45(2). P. 127–135.
6. Rani P.R., Begum J. Recent Advances in the Management of Major Postpartum Haemorrhage — A Review. *J. Clin. Diagn. Res*. 2017. Vol. 11(2). QE01–QE05.
7. Shaylor R., Weiniger C.F., Austin N. et al. National and International Guidelines for Patient Blood Management in Obstetrics: A Qualitative Review. *Anesth. Analg*. 2017. Vol. 124(1). P. 216–232.
8. Рябов Г.А. Типоксия критических состояний. М.: Медицина, 1988. 288 с.
9. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24 березня 2014 № 205 «Акушерські кровотечі».
10. Chambers D., Huang C., Matthews G. Basic Physiology for Anaesthetists. Cambridge University Press. Cambridge University Press, 2019. 321 p.
11. <https://www.r-project.org/>; <https://www.rstudio.com/>

Отримано/Received 07.12.2021

Рецензовано/Revised 13.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 14.12.2021 ■

Information about authors

Mityurev D., anesthesiologist, KZ Lviv Regional Council "Lviv Regional Perinatal Center", Lviv, Ukraine; e-mail: vip.mityurev@gmail.com; tel.: +38(032)2591959

O. Loskutov, MD, PhD, Professor, Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: doclosk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7646-9193>

A. Zezer, PhD, Associate Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: zhezh@mail.ru

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. Mityurev D.S. — a collection of clinical material, preparation of the study results for the analysis, generalization of the study results; Loskutov O.A. — conception of the study; analysis of the study material; Zezer A.A. — design of the study, draw conclusions.

D.S. Mityuryev^{1,2}, O.A. Loskutov¹, A.A. Zezer^{1,3}

¹ Shupyk National Healthcare University, Kyiv, Ukraine

² Municipal Institution of Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Perinatal Center", Lviv, Ukraine

³ ME KRC "Kyiv Regional Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine

The state of systemic oxygen transport depending on the hematocrit and hemoglobin values in an intrapartum hemorrhage

Abstract. Background. Massive obstetric hemorrhage (MOH) is the most common cause of maternal mortality worldwide. There are currently a lot of national guidelines for MOH management, but the guidelines provided do not grant reasonable guidance on the minimum acceptable hemoglobin (Hb) level, which ensures the minimum acceptable oxygen delivery (IDO₂). The work was aimed to assess the state of systemic oxygen transport depending on hematocrit and Hb in terms of blood loss, and to determine the minimum acceptable level of Hb, which provides an adequate relationship between systemic oxygen transport and oxygen needs in the development of MOH. **Materials and methods.** The study included 113 mothers in whom childbirth was complicated by blood loss. The mean age of parturient women was 32.5 ± 6.4 years, mean weight — 76.5 ± 12.4 , mean gestational age — 39.5 ± 1.5 weeks. The dominant causes of MOH were uterine atony (52.14 %), uterine inversion (15.38 %), and amniotic fluid embolism (10.26 %). Less frequently, blood loss was observed due to uterine rupture (5.98 %), placental abruption (5.98 %), placenta previa (5.98 %), and delayed placental abruption (4.27 %). Postpartum blood loss averaged 1830.5 ± 622.7 ml (1200 to 2500 ml). The bleeding in all cases was stopped according to current protocols. **Results.** With

Ht values ranging from 20.0 to 28.9 %, and Hb 45.1–68.9 g/l and the same FiO₂ accounted for 100 %, the deviation of IDO₂ was 2–3 times lower than the normal state of the gas transport blood function and only in patients with Ht 29.0–30.0 % and Hb 70.1–79.9 g/l, IDO₂ values were close to the physiological norm. At Ht levels of 20.0–22.9 %, and Hb 45.1–50.4 g/l, the systemic oxygen consumption index was twice less than the generally accepted physiological norms, and in patients with the level of Ht 29.0–30.0 %, and Hb 70.1–79.9 g/l, the values of this indicator were within normal limits. At Ht levels ranged from 20.0 to 25.9 %, and Hb 45.1–60.2 g/l, tissue oxygen extraction rates were 1.5–2 times higher than generally accepted physiological norms, and in patients with Ht 29.0–30.0 %, and Hb 70.1–79.9 g/l, its values were within normal limits. When calculating the minimum acceptable value of Hb in parturient women in the conditions of blood loss by linear regression with the calculation of coefficients by the method of the least squares, the obtained Hb values of 82.5365 g/l were considered minimally acceptable when functional heart state and oxygen exchange are at the minimum threshold of the physiological norm.

Keywords: massive obstetric hemorrhage; systemic oxygen transport; hemoglobin minimal value

Савчук Т.В.^{1,2}, Дзюба Д.О.^{1,2}, Ключко І.В.¹, Лоскутов О.А.²¹ КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ, Україна² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Аналіз особливостей анестезіологічного забезпечення при операціях пластики передньої хрестоподібної зв'язки колінного суглоба на основі практики регіональної клінічної лікарні

Резюме. Протягом останніх 25 років спостерігається різке зростання кількості розривів зв'язок коліна, особливо розривів передньої хрестоподібної зв'язки. Артроскопічна реконструкція є золотим стандартом для такого роду травм, що зменшує частоту посттравматичного остеоартрозу та відновлює стабільність суглобів. Цей вид оперативних втручань характеризується вираженим больовим синдромом, що затримує ранню реабілітацію пацієнтів. Таким чином, ретельне планування протоколу постпроцедурного лікування болю при артроскопічній реконструкції є однією з головних прерогатив швидкого одужання та зниження захворюваності. У даній статті проведений аналіз анестезіологічного забезпечення 356 пацієнтів Київської обласної клінічної лікарні, яким проводилося оперативне втручання — артроскопічна пластика передньої хрестоподібної зв'язки колінного суглоба із застосуванням регіонарної анестезії, та здійснене порівняння ефективності методик регіонарної анестезії зі світовим досвідом на основі даних літературних джерел, а також показано, що на сьогодні не існує золотого стандарту протоколу знеболювання та консенсусу щодо оптимального лікування післяопераційного болю.

Ключові слова: артроскопічна реконструкція; передня хрестоподібна зв'язка; спінальна анестезія; регіонарна анестезія; бупівакаїн

Вступ

Передня хрестоподібна зв'язка (ПХЗ) є однією з чотирьох основних зв'язок у коліні, які з'єднують стегнову кістку з гомілкою. ПХЗ знаходиться в порожнині коліна, де разом із задньою хрестоподібною зв'язкою утворює Х-подібну структуру, та є стабілізатором колінного суглоба, контролюючи рухи коліна вперед та назад.

Травми колінного суглоба становлять приблизно третину всіх травм. Протягом останніх 25 років спостерігається різке зростання кількості розривів зв'язок коліна, особливо передньої хрестоподібної зв'язки [1, 3].

Пошкодження ПХЗ є одними з найчастіших у спорті (близько 2,6 % від загальної кількості травм) та випереджають за частотою травми менісків (близько 30 на

100 000 населення на рік). Пік спортивного травматизму відмічається в осіб віком 30 років, а 90 % пацієнтів знаходяться у віковій групі 20–40 років. У 70 % випадків розрив ПХЗ супроводжується одночасним розривом одного або обох менісків. Жінки більш схильні до травм ПХЗ, ніж чоловіки [7, 8].

Ушкодження зв'язок суглобів — одна з найбільш частих причин звернення пацієнтів із травмами до спеціалістів (зокрема, сімейних лікарів і травматологів), що становить 30–50 % від усіх травм опорно-рухового апарату й посідає друге місце після забоїв. Щодня у світі в середньому один із 10 тис. осіб отримує розтягнення зв'язок суглобів, що лише в США є причиною 2 млн звернень до лікарів на рік [5, 6, 14].

В Україні, як і в усьому світі, відзначають збільшення щороку кількості пацієнтів із травмами великих суглобів, найбільш поширеними в сучасному суспільстві, що посідають третє місце в структурі хвороб із тимчасовою та стійкою втратою працездатності (після хвороб системи кровообігу та новоутворень) [32].

Артроскопічна реконструкція ПХЗ (ACLR) є золотим стандартом для подібних травм, що зменшує частоту посттравматичного остеоартрозу та відновлює стабільність суглобів [13]. Вільні нервові закінчення, що знаходяться в суглобі, здатні відчувати больові подразники і спричиняти дуже сильний біль, затримуючи реабілітацію та раннє повернення до роботи. Біль є основною причиною такої відстроченої реабілітації, що призводить до затримки відновлення сил, тривалої скутості коліна та болю в передньому коліні [19, 34].

Отже, ретельне планування протоколу постпроцедурного лікування болю при ACLR є однією з головних прерогатив швидкого одужання та зниження захворюваності, тим самим не лише зменшуючи загальні лікарняні ресурси та покращуючи задоволеність пацієнтів, а й забезпечуючи раннє повернення до рутинної діяльності [4, 6].

Мета: провести аналіз періопераційного знеболювання оперативних втручань на колінному суглобі на рівні обласної клінічної лікарні на основі порівняння зі світовим досвідом.

Матеріали та методи

Проаналізовано 356 медичних карт пацієнтів Київської обласної лікарні, яким була проведена артроскопічна пластика ПХЗ із застосуванням регіонарної анестезії (спінальна анестезія, спінальна анестезія + периферична блокада нерва, периферична блокада нерва як компонент мультимодальної аналгезії) у період із січня по грудень 2021 року. Це пацієнти обох статей, віком 18–60 років, із фізичним станом I або II за ASA, зростом від 150 до 190 см, із вагою від 50 до 110 кг та індексом маси тіла від 18,5 до 40 кг/м². У дослідженні застосовувалася візуальна аналогова шкала (ВАШ) болю, моніторувалися показники гемодинаміки та пульсу, клінічні параметри анестезії (початок, тривалість блоку тощо), оцінювався післяопераційний період: рівень болю, початок активних рухів, кількість ліжко-днів, а також наявність ускладнень та побічних ефектів анестезії.

На основі аналізу літературних джерел, монографій, наукових статей Google scholar, Scopus, Web of Science та власного досвіду в КНП «Київська обласна клінічна лікарня» (КНП КОКЛ) проведена оцінка ефективності спінальної, регіонарної анестезій та периферичних нервових блокувань у пері- та післяопераційному періодах щодо інтенсивності болю в ранньому післяопераційному періоді, можливості ранньої активізації пацієнта та зменшення терміну перебування пацієнта в лікарні.

Обговорення

В Україні останнім часом відмічається чітка тенденція збільшення числа амбулаторних операцій із метою зменшення вартості лікування та зменшення тривалості перебування пацієнта в стаціонарі. До числа таких операцій слід віднести артроскопію колінного суглоба [13].

Хоча тривалість перебування в стаціонарі в ортопедичній хірургії загалом поступово скорочується, недостатнє лікування післяопераційного болю може бути фактором продовження госпіталізації. Погано контрольований біль також може затримати ранню реабілітацію та функціональне відновлення, призвести до несприятливих наслідків. Тому контроль болю в ранній період після реконструкції ПХЗ важливий для ефективної реабілітації та швидшого одужання [19].

У практичному опитуванні, проведеному серед хірургів-ортопедів влітку 2015 р. під егідою Французького товариства артроскопії (SFA), менше 20 % респондентів повідомили, що виконують деякі свої процедури відновлення зв'язок як амбулаторні процедури, а основною перешкодою для амбулаторного відновлення зв'язок стала занепокоєність пацієнтів післяопераційним болем. Також викликали занепокоєння організаційні труднощі, ризик кровотечі та обсяг хірургічної процедури [13].

У Київській обласній лікарні артроскопічна пластика ПХЗ колінного суглоба проводиться в умовах стаціонару ортопедо-травматологічного центра, за 2021 р. було проведено 356 таких оперативних втручань.

З урахуванням того, що артроскопія є малоінвазивною операцією, перед анестезіологом постає непроста проблема вибору не лише ефективного, але й безпечного виду анестезії з можливістю швидкої виписки пацієнта додому [2].

Регіонарна анестезія сьогодні вважається найбільш оптимальним видом знеболювання при проведенні операцій на опорно-руховому апараті [10].

У Київській обласній лікарні у 82 % пацієнтів (292) при проведенні артроскопічної пластики ПХЗ колінного суглоба застосовується спінальна анестезія, у 16 % пацієнтів (57) — комбінована анестезія (спінальна анестезія + периферична регіонарна анестезія), у 2 % (7) — загальна анестезія (при протипоказаннях до проведення спінальної та/або регіонарної анестезії).

Здатність спінальної анестезії створювати необхідний рівень сенсорного та моторного блоків разом з її дешевизною та простотою виконання робить її альтернативою іншим методам [2].

При проведенні артроскопічних операцій специфічним завданням для анестезіолога є досягнення сенсорного блоку до рівня T₁₂ (що дозволить накласти турнікет на стегно), моторного блоку не нижче 2-го ступеня за Bromage (що дозволяє уникнути найменших рухів у коліні), бажаним також є збереження ясної свідомості для можливості спостереження за ходом операції на екрані монітора [3].

Однак, незважаючи на удосконалення техніки виконання, поліпшення інструментального та медикаментозного забезпечення, спінальна анестезія здатна викликати тяжкі гемодинамічні ускладнення [16].

Так, серед пацієнтів КНП КОКЛ під час проведення спінальної анестезії в 5 % пацієнтів (14) відмічались гіпотензія та брадикардія, 2,5 % хворих (6) мали ускладнення у вигляді високого спінального блоку, 0,7 % пацієнтів (2) — післяпункційний головний біль.

Крім того, у ранньому післяопераційному періоді 268 пацієнтів (92 %), яким була проведена спінальна

анестезія, відмічали біль на рівні $73,0 \pm 7,4$ мм за ВАШ, що відповідає рівню інтенсивного та дуже інтенсивного болю, у 8 % пацієнтів рівень болю за ВАШ становив $48,0 \pm 6,3$, що свідчить про незначний біль.

У літературних джерелах є дані щодо того, що використання гіпербаричного розчину бупівакаїну при оперативних втручаннях на колінному суглобі може вважатися оптимальним, якщо стан хворого дозволяє його позиціонувати на операційному столі, на стороні хворої кінцівки під час виконання анестезії [19]. Але залишається неповністю з'ясованим вибір оптимальної малої дози гіпербаричного бупівакаїну, швидкості її введення зі збереженням достатньої ефективності блоку та з мінімізацією побічних ефектів [18].

Спинальна анестезія в КНП КОКЛ проводиться на рівні L_3-L_4 або L_4-L_5 за допомогою спінальної голки Pencan 25G із бупівакаїном ізобаричним 0,5% 12 мг, побічної дії бупівакаїну виявлено не було.

R. Ramlogan стверджує, що перевага периферичних нервових блоків перед спінальною анестезією полягає в тому, що виключається ймовірність розвитку можливих ускладнень, властивих спінальній анестезії (енцефаліт, менінгіт, епідуральна гематома, пряме пошкодження спинного мозку і структур кінського хвоста, а також брадикардія і артеріальний колапс). У випадках, коли мають місце грубі деформації і анатомічні зміни хребта, які не дозволяють виконати спінальну пункцію, периферичний нервовий блок є методом вибору для проведення анестезіологічного забезпечення при операціях на колінному суглобі і суміжних із ним сегментах кінцівки [19].

У Київській обласній лікарні протягом 2020–2021 рр. частка регіонарних та поєднаних анестезій (спинальна анестезія + периферична блокада) зросла з 4 до 16 %. Ми не спостерігали зростання частоти випадків нудоти та блювання чи інших серйозних побічних явищ регіонарної анестезії. Рівень болю за ВАШ у ранньому післяопераційному періоді в пацієнтів із поєднаною анестезією становив $58,0 \pm 6,8$ мм, що відповідає рівню незначного болю і є нижчим порівняно з пацієнтами, яким була виконана спінальна анестезія, — $73,0 \pm 7,4$ мм відповідно.

Відомо, що в іннервації колінного суглоба беруть участь сідничний, затульний, стегновий і зовнішній шкірний нерв стегна. Однак практичне значення блокади цих нервових стовбурів при проведенні анестезії ділянки колінного суглоба нерівноцінне [20, 32].

Найбільше значення при виконанні периферичного нервового блоку має блокада стегового нерва та аддукторного каналу [5].

Блок стегового нерва (FNB) — це часто використовуваний нервовий блок у пацієнтів, яким проводиться операція на коліні [2].

Стегновий блок вважається золотим стандартом післяопераційного знеболювання коліна. Проте було показано, що безперервні блоки стегового нерва зменшують силу чотириголового м'яза більше ніж на 80 %. Оскільки це змішаний, чутливий і руховий нерв, FNB пов'язаний із більшим ризиком падіння в післяопераційний період та більш тривалим функціональним відновленням [11].

У КНП КОКЛ за 2021 рік були проведені 56 блокувань стегового нерва. Наші результати показують, що FNB забезпечує кращу інтра- та післяопераційну аналгезію у вигляді зменшення болю в післяопераційний період, споживання опіоїдів та ранньої виписки з лікарні, однак слабкість чотириголового м'яза погіршувала ранню реабілітацію у 18 % випадків (10 пацієнтів).

Блокада стегового нерва забезпечує ефективну післяопераційну аналгезію в підлітків, які перенесли артроскопічну операцію на коліні, про що свідчить її опіоїдний ефект та зменшення показників післяопераційного болю [25, 35].

Блокада периферичних нервів (PNB) може бути корисним компонентом підходу до мультимодального знеболювання при лікуванні болю після артроскопії коліна. Однак вплив PNB на швидке одужання в пацієнтів, особливо підлітків, яким було зроблено артроскопію коліна для реконструкції передньої хрестоподібної зв'язки та/або операції на меніску (репарація чи резекція), недостатньо добре описаний [23, 24].

Ризики PNB, які включають прокол судин та кровотечу, пошкодження нервів та системну токсичність місцевих анестетиків, зустрічаються рідко, а одноразове введення місцевого анестетика при PNB не було пов'язане з інфекцією [4].

При артроскопічному відновленні ПХЗ деякі пацієнти з PNB, призначеною лише для стегової кістки, скаржилися на післяопераційний біль у задній частині колінного суглоба. Було показано, що поєднаний PNB стегового та сідничного нервів покращує післяопераційну аналгезію порівняно з одним лише PNB стегової кістки [25].

Наш досвід застосування поєднаних блоків стегового та сідничного нервів 0,25% бупівакаїном при операціях на колінному суглобі у 26 пацієнтів протягом 2021 року в КНП КОКЛ свідчить про більш ефективне пері- та післяопераційне знеболювання порівняно з блокуванням одного стегового нерва. Так, показники ВАШ у пацієнтів при операціях ACLR у ранньому післяопераційному періоді при поєднаному блоці становили $36,0 \pm 7,2$ мм, а при ізольованому блоці стегового нерва — $45,0 \pm 5,8$ мм відповідно, що свідчить про кращий аналгезуючий ефект поєднаних блокувань, але для підтвердження вірогідності отриманих результатів потрібні додаткові дослідження.

Варто відзначити, що попередній огляд Mall та Wright підтвердив обмежену роль FNB у ACLR. Ці непрямі докази посилюють занепокоєння щодо використання FNB, враховуючи останні дані, які свідчать про те, що це може бути пов'язано з постійним дефіцитом сили через 6 місяців після ACLR [15].

Однак остаточні докази щодо ролі FNB при ACLR повинні базуватися на прямих порівняннях із плацебо. Загалом очевидна обмежена роль нервових блоків у знеболюванні при ACLR може бути пояснена недостатньою ефективністю в лікуванні болю, що походить від місць трансплантації, відсутністю додаткової користі при проведенні мультимодальної аналгезії або поєднанням цих двох гіпотез.

Отже, регіонарна нервова блокада є ефективною та безпечною аналгетичною стратегією для артроскопічних процедур ACL та меніска без короточасних ускладнень або реадмісій, пов'язаних із болем у наших пацієнтів [12].

Arman Parvizi стверджує, що збільшення концентрації місцевого анестетика при блокаді периферичних нервів для дорослих, які перенесли ортопедичну операцію, виявилось корисним, що збільшує успішність блокування та забезпечує більш тривалий період знеболювання [8, 11].

Для проведення блоку стегового нерва пацієнтам КНП КОКЛ, яким проводилась артроскопічна пластика ПХЗ у 86 % випадків (306 пацієнтів), ми використовували 0,25% розчин бупівакаїну в дозі, що не перевищує 2 мг/кг. Протягом 2020–2021 рр. на 12 % зросла частота використання 0,75% розчину ропівакаїну в дозах 200–300 мг.

Ропівакаїн *in vitro* показав менший негативний ізотропний ефект, ніж бупівакаїн. Дослідження на тваринах *in vivo* з визначення впливу даних препаратів на серцеву діяльність показало, що ропівакаїн має більш низьку токсичність, ніж бупівакаїн.

Після застосування ропівакаїну в здорових добровольців, які отримували внутрішньовенні інфузії, виявлений значно більш низький потенціал токсичності з боку центральної нервової і серцево-судинної систем, ніж після застосування бупівакаїну [26].

Враховуючи меншу кардіотоксичність, нейротоксичність та більш тривалий блок, 0,75% ропівакаїн забезпечує кращу аналгезію порівняно з бупівакаїном 0,25%, що призводить до пришвидшення виписки з лікарні та зменшення потреб в опіоїдах після артроскопічної операції.

Giorgio Veneziано вважає, що периферичні нервові блоки забезпечують максимальне полегшення болю, але обмежувачим фактором стає супутній руховий параліч. Щоб досягти цілей та мати адекватно знеболеного пацієнта із задовільною руховою активністю, нам потрібен місцевий анестезуючий препарат, який вибірково діє на чутливі волокна. Однак у нашій країні немає такого препарату, а отже, дослідження місцевих анестетиків тривають [11].

Необхідність застосування великих об'ємів анестезуючих розчинів і великих доз препарату створює передумови для можливого розвитку ускладнень, пов'язаних з резорбцією препарату, а також із великою небезпекою потрапляння або випадкового введення препарату в просвіт кровоносною судиною [16].

При блокаді периферичних нервів у дорослих, які перенесли ортопедичну операцію, виявилось корисним збільшення концентрації ропівакаїну до 0,5%, що підвищує успішність блокування та забезпечує більш тривалий період знеболювання [9].

За даними Vijayalakshmi Sivapuru, 0,5% ропівакаїн для FNB забезпечує кращу післяопераційну аналгезію у вигляді зменшення післяопераційного споживання опіоїдів та ранньої виписки з лікарні порівняно з ропівакаїном 0,2% та бупівакаїном 0,25% у педіатричній популяції. Необхідні великі проспективні дослідження

для оцінки загальної безпеки різних концентрацій периневрального ропівакаїну [6].

Ретроспективний аналіз продемонстрував підвищену ефективність місцевого анестетика з більш високою концентрацією у FNB порівняно з місцевим анестетиком із меншою концентрацією в педіатричній популяції, якій проводять артроскопічну операцію на коліні. Зокрема, 0,5% ропівакаїн значно зменшив післяопераційне споживання опіоїдів порівняно з 0,2% ропівакаїном та 0,25% бупівакаїном після артроскопії коліна. Крім того, пацієнти в групі 0,5% ропівакаїну порівняно з групою, де застосовувався 0,25% бупівакаїн, раніше виписувалися з лікарні і мали більш ефективну ранню реабілітацію. Не було відмінностей у першій післяопераційній оцінці болю або частоті нудоти та блювання, а також не спостерігалися серйозні побічні явища [11].

За останнє десятиліття блокада аддукторного каналу (АСВ) стала ефективним регіональним методом знеболювання та компонентом мультимодальної аналгезії при великих операціях на коліні [15]. Аддукторний канал — це між'язовий простір, що лежить посередині стегна, між довгим привідним, сарторіальним та широким медіальним м'язами. Він містить лише дві гілки стегового нерва, підшкірний нерв, який є виключно шкірним нервом, і нерв до *wideus medialis* [7].

У дослідженні Jaeger et al. було зроблено висновок, що FNB зменшує силу м'язів на 49 %, тоді як АСВ зменшує її лише на 8 %, що не вважалося функціонально важливим [7].

Моторнозберігаючі властивості АСВ роблять цей блок особливо привабливим для амбулаторної хірургії коліна, проте докази, що підтверджують її використання в амбулаторній артроскопічній хірургії коліна, суперечливі [21].

АСВ зберігає моторику чотириголового м'яза, забезпечуючи аналгезію, порівнянну з FNB, у пацієнтів, які проходять ACLR. Блок аддукторного каналу є блокуючим двигуном, а з появою ультрасонографії легка візуалізація аддукторного каналу збільшила його успішність [23].

Після невеликої амбулаторної артроскопічної операції на коліні АСВ надає помірні знеболюючі переваги, включаючи поліпшення болю в спокої та зменшення споживання опіоїдів до 24 годин відповідно. Аналгетичні переваги АСВ не відрізняються від плацебо або FNB після амбулаторного ACLR, що свідчить про обмежену роль обох блоків у цій процедурі. Невелика кількість випробувань диктує обережне тлумачення цих висновків. Потрібні майбутні дослідження, щоб визначити роль АСВ у застосуванні місцевих анестетиків при знеболюванні під час операцій на колінному суглобі [25].

Chisholm et al. провели дослідження, в якому порівнювали обидва блоки щодо адекватного контролю болю після ACLR. Вони заявили, що не існує суттєвої різниці між двома групами в оцінці болю та споживанні опіоїдів протягом 24 годин після операції. Однак вони не оцінили слабкість чотириголового м'яза [17].

Дослідження Фараджа та ін. показали, що АСВ зберігає силу чотириголового м'яза та забезпечує більш ефективну післяопераційну аналгезію [17, 22].

В КНП КОКЛ за 2021 рік були проведені 8 блокад аддукторного каналу. Наші результати показують, що не було суттєвої різниці в оцінці болю та споживанні опіоїдів протягом 24 годин після операції між FNB та ACB, однак слабкість чотириголового м'яза при FNB була більш вираженою, що ускладнювало ранню реабілітацію пацієнтів. Дослідження ефективності цих блоків в нашій лікарні тривають.

В інших дослідженнях повідомлялося про подібні результати неадекватної знеболювальної терапії після виписки в педіатричних пацієнтів, які проходять амбулаторну ортопедичну операцію [18, 19], хоча роль регіонарної анестезії набирає популярності як частина стратегії мультимодальної анестезії, що допомагає пом'якшити післяопераційний біль. Регіонарна нервова блокада також може сприяти проведенню додаткових процедур у центрах амбулаторної хірургії, що надає численні переваги, включаючи передбачувану економію коштів у межах від 17 до 43 % залежно від процедури [20].

Спостережувана різниця в анагетичній ефективності ACB між простою артроскопією та процедурами ACLR може відображати різноманітну іннервацію анатомічних ділянок, які включають стегновий нерв та його інфрапателлярні та підшкірні гілки, затискний нерв, а також великогомілкову та поширені перонеальні гілки сідничного нерва. Тому хірургічні змінні, а саме розташування хірургічних портів та джерело використовуваних трансплантатів, практично диктують вибір та роль нервових блоків, які будуть використовуватися в режимі мультимодальних анальгетиків. Нemoжливість врахування цих змінних у плані знеболювання може призвести до значної інтенсивності післяопераційного болю [21].

Для простої артроскопії передньобічні (камера), передньомедіальні (прилади) та надмедіальні порти (канал рідини) іннервуються відповідно до спільних перонеальних, інфрапателлярних та підшкірних нервів [20]. Тому суто з анатомічної точки зору ACB потенційно може забезпечити деякі знеболюючі переваги для цієї процедури. Однак величина цих переваг не є клінічно важливою, і вона не виправдовує введення ACB як втручання. Призначення ACB пацієнтам, які перенесли незначну артроскопічну операцію на коліні, супроводжується поліпшенням стану [14].

Отже, вибір між ACB та FNB буде залежати від розсуду анестезіолога та від того, чи операція буде проводитися в амбулаторних умовах чи в стаціонарі. Крім того, блокування ACB піддається лише обмеженому застосуванню ультразвукової діагностики, тим самим обмежуючи її доступність для всіх [22, 24].

Блок внутрішнього підшкірного нерва під контролем ультразвуку — це нова методика, що набуває все більшої актуальності та важливої ролі порівняно з іншими альтернативними методами [14]. Її переваги — низький рівень ускладнень, менший рівень ускладнень через біль, таких як післяопераційна скутість та артрофіброз. Це проста техніка відтворення, що не перешкоджає і не затримує час, проведений в операційній, оскільки це можна зробити в кімнаті для відновлення.

Дані є переконливими, і пацієнти, які перенесли операцію на протилежному коліні, не отримавши блокади, кажуть нам, що вони мали дуже задовільний досвід цієї процедури. Блок забезпечує високий ступінь задоволення та ефективну реабілітацію з меншим болем [36].

Мультимодальна аналгезія зазвичай використовується і широко прийнята для лікування післяопераційного болю. Доопераційні та післяопераційні дані були зібрані для оцінки болю за ВАШ, часу до етапів фізіотерапії, тривалості перебування в стаціонарі, задоволеності пацієнтів, споживання наркотиків та побічних ефектів, пов'язаних із прийомом ліків. Мультимодальна група мала нижчі бали за VAS, менше побічних ефектів, нижче споживання наркотиків, вищі показники задоволеності та більш ранній час до етапів фізіотерапії. Мультимодальний протокол лікування післяопераційного болю зменшує споживання наркотиків, покращує оцінку болю, підвищує задоволеність та покращує раннє одужання [23, 28, 30].

Одним із підходів мультимодальної аналгезії є внутрішньосуглобова анестезія, яка може контролювати біль та допомагає уникнути ускладнень [5, 27].

Для полегшення болю M.J. Kuang рекомендував внутрішньосуглобове знеболювання. Останні дослідження показують, що, окрім реабілітації, внутрішньосуглобові ін'єкції також допомагають зменшити вживання опіоїдів [5]. За даними спеціальної групи з гострого болю Американського товариства анестезіологів (ASA), мультимодальний анагетичний підхід ефективний для контролю болю та зменшує побічні ефекти кожного знеболюючого засобу [6, 7].

Існують повідомлення, що бупівакаїн або лідокаїн можуть викликати хондроліз у суглобах із пошкодженнями хрящами [8, 9], тоді як вплив морфію або фентанілу не виявив посилення хондротоксичних ефектів [10, 11].

Також існують дослідження, які вказують на те, що периферичне запалення можна ефективно контролювати за допомогою опіоїдних пептидів, які можуть викликати значні знеболюючі та протизапальні ефекти без центральних опіоїдопосередкованих побічних ефектів (наприклад, пригнічення дихання, свербіж, заспокоєння тощо) [11, 28]. Це велика користь для пацієнтів.

Результати цього дослідження демонструють, що внутрішньосуглобова анестезія з морфіном може зменшити біль у кожен період збору даних після спінальної анестезії, особливо через 12 годин після операції. Це критичний фактор післяопераційної реабілітації при реконструкції ПХЗ. Більше того, час до першого запити на знеболювання був довшим, а загальне споживання морфію було нижчим, ніж у контрольній групі (без істотної різниці між 2 групами, $P\ 1/4 = 0,562$). Зважаючи на відносно високу дозу морфію, внутрішньосуглобові ін'єкції, очевидно, безпечні. У результаті ускладнень не виявлено. Пацієнти відчували менший біль під час мобілізації, особливо протягом перших 12 годин після операції, і всі досягнуті очікувані діапазони рухів. Деякі з контрольних пацієнтів не досягли діапазону рухів, як очікувалося [18].

Ми дійшли відповідних висновків, порівнюючи наше дослідження з іншими. Уагі та співавт. показали, що додавання морфіну до бупівакаїну після артроскопічної операції на коліні може зменшити системне споживання наркотичних засобів та продовжити тривалість знеболювання без будь-яких ускладнень [18].

Зараз немає консенсусу щодо оптимального лікування післяопераційного болю з широким спектром мультимодальних елементів знеболювання, включаючи периферичні нервові блоки та місцеву інстиляційну аналгезію [14, 29]. Отже, питання щодо того, чи всі пацієнти повинні отримувати периферичні нервові блоки та/або місцеву інстиляційну аналгезію для покращення післяопераційного болю після пластики ПХЗ, залишається без відповіді [14, 23].

Отже, підбиваючи підсумки проведеного аналізу, можна сказати, що при виконанні операцій на колінному суглобі в арсеналі анестезіолога є ціла низка різних методик, що забезпечують досягнення повноцінної й адекватної анестезії. Вибір самої методики проведення анестезіологічного посібника є прерогативою анестезіолога відповідно до виду оперативного втручання, віку, стану пацієнта, його анамнестичних і конституціональних особливостей. При цьому сама методика анестезії повинна бути проста в технічному виконанні, безпечна для пацієнта, забезпечувати досягнення повноцінного знеболювання при проведенні оперативного втручання і виключати, якщо можливо, розвиток ускладнень у післяопераційному періоді.

Висновки

1. Огляд літератури з аналгезії, анестезії та амбулаторної реконструкції ПХЗ показав, що на сьогодні не існує золотого стандарту протоколу знеболювання. Майбутні дослідження також можна розширити, включивши різні концентрації місцевих анестетиків та ад'ювантів та обсяги периферичних нервових блоків.

2. Поки що немає консенсусу щодо оптимального лікування післяопераційного болю з широким спектром мультимодальних елементів знеболювання, включаючи периферичні нервові блоки та місцеву інстиляційну аналгезію.

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

Список літератури

1. Baverel L., Cucurulo T., Lutz C., Colombet P. et al.; French Arthroscopic Society Affiliations. *exp. Anesthesia and analgesia methods for outpatient anterior cruciate ligament reconstruction. Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2016 Dec. 102(8S). P. 251-255. PMID: 27687059. DOI: 10.1016/j.otsr.2016.08.007.
2. Westermann R.W., Pugely A.J., Ries Z., Amendola A., Martin C.T., Gao Y. et al. *Causes and predictors of 30-day readmission after shoulder and knee arthroscopy: an analysis of 15,167 cases. Arthroscopy.* 2015. 31. P. 1035e1-1040e1, doi: 10.1016/j.arthro.2015.03.029.
3. Kort N.P., Bemelmans Y.F., van der Kuy P.H., Jansen J., Schotanus M.G. *Patient selection criteria for outpatient joint arthro-*

plasty. Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. 2016. doi: 10.1007/s00167-016-4140-z.

4. Robert A. Keller, Michael E. Birns, Adam C. Cady. *Posterior capsule injection of local anesthetic for post-operative pain control after ACL reconstruction: a prospective, randomized trial. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy.* 2019. Vol. 27. P. 822-826.

5. Kuang M.J., Ma J.X., Fu L., He W.W., Zhao J., Ma X.L. *Is Adductor Canal Block Better Than Femoral Nerve Block in Primary Total Knee Arthroplasty? A GRADE Analysis of the Evidence Through a Systematic Review and Meta-Analysis. J. Arthroplasty.* 2017 Oct. 32(10). P. 3238-3248.e3. doi: 10.1016/j.arthro.2017.05.015. Epub 2017 May 17.

6. Vijayalakshmi Sivapurapu, Shishir Suranigi Murugaraj. *Comparison of intra-articular analgesics in arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction surgeries: A randomized controlled trial. J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2017 Jul-Sep. 33(3). P. 391-396. doi: 10.4103/joacp.JOACP_257_16.

7. Alexander J. Adams, Wallis T. Muhly, Harshad G. Gurnaney. *Short-term Outcomes in Pediatric Patients Managed with Peripheral Nerve Blockade for Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction and/or Meniscus Surgeries. DOI: 10.7759/cureus.2852.*

8. Parvizi A., Haddadi S., Nabi B.N. *Comparison of Postoperative Pain in Patients Undergoing Arthroscopic Repair by Spinal or General Anesthesia. Journal of Clinical Anesthesia and Management.* 2018. Vol. 3. Is. 1. DOI: <http://dx.doi.org/10.16966/2470-9956.133>. ISSN 2470-9956.

9. Karaaslan F., Karaoglu S., Yurdakul E. *Reducing intra-articular hemarthrosis after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction by the administration of intravenous tranexamic acid: a prospective, randomized controlled trial. Am. J. Sports Med.* 2015. 43. P. 2720-2726. doi: 10.1177/0363546515599629.

10. Ritwik Kejriwal, Jeremy Cooper, Andrew Legg. *Efficacy of the Adductor Canal Approach to Saphenous Nerve Block for Anterior Cruciate Ligament Reconstruction With Hamstring Autograft. Orthopaedic Journal of Sports Medicine. Published Oct 10, 2018. https://doi.org/10.1177/2325967118800948.*

11. Veneziano G., Tripi J., Dmitry Tumin D. *Femoral nerve blockade using various concentrations of local anesthetic for knee arthroscopy in the pediatric population. Journal of Pain Research.* 2016. 9. P. 1073-1079.

12. Courtot L., Ferre F., Reina N. *Patient Participation During Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Improves Comprehension, Satisfaction, and Functional Outcomes. The Orthopaedic Journal of Sports Medicine.* 2019. 7(4). 2325967119841089. DOI: 10.1177/2325967119841089.

13. Lutz C., Baverel L., Colombet P. *Pain after out-patient vs. in-patient ACL reconstruction: French prospective study of 1076 patients. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research.* 2016. 102. P. 265-270.

14. Herman Sehmbi, Richard Brull. *Evidence Basis for Regional Anesthesia in Ambulatory Arthroscopic Knee Surgery and Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Part II: Adductor Canal Nerve Block — A Systematic Review and Meta-analysis. International Anesthesia Research Society.* 2017. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002570.

15. Runner R.P., Boden S.A., Godfrey W.S., Premkumar A., Samady H., Gottschalk M.B., Xerogeanes J.W. *Quadriceps Strength Deficits After a Femoral Nerve Block Versus Adductor Canal Block for Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Prospective, Single-Blinded, Randomized Trial. Orthop J. Sports Med.* 2018, Sep 26. 6(9). 2325967118797990. doi: 10.1177/2325967118797990. eCollection 2018 Sep.

16. Yung E.M., Brull R., Albrecht E., Joshi G.P., Abdallah F.W. Evidence Basis for Regional Anesthesia in Ambulatory Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Part III: Local Instillation Analgesia-A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth. Analg.* 2019 Mar. 128(3). P. 426-437. doi: 10.1213/ANE.0000000000002599.
17. Edwards M.D., Bethea J.P., Hunnicutt J.L., Slone H.S., Woolf S.K. Effect of Adductor Canal Block Versus Femoral Nerve Block on Quadriceps Strength, Function, and Postoperative Pain After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review of Level I Studies. *Am. J. Sports Med.* 2020 Jul. 48(9). P. 2305-2313. doi: 10.1177/0363546519883589. Epub 2019, Dec 4.
18. Abdallah F.W., Brull R., Joshi G.P.; Society for Ambulatory Anesthesia (SAMBA). Pain Management for Ambulatory Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Evidence-Based Recommendations From the Society for Ambulatory Anesthesia. *Anesth. Analg.* 2019 Apr. 128(4). P. 631-640. doi: 10.1213/ANE.0000000000003976.
19. Ramlogan R., Tierney S., McCartney C.J.L. Anterior cruciate ligament repair and peripheral nerve blocks: time to change our practice? *Br. J. Anaesth.* 2019 Aug. 123(2). P. 186-188. doi: 10.1016/j.bja.2019.05.028. Epub 2019, Jun 12.
20. Tian Y., Tang S., Sun S., Zhang Y., Chen L., Xia D., Wang Y., Ren L., Huang Y. Comparison between local infiltration analgesia with combined femoral and sciatic nerve block for pain management after total knee arthroplasty. *J. Orthop. Surg. Res.* 2020 Feb 7. 15(1). P. 41. doi: 10.1186/s13018-020-1577-z.
21. Stebler K., Martin R., Kirkham K.R., Lambert J., De Sede A., Albrecht E. Adductor canal block versus local infiltration analgesia for postoperative pain after anterior cruciate ligament reconstruction: a single centre randomised controlled triple-blinded trial. *Br. J. Anaesth.* 2019 Aug. 123(2). P. 343-349. doi: 10.1016/j.bja.2019.04.053. Epub 2019, May 24.
22. Kort N.P., Bemelmans Y.F., Schotanus M.G. Outpatient surgery for unicompartmental knee arthroplasty is effective and safe. *Knee Surg Sports Traumatol. Arthrosc.* 2015. doi: 10.1007/s00167-015-3680-y.
23. Lefevre N., Klouche S., De Pamphilis O., Devaux C., Herman S., Bohu Y. Postoperative discomfort after outpatient anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective comparative study. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2015. 101. P. 163-166. doi: 10.1016/j.otsr.2014.07.036 [Epub 2015 Feb 7].
24. McCartney C.J.L., McIsaac D. Are Peripheral Nerve Blocks Indicated in Ambulatory Knee Surgery? *Anesth. Analg.* 2019 Jan. 128(1). P. 3-4. doi: 10.1213/ANE.0000000000003646. PMID: 30550466.
25. Vorobeichik L., Brull R., Joshi G.P., Abdallah F.W. Evidence Basis for Regional Anesthesia in Ambulatory Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Part I-Femoral Nerve Block. *Anesth. Analg.* 2019 Jan. 128(1). P. 58-65. doi: 10.1213/ANE.0000000000002854.
26. <https://compendium.com.ua/info/172114/naropin/>
27. Ola P. Rosaeg, Barbara Krepski, Nicholas Cicutti. Effect of preemptive multimodal analgesia for arthroscopic knee ligament repair. *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* March 2001. Vol. 26, Is. 2. P. 125-130. <https://doi.org/10.1053/rapm.2001.20982>.
28. Hari K. Parvataneni, Vineet P. Shah. Controlling Pain After Total Hip and Knee Arthroplasty Using a Multimodal Protocol With Local Periarticular Injections: A Prospective Randomized Study. *The Journal of Arthroplasty.* Sept 2007. Vol. 22, Is. 6. Suppl. P. 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2007.03.034>.
29. Raymond Tang, Holly Evans. Multimodal Analgesia for Hip Arthroplasty. *Orthopedic Clinics of North America.* Vol. 40. Is. 3. July 2009. P. 377-387. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2009.04.001>.
30. Patrizia Milani, Piergiorgio Castelli. Multimodal Analgesia in Total Knee Arthroplasty: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial on Additional Efficacy of Periarticular Anesthesia. *The Journal of Arthroplasty.* Nov 2015. Vol. 30. Is. 11. P. 2038-2042. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.05.035>.
31. Рафмел Д.П., Нил Д.М., Вискоуми К.М. Регионарная анестезия: самое необходимое в анестезиологии: пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2007. С. 143-150.
32. Шлапак І.П., Строкань А.М. Периферична регіонарна анестезія. К., 2014. С. 88-96.
33. Huleta C., Rochcongar G., Courtb C. Developments in ambulatory surgery in orthopedics in France in 2016. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research.* Feb 2017. Vol. 103. Is. 1. Suppl. P. 83-90.
34. Sehmbi Herman, Brull Richard. Evidence Basis for Regional Anesthesia in Ambulatory Arthroscopic Knee Surgery and Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Part II: Adductor Canal Nerve Block — A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia.* Feb 2019. Vol. 128. Is. 2. P. 223-238.
35. Secrist E.S., Freedman K.B., Ciccotti M.G., Mazur D.W., Hammoud S. Pain management after outpatient anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review of randomized controlled trials. *Am. J. Sports Med.* 2015. 44. P. 2435-2447.

Отримано/Received 17.12.2021

Рецензовано/Revised 21.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 22.12.2021 ■

T.V. Savchuk^{1,2}, D.O. Dziuba^{1,2}, I.V. Kliuzko¹, O.A. Loskutov²¹ MNPE KRC "Kyiv Regional Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Analysis of the features of anesthetic management during anterior cruciate ligament reconstruction based on the practice of the regional clinical hospital

Abstract. Over the last 25 years, there has been a sharp increase in the number of knee ligament ruptures, especially anterior cruciate ligament ruptures. Arthroscopic reconstruction is the gold standard for such type of injury, it reduces the incidence of post-traumatic osteoarthritis and restores joint stability. This surgery is characterized by severe pain syndrome that delays the early rehabilitation of patients. Thus, careful planning of the protocol of postoperative pain control in arthroscopic reconstruction is one of the main prerogatives of rapid recovery and reduction of morbidity. This article

analyzes the anesthetic management of 356 patients of Kyiv Regional Clinical Hospital who underwent anterior cruciate ligament reconstruction using regional anesthesia, compares the effectiveness of regional anesthesia techniques with world experience based on literature sources. It is also shown that there is currently no gold standard for the anesthesia protocol and consensus on the optimal postoperative pain control.

Keywords: arthroscopic reconstruction; anterior cruciate ligament; spinal anesthesia; regional anesthesia; bupivacaine

УДК 616.12-005.4-089.843-089.5:612.592

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1479>

Маруняк С.Р.

Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ, Україна

Порівняльна характеристика ранніх ускладнень після аортокоронарного шунтування залежно від схеми анестезіологічного забезпечення

Резюме. Актуальність. Незважаючи на значну кількість публікацій щодо впливу компонентів схем анестезіологічного забезпечення на розвиток післяопераційних ускладнень, залишаються не до кінця зрозумілими питання вибору оптимальної схеми анестезіологічного забезпечення під час аортокоронарного шунтування (АКШ) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. **Метою** нашої роботи було порівняти вплив малоопіоїдної та високоопіоїдної схем анестезіологічного забезпечення на ранні клінічні результати в пацієнтів при аортокоронарному шунтуванні із штучним кровообігом (ШК). **Матеріали та методи.** У дослідження включено 120 пацієнтів, яким виконувалось АКШ в умовах штучного кровообігу. Медіана операційного ризику за EuroSCORE II — 3,45 % (2,15; 4,05 %). Відповідно до схеми анестезіологічного забезпечення всі пацієнти були розподілені на дві групи: перша група (60 осіб) — малоопіоїдна схема анестезіологічного забезпечення; друга група (60 осіб) — стандартна схема анестезіологічного забезпечення. **Результати.** У пацієнтів першої групи більш ніж удвічі вірогідно рідше спостерігався розвиток післяопераційної фібриляції передсердь (ПОФП) порівняно з другою групою (15,0 проти 31,7 %, $p = 0,031$). Крім того, у пацієнтів першої групи в 2,3 рази вірогідно рідше спостерігався синдром низького серцевого викиду (СНСВ) порівняно з другою групою (11,7 проти 26,7 %, $p = 0,037$). Вірогідними показниками для передбачення СНСВ виявлялись тривалість штучного кровообігу ($p = 0,032$) та рівень інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) після ШК ($p = 0,004$). Остаточна статистична модель [$F(4, N = 120) = 12,52, p < 0,001, R^2 = 0,304$] охоплює майже третину всіх факторів розвитку СНСВ. Вірогідними показниками для передбачення ПОФП виявлявся лише рівень ІЛ-6 після ШК, остаточна статистична модель [$F(4, N = 120) = 11,54, p < 0,001, R^2 = 0,286$]. **Висновки.** Отримані результати підтверджують безпеку клінічного використання схем анестезіологічного забезпечення з низькими дозами опіоїдів у кардіохірургічних хворих і підкреслюють можливість більш консервативного використання опіоїдів у кардіохірургії.

Ключові слова: аортокоронарне шунтування; малоопіоїдна анестезія; синдром малого серцевого викиду; післяопераційна фібриляція передсердь

Вступ

Ішемічна хвороба серця належить до найпоширеніших патологій з боку серцево-судинної системи та характеризується високим рівнем летальності [1]. На сьогодні основним методом терапії даного захворювання вважається хірургічне лікування, причому в пацієнтів, які перенесли аортокоронарне шунтування

(АКШ), в 1,5 рази нижча п'ятирічна летальність порівняно з пацієнтами, яким проводилась лише медикamentозна терапія [2].

Водночас, за даними G. Landoni та співавт. (2012), незважаючи на поліпшення за останні 15 років хірургічного й анестезіологічного забезпечення, що сприяло різкому зниженню частоти ускладнень і летальності

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanj»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Маруняк Степан Романович, аспірант кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112; e-mail: maruniak.stepan@gmail.com; контактний телефон: +380509510268

For correspondence: Stepan Maruniak, PhD student of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National University of Health of Ukraine, Dorogozhytska st., 9, Kyiv, Ukraine, 04112; e-mail: maruniak.stepan@gmail.com; phone: +380509510268

Full list of author information is available at the end of the article.

під час операцій даного типу, вони все ще залишаються вищими, ніж при інших видах оперативних втручань [3]. Так, у дослідженні В. Bridgewater та співавт. (2009) встановлено, що частота летальності під час АКШ з використанням штучного кровообігу (ШК) перебуває на рівні 2–3 %, а рівень післяопераційних ускладнень досягає 20–30 % [4]. Причому механізми розвитку післяопераційних ускладнень у пацієнтів, яким проводилось АКШ на фоні штучного кровообігу, мультифакторні та на сьогодні до кінця не встановлені.

Незважаючи на значну кількість публікацій щодо впливу компонентів схем анестезіологічного забезпечення на розвиток післяопераційних ускладнень, залишаються не до кінця зрозумілими питання вибору оптимальної схеми анестезіологічного забезпечення під час аортокоронарного шунтування в пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Так, схеми анестезіологічного забезпечення з високими дозами опіоїдних анальгетиків під час кардіохірургічних втручань протягом багатьох десятиліть були основою кардіоанестезії завдяки їх здатності зберігати гемодинамічну стабільність і послаблювати гормональну та метаболічну реакцію на хірургічний стрес [5]. Зокрема, після низки публікацій Е. Lowenstein щодо безпечності знеболювання високими дозами морфіну (3 мг/кг) у 70-х роках ХХ століття вживання високих доз опіоїдів стало характерною особливістю кардіоанестезії [6].

Однак великі дози опіоїдів вимагали подовженої вентиляції в пацієнтів протягом 12–24 год у ранньому післяопераційному періоді. Водночас тривала штучна вентиляція легень і подовження перебування у відділенні інтенсивної терапії значно підвищували вартість лікування, що вимагало пошуку якісно нових рішень [7]. Економічна ефективність та ефективне використання медичних ресурсів після кардіохірургічних втручань стали одним із факторів, що стимулювали використання анестезіологічних схем з низькими дозами опіоїдів [8, 9].

Метою нашої роботи було порівняння впливу мало-опіоїдної та високоопіоїдної схем анестезіологічного забезпечення на ранні клінічні результати в пацієнтів при аортокоронарному шунтуванні із штучним кровообігом.

Матеріали та методи

У дослідження включено 120 пацієнтів з ішемічною хворобою серця, яким на базі ДУ «Інститут серця МОЗ України» виконувалось аортокоронарне шунтування з накладанням 2–3 аортокоронарних анастомозів в умовах штучного кровообігу. Вік пацієнтів становив 59,0 (55,0; 62,0) року (від 48 до 65 років). Середня маса тіла — 90,5 ± 13,8 кг (від 73 до 125 кг). Кількість чоловіків дорівнювала 86 (71,6 %), жінок — 34 (28,9 %). Медіана операційного ризику за EuroSCORE II становила 3,85 % (2,15; 4,25 %).

Відповідно до схеми анестезіологічного забезпечення, з використанням комп'ютерного програмного забезпечення для рандомізації всі пацієнти були поділені на дві групи.

Перша група (60 пацієнтів) — індукція складалася зі введення (в/в) пропофолу в дозі 1,5 мг/кг по 40 мг з інтервалом 10–15 с. Після введення гіпнотиків усі хворі в/в отримували фентаніл в дозі 1–1,5 мкг/кг. Після досягнення адекватного рівня анестезії м'язова релаксація досягалась в/в введенням піпекуронію броміду в дозі 0,1 мг/кг, після чого проводилась інтубація трахеї. Для підтримки анестезії використовували інгаляцію севофлурану по напівзакритому контуру з цільовим підтриманням його концентрації згідно з віковим показником мінімальної альвеолярної концентрації (МАК). Цільову концентрацію севофлурану розраховували за формулою: $MAK_{awake} = 0,34 \times MAK_{tabl.} \times 2$. Перед початком оперативного втручання в/в додавали субнаркоотичну дозу кетаміну (0,5 мг/кг) і лідокаїн 1 мг/кг болюсно з одночасним налагодженням безперервної інфузії останнього в дозі 1,5–2 мг/кг/год і дексмедетомідину 0,7 мкг/кг/год. Інфузію лідокаїну продовжу-

Таблиця 1. Характеристика вихідних параметрів досліджуваних груп

Параметри	Перша група (n = 60)	Друга група (n = 60)	Значення p при α = 0,05
Вік, роки	60 (56; 63)	59 (54; 62)	0,419
Стать, n (%): — чоловіки — жінки	44 (73,33) 16 (26,67)	42 (70,00) 18 (30,00)	0,408
Маса тіла, кг	95,7 ± 16,1	98,6 ± 17,3	0,345
ФК (NYHA), n (%) — > 2 — > 3	27 (45,00) 33 (55,00)	24 (40,00) 36 (60,00)	0,428
ФВ, %	46,52 ± 8,06	47,18 ± 9,61	0,681
КДО, мл	147,48 ± 20,14	145,15 ± 21,17	0,537
ІМ в анамнезі, n (%)	13 (21,67)	11 (18,33)	0,741
ЧКВ в анамнезі, n (%)	9 (15,00)	8 (13,33)	0,886
АГ, n (%)	40 (66,67)	42 (70,00)	0,723
Вихідний Нв, г/л	119,86 ± 13,11	124,63 ± 12,49	0,064

Примітки: ФК — функціональний клас; ФВ — фракція викиду; КДО — кінцево-діастолічний об'єм; ІМ — інфаркт міокарда; ЧКВ — черезшкірні коронарні втручання; ФП — фібриляція передсердь; АГ — артеріальна гіпертензія.

вали під час усієї операції до надходження пацієнта в палату інтенсивної терапії. Підтримка аналгезії під час оперативного втручання проводилась шляхом введення фентанілу. Середня доза фентанілу, що була використана на весь час анестезіологічного забезпечення, становила 1,0 мкг/кг/год.

Друга група (60 пацієнтів) отримувала стандартну схему анестезіологічного забезпечення (індукція в анестезію аналогічна такій у пацієнтів першої групи; підтримання анестезії — севофлуран 1,5–2 МАК, стандартні дози фентанілу 20–25 мкг/кг на весь час операції, піпекуронію броміду в дозі 0,1 мг/кг).

Детальна характеристика вихідного стану порівнюваних груп надана у табл. 1.

Як видно з табл. 1, вірогідних змін щодо вихідного стану пацієнтів в обох групах дослідження не спостерігалось.

Штучна вентиляція легень (ШВЛ) в обстежених пацієнтів проводилась повітряно-кисневою сумішшю з FiO₂ 60 % в режимі нормовентиляції під контролем газового складу крові (середнє значення рСО₂ артеріальної крові становило 35–40 мм рт.ст.).

Штучний кровообіг проводився на апараті «System 1» (Terumo, США) з використанням одноразових мембранних оксигенаторів «Affinity» (Medtronic, США) в умовах помірної гіпотермії (+32 °С). Підключення апарата ШК і перфузія до штучної фібриляції серця проводилась в ламінарному режимі з подальшим переходом у пульсуючий режим ШК (серцевий індекс підтримувався на рівні 2,4–2,5 л/хв/м²). Під час ШК використовувалась нормоволемічна гемодилуція при середньому рівні гематокриту 25–30 % і гемоглобіну 80–90 г/л. Згортання крові оцінювали за часом активованого згортання, підтримуючи його в межах 500–600 с.

Кінцеві клінічні точки, проаналізовані в цьому дослідженні, включали синдром низького серцевого викиду (СНСВ) та післяопераційну фібриляцію передсердь (ПОФП). СНСВ включає зниження серцевого індексу (CI) до < 2,0 л/хв/м² та систолічного артеріального тиску < 90 мм рт.ст. у поєднанні з ознаками тканинної гіперперфузії (холодна периферія, липка, вогка шкіра, сплутаність свідомості, олігурія, підвищений рівень лактату) за відсутності гіповолемії.

Дані наведені у вигляді середнього арифметичного (М) за результатами кожного дослідження ± стандартне відхилення (SD). При ненормальному розподілі ре-

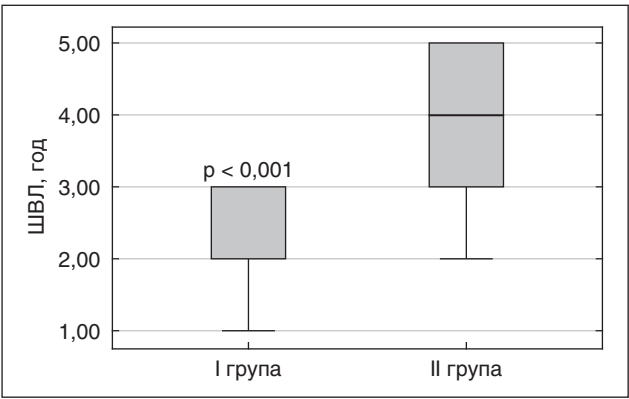


Рисунок 1. Тривалість перебування пацієнтів на ШВЛ у ранньому післяопераційному періоді (Me (Q₂₅; Q₇₅))

зультатів вони подавалися як медіана (Me) та 1-й (Q₁) і 3-й (Q₃) квартилі — Me (Q₁; Q₃). Вірогідними вважались відмінності при p < 0,05 (95,5 %). Регресійний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми Statistica 10.

Дослідження виконане з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження схвалене Комісією з питань етики Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика від 05.11.2018, протокол № 10.

Результати

При аналізі тривалості ШВЛ у ранньому післяопераційному періоді нами встановлена вірогідно коротша тривалість механічної вентиляції в пацієнтів першої групи порівняно з другою групою (2,0 (2,0; 3,0) проти 4,0 (3,0; 5,0) год, p < 0,001) (рис. 1).

Крім того, слід зазначити, що в ранньому післяопераційному періоді в пацієнтів першої групи в 1,75 раза (p = 0,088) рідше виникала потреба в реінтубації порівняно з другою групою, однак без вірогідної різниці (6,7 проти 11,7 %; p = 0,088).

Щодо кардіальних ускладнень, то в пацієнтів першої групи більш ніж удвічі (p = 0,031) вірогідно рідше спостерігався розвиток післяопераційної фібриляції передсердь порівняно з другою групою (табл. 2).

Таблиця 2. Частота післяопераційної фібриляції передсердь

Досліджувані групи	Фібриляція передсердь		Загальна кількість пацієнтів	Хі-квадрат	Р
	Так	Ні			
Перша група (n = 60)	9 (15,0 %)	51 (85,0 %)	60	4,658	0,031
Друга група (n = 60)	19 (31,7 %)	41 (68,3 %)	60		

Таблиця 3. Частота СНСВ у ранньому післяопераційному періоді

Досліджувані групи	Синдром низького серцевого викиду		Загальна кількість пацієнтів	Хі-квадрат	Р
	Так	Ні			
Перша група (n = 60)	7 (11,7 %)	52 (88,3 %)	60	4,357	0,037
Друга група (n = 60)	16 (26,7 %)	44 (73,3 %)	60		

Також у 2,0 раза вірогідно рідше в пацієнтів першої групи виникала шлуночкова тахікардія або фібриляція, хоча результати невірогідні (3,3 проти 6,6 %, $p = 0,402$). При аналізі частоти порушень провідності між групами дослідження встановлено, що в першій групі в 1,5 раза частіше спостерігався розвиток атріовентрикулярних блокад (10,0 проти 6,7 %, $p = 0,509$), однак усі епізоди були пов'язані з АВ-блокадами I та II ступеня, що не загрожували життю та не вимагали застосування кардіостимулятора.

Одним із частих кардіальних ускладнень, що виявлялося в обох групах дослідження, виступав синдром низького серцевого викиду (табл. 3). Зокрема, в нашому дослідженні в пацієнтів першої групи в 2,3 раза вірогідно рідше спостерігався синдром низького серцевого викиду порівняно з другою групою (11,7 проти 26,7 %, $p = 0,037$).

Відповідно до рідшого виникнення СНСВ у пацієнтів першої групи, у цій групі рідше застосовувалися інотропні агенти довше ніж 24 години порівняно з другою групою (16,7 проти 31,7 %, $p = 0,055$).

Загалом тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) пацієнтів першої групи була вірогідно нижчою порівняно з другою групою (2,0 (2,0; 3,0) проти 3,5 (3,0; 4,0) доби, $p < 0,001$) (рис. 2).

Однак загальна тривалість госпіталізації вірогідно не відрізнялась між групами дослідження (11,0 (9,25; 12,75) проти 12,0 (11,0; 13,0) доби, $p = 0,056$) (рис. 3).

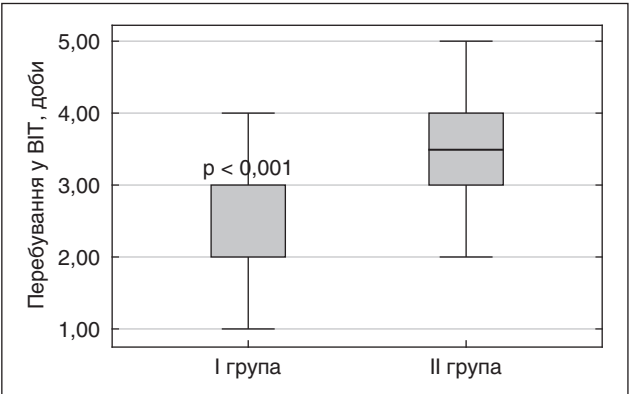


Рисунок 2. Тривалість перебування у ВІТ пацієнтів досліджуваних груп (Me (Q_{25} ; Q_{75}))

Результати регресійної моделі [$F(8, N = 120) = 6,748$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,327$] показали, що лише ФВ до операції ($p = 0,036$), тривалість ШК ($p = 0,028$), тривалість перетискання аорти ($p = 0,044$) та рівень інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) після ШК ($p = 0,001$) виступали істотними предикторами СНСВ (табл. 4). Водночас при вилученні неістотних факторів із регресійної моделі вірогідними показниками для передбачення СНСВ виявлялись тривалість ШК ($p = 0,032$) та рівень ІЛ-6 після ШК ($p = 0,004$) (табл. 4). Остаточна статистична модель [$F(4, N = 120) = 12,52$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,304$] охоплює майже третину всіх факторів розвитку СНСВ. Таким чином, пацієнти з тривалишим ШК та вищим рівнем ІЛ-6 характеризувались вищою частотою розвитку СНСВ.

З метою оцінки ефективності прогнозування розвитку СНСВ від рівня ІЛ-6 у кінці операції нами побудований графік залежності чутливості від частоти хибнопозитивних висновків, так звана ROC-крива. Нами встановлено, що при значенні cutoff для ІЛ-6 42,5 пг/мл чутливість і специфічність тесту становили 73,1 та 75,5 % відповідно, площа під кривою — $C-0,84$ (95% ДІ 0,77–0,92) (рис. 4).

При побудові регресійної моделі [$F(8, N = 120) = 6,11$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,335$] щодо предикторів ПОФП нами було встановлено, що лише ступінь АГ, тривалість ШК, рівень ІЛ-6 після ШК та потреба в еритроцитарній масі виступали істотними предикторами

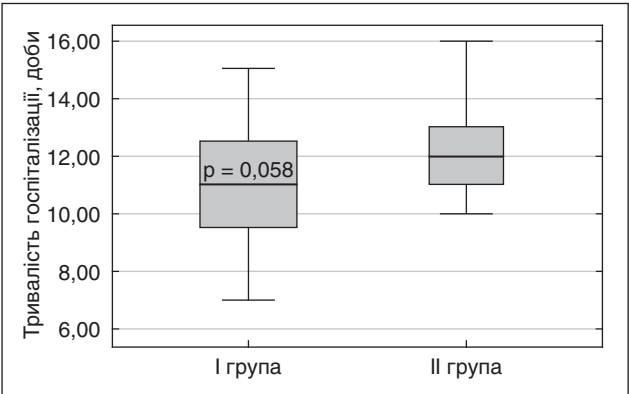


Рисунок 3. Тривалість госпіталізації пацієнтів досліджуваних груп (Me (Q_{25} ; Q_{75}))

Таблиця 4. Регресійний аналіз предикторів СНСВ

Показники	Крок 1 Beta (SE)	Крок 2 Beta (SE)
Вік, роки	-0,012 (0,07)	
АГ, ступінь	0,098 (0,074)	
ФВ до операції, %	-0,102 (0,004)*	0,097 (0,004)
Тривалість ШК, хв	0,203 (0,03)*	0,176 (0,003)*
Тривалість операції, хв	0,042 (0,002)	
Перетискання аорти, хв	-0,078 (0,007)*	0,089 (0,007)
ІЛ-6, пг/мл	0,565 (0,003)*	0,529 (0,002)*
Потреба в ЕрМ, дози	-0,109 (0,052)	

Примітки: * — $p < 0,05$; АГ — артеріальна гіпертензія; ШК — штучний кровообіг; ІЛ-6 — інтерлейкін-6; ЕрМ — еритроцитарна маса.

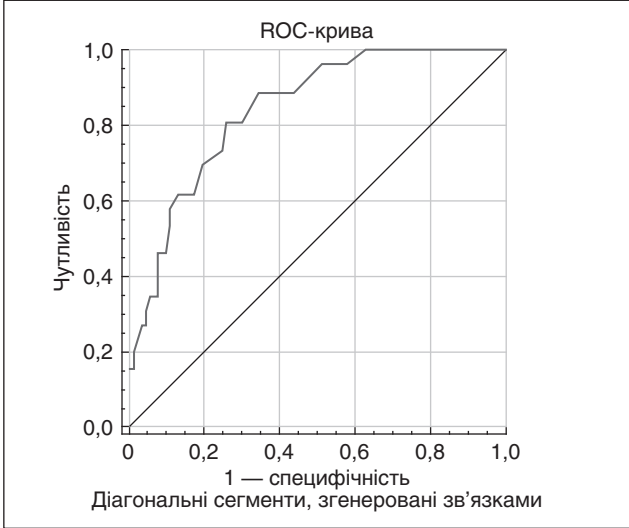


Рисунок 4. ROC-крива впливу рівнів ІЛ-6 після ШК на розвиток СНСВ, площа під кривою С-0,84 (95% ДІ 0,77–0,92). Для значення cutoff 42,5 пг/мл чутливість і специфічність становили 73,1 та 75,5 % відповідно

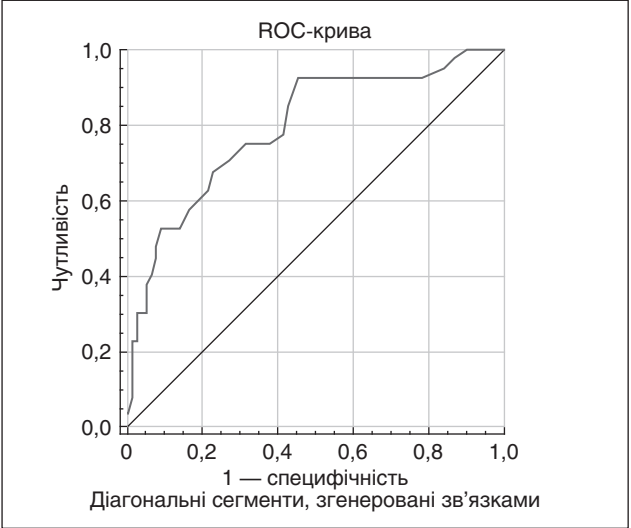


Рисунок 5. ROC-крива впливу рівнів ІЛ-6 після ШК на розвиток ПОФП, площа під кривою С-0,80 (95% ДІ 0,71–0,88). Для значення cutoff 40,0 пг/мл чутливість і специфічність становили 70,0 та 73,8 % відповідно

ПОФП (табл. 5). Надалі при вилученні неістотних факторів із регресійної моделі вірогідними показниками для передбачення СНСВ виявлявся лише рівень ІЛ-6 після ШК, остаточно статистична модель [F (4, N = 120) = 11,54, p < 0,001, R² = 0,286] (табл. 5). Таким чином, пацієнти з більш високим рівнем ІЛ-6 характеризувались вищою частотою розвитку ПОФП.

При оцінці ефективності прогнозування розвитку ПОФП від рівня ІЛ-6 у кінці операції встановлено, що при значенні cutoff для ІЛ-6 40,0 пг/мл чутливість і специфічність становили 70,0 та 73,8 % відповідно, площа під кривою — С-0,80 (95% ДІ 0,71–0,88) (рис. 5).

Обговорення

На сьогодні мультимодальна малоопіоїдна анестезія для контролю над болем стала важливим компонентом періопераційного ведення пацієнтів і передбачає використання адитивних або синергічних комбінацій анальгетиків для досягнення клінічно необхідного знеболювання при мінімізації значних побічних ефектів, пов'язаних з більшою дозою опіоїдів [10]. Отримані

результати свідчать, що наше дослідження продемонструвало відносну безпечність використання малоопіоїдної схеми анестезіологічного забезпечення при аортокоронарному шунтуванні в пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

Про безпечність малоопіоїдної анестезії також повідомляється і в низці інших публікацій. Зокрема, W.T. Wong та його колеги у найновішому кохранівському метааналізі зібрали дані 28 досліджень (4438 пацієнтів) і не відзначили суттєвих відмінностей щодо ускладнень між схемами анестезіологічного забезпечення з високими та низькими дозами опіоїдів, а саме: інфаркту (ВР 0,98, 95% ДІ 0,48–1,99; 8 досліджень, 1683 учасники, низький рівень доказовості), інсульту (ВР 1,17, 95% ДІ 0,36–3,78; 5 досліджень, 562 учасники, низький рівень доказовості) та реінтубації трахеї (ВР 1,77, 95% ДІ 0,38–8,27; 5 досліджень, 594 учасники, низький рівень доказовості) [11]. Однак даний аналіз не був зосереджений на схемах анестезіологічного забезпечення з високими та низькими дозами опіоїдів.

Таблиця 5. Регресійний аналіз предикторів ПОФП

Показники	Крок 1 Beta (SE)	Крок 2 Beta (SE)
Вік, роки	0,535 (0,003)	
АГ, ступінь	0,153 (0,084)*	0,144 (0,083)
ФВ до операції, %	0,023 (0,004)	
Тривалість ШК, хв	–0,003 (0,003)*	–0,059 (0,003)
Тривалість операції, хв	0,027 (0,002)	
Перетискання аорти, хв	–0,108 (0,008)	
ІЛ-6, пг/мл	0,535 (0,003)*	0,524 (0,003)*
Потреба в ЕрМ	–0,46 (0,06)*	–0,063 (0,058)

Примітки: * — p < 0,05; АГ — артеріальна гіпертензія; ШК — штучний кровообіг; ІЛ-6 — інтерлейкін-6; ЕрМ — еритроцитарна маса.

Крім того, М. Гresco та співавт., порівнюючи результати пацієнтів, яким вводили реміфентаніл короткої дії та традиційні опіоїди (фентаніл і суфентаніл), виявили, що введення реміфентанілу знижувало рівень тропоніну, тривалість ШВЛ і тривалість госпіталізації загалом [12]. Проте, як і дослідження W.T. Wong та співавт., ця робота спеціально не аналізувала дози опіоїдів, які застосовувалися.

Також L.Q. Rong та співавт. (2019) у великому метааналізі, який включав 1400 пацієнтів, показали, що малоопіоїдна анестезія є безпечною й ефективною для використання у дорослих пацієнтів при кардіохірургічних втручаннях, причому її ефективність не залежить від клінічних характеристик пацієнтів, типу використовуваного опіоїду та дози опіоїдів у групах з малоопіоїдною анестезією [13]. Так, при метарегресійному аналізі автори не спостерігали вплив віку, статі або типу опіоїдів на різницю між групами, хоча тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії виявлялась коротшою, коли порівнювались опіоїди з короткою та довготривалою дією. Крім того, у дослідженні не виявлялось різниці щодо вторинних клінічних результатів: періопераційної гіпотензії, потреби у вазопресорах, періопераційного інфаркту міокарда та періопераційного інсульту. Автори не виявили різниці у тривалості вентиляції між цими двома групами, однак після виключення досліджень, результати яких різко відрізнялися, спостерігалась тенденція до скорочення тривалості вентиляції у групі з меншими дозами опіоїдів.

Щодо нашого дослідження, проведення малоопіоїдної анестезії характеризувалося вірогідно більш низькою частотою розвитку СНСВ та ПОФП. Також, за нашими даними, ФВ до операції ($p = 0,036$), тривалість ШК ($p = 0,028$), тривалість перетискання аорти ($p = 0,044$) та рівень ІЛ-6 після ШК ($p = 0,001$) виступали істотними предикторами СНСВ. Схожі результати також були продемонстровані у дослідженні W. Ding та співавт., які віднесли до основних факторів ризику фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) нижче за 35 %, вік старше 65 років, проведення АКШ в умовах штучного кровообігу, невідкладне хірургічне втручання, власне сам штучний кровообіг та неефективну реваскуляризацію [14]. У свою чергу, згідно з нашими даними, ступінь АГ, тривалість ШК, рівень ІЛ-6 після ШК та потреба в еритроцитарній масі виступали істотними предикторами ПОФП.

З огляду на важливе значення рівня ІЛ-6 у розвитку ранніх кардіальних ускладнень, можливим механізмом зниження їх частоти при малоопіоїдній анестезії є зниження запальної відповіді, що могло досягатися шляхом як власне безпосереднього зменшення дози опіоїдів, так і додавання таких середників, як лідокаїн, кетамін або дексметомідин. Дана гіпотеза підтверджується нашим попереднім дослідженням, в якому малоопіоїдна анестезія характеризувалась вірогідно нижчим рівнем ІЛ-6 після ШК порівняно зі стандартними дозами опіоїдів [15].

Загалом отримані результати підтверджують безпеку клінічного використання схем анестезіологічного за-

безпечення з низькими дозами опіоїдів у кардіохірургічних хворих та підкреслюють можливість більш консервативного використання опіоїдів у кардіохірургії.

Висновки

1. У пацієнтів першої групи виявлялась вірогідно коротша тривалість механічної вентиляції порівняно з другою групою (2,0 (2,0; 3,0) проти 4,0 (3,0; 5,0) год, $p < 0,001$).

2. У пацієнтів першої групи більше ніж удвічі ($p = 0,031$) вірогідно рідше спостерігався розвиток післяопераційної фібриляції передсердь; у 2,3 рази вірогідно рідше спостерігався синдром низького серцевого викиду (11,7 проти 26,7 %, $p = 0,037$) порівняно з другою групою; тривалість перебування у ВІТ пацієнтів першої групи визначалась вірогідно нижчою порівняно з другою групою (2,0 (2,0; 3,0) проти 3,5 (3,0; 4,0) доби, $p < 0,001$);

3. Вірогідними предикторами СНСВ виявлялись тривалість ШК ($p = 0,032$) та рівень ІЛ-6 після ШК ($p = 0,004$), остаточна статистична модель [F (4, N = 120) = 12,52, $p < 0,001$, $R^2 = 0,304$], тоді як вірогідними предикторами СНСВ виявлявся лише рівень ІЛ-6 після ШК, остаточна статистична модель [F (4, N = 120) = 11,54, $p < 0,001$, $R^2 = 0,286$].

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Severino P., D'Amato A., Pucci M. et al. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. № 21(21). P. 8118. doi: 10.3390/ijms21218118. PMID: 33143256; PMCID: PMC7663258.
2. Rocha E.A.V. Fifty Years of Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2017. № 32(4). P. II-III. doi: 10.21470/1678-9741-2017-0104. PMID: 28977193; PMCID: PMC5613722.
3. Landoni G., Rodseth R.N., Santini F. et al. Randomized evidence for reduction of perioperative mortality. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2012. № 26(5). P. 764-72. doi: 10.1053/j.jvca.2012.04.018. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22726656.
4. Bridgewater B., Keogh B. Sixth national adult cardiac surgical database report 2008: improving outcomes for patients. *Oxfordshire UK: Dendrite Clinical Systems*, 2009.
5. Colvin L.A., Bull F., Hales T.G. Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet.* 2019. № 393(10180). P. 1558-1568. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30430-1. PMID: 30983591.
6. Lowenstein E. Morphine "anesthesia" — a perspective. *Anesthesiology.* 1971. № 35(6). P. 563-5. doi: 10.1097/00000542-197112000-00001. PMID: 5124736.
7. Dayer L.E., Painter J.T., McCain K., King J., Cullen J., Foster H.R. A recent history of opioid use in the US: Three decades of change. *Subst. Use Misuse.* 2019. № 54(2). P. 331-339. doi: 10.1080/10826084.2018.1517175. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30572776.

8. Beloeil H. Opioid-free anesthesia. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2019. № 33(3). P. 353-360. doi: 10.1016/j.bpa.2019.09.002. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31785720.
9. Chia P.A., Cannesson M., Bui C.C.M. Opioid free anesthesia: feasible? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020. № 33(4). P. 512-517. doi: 10.1097/ACO.0000000000000878. PMID: 32530891; PMCID: PMC7502015.
10. Forget P. Opioid-free anaesthesia. Why and how? A contextual analysis. *Anaesth Crit. Care Pain Med.* 2019. № 38(2). P. 169-172. doi: 10.1016/j.accpm.2018.05.002. Epub 2018 Sep 13. PMID: 29775728.
11. Wong W.T., Lai V.K., Chee Y.E., Lee A. Fast-track cardiac care for adult cardiac surgical patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. № 9(9). P. CD003587. doi: 10.1002/14651858.CD003587.pub3. PMID: 27616189; PMCID: PMC6457798.
12. Greco M., Landoni G., Biondi-Zoccai G. et al. Remifentanyl in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2012. № 26(1). P. 110-6. doi: 10.1053/j.jvca.2011.05.007. Epub 2011 Aug 5. PMID: 21820920.
13. Rong L.Q., Kamel M.K., Rahouma M. et al. High-dose versus low-dose opioid anesthesia in adult cardiac surgery: A meta-analysis. *J. Clin. Anesth.* 2019. № 57. P. 57-62. doi: 10.1016/j.jclinane.2019.03.009. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30870677.
14. Ding W., Ji Q., Shi Y., Ma R. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass grafting. *Int. Heart J.* 2015. № 56(2). P. 144-9. doi: 10.1536/ihj.14-231.
15. Loskutov O., Maruniak S., Dryzhyna O., Malysh I., Kolesnykov V., Korotchuk N. Influence of low-opioid anesthesia in cardiac surgery on dynamics of pro-inflammatory interleukin-6. *Kardiochir. Torakochirurgia Pol.* 2020. № 17(1). P. 39-43. doi: 10.5114/kitp.2020.94190. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32728362; PMCID: PMC7379208.

Отримано/Received 03.12.2021

Рецензовано/Revised 14.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 16.12.2021 ■

Information about author

Maruniak Stepan, PhD student of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National University of Health of Ukraine, Senior Researcher at the Department of Cardioradiology of State Institution "Heart Institute Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: maruniak.stepan@gmail.com; phone: +380509510268; <https://orcid.org/0000-0001-7538-2443>.

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

S.R. Maruniak

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

State Institution "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Comparative characteristics of early complications after coronary artery bypass grafting depending on the scheme of anesthesia

Abstract. Background. Despite a large number of publications on the influence of anesthesia components on the development of postoperative complications, the choice of the optimal anesthesia scheme during coronary artery bypass grafting (CABG) in patients with coronary heart disease remains unclear. The study was aimed to compare the effect of low-opioid and high-opioid anesthesia schemes on early clinical outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. **Materials and methods.** The study included 120 patients who underwent CABG with cardiopulmonary bypass (CPB). The median operational risk for EuroSCORE II is 3.45 % (2.15 %; 4.05 %). According to the scheme of anesthesia, all patients were divided into two groups: the first group (60 patients) — low-opioid scheme of anesthesia; the second group (60 patients) is a standard scheme of anesthesia. **Results.** Patients in the first group were more than twice as likely to develop postoperative atrial fibrillation (POAF) compared

with the second group (9 (15.0 %) vs. 19 (31.7 %), $p = 0.031$). In addition, patients in the first group were 2.3 times significantly less likely to have low cardiac output syndrome (LCOS) compared to the second group (11.7 % vs. 26.7 %, $p = 0.037$). The duration of CPB ($p = 0.032$) and the level of IL-6 after CPB ($p = 0.004$) were reliable indicators for predicting LCOS. The final statistical model [F (4, N = 120) = 12.52, $p < 0.001$, $R^2 = 0.304$] covers almost a third of all factors in the development of LCOS. Only the level of IL-6 after CPB (the final statistical model [F (4, N = 120) = 11.54, $p < 0.001$, $R^2 = 0.286$]) were reliable indicators for predicting POAF. **Conclusions.** The obtained results confirm the safety of clinical use of anesthesia schemes with low doses of opioids in cardiac surgery patients and emphasize the possibility of more conservative use of opioids in cardiac surgery.

Keywords: coronary artery bypass grafting; low-opioid anesthesia; low cardiac output syndrome; postoperative atrial fibrillation

УДК 617.58-089.168.1-089.5:615.211

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1480>

Шостак М.А., Крижевський В.В., Доморацький О.Е., Гладких В.Ю., Якубець О.А.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
КНП «Київська міська клінічна лікарня № 6», м. Київ, Україна

Перспектива застосування сучасних анальгетиків центральної дії для лікування гострого післяопераційного болю в пацієнтів травматологічного профілю

Резюме. Застосування схеми мультимодальної анальгезії на основі парацетамолу та НПЗП не завжди ефективно дозволяє контролювати біль. Регіонарні методики, безумовно, виглядають привабливими, особливо для пацієнтів травматологічного, ортопедичного профілю, але вони мають свої недоліки: висока вартість, складність технічного виконання, звикання до місцевих анестетиків. Застосування опіоїдів є класичним методом лікування післяопераційного болю з добре відомими позитивними та негативними ефектами. Таким чином, пошук альтернативних схем лікування післяопераційного болю є необхідним у сучасній анестезіології, інтенсивній терапії, травматології та хірургії тощо. Досить привабливим виглядає застосування анальгетика центральної дії нефопаму гідрохлориду у схемі мультимодального знеболювання. У статті розглянемо сучасні проблеми знеболювання травматологічних хворих та можливість застосування нефопаму гідрохлориду для менеджменту болю.

Ключові слова: мультимодальна анальгезія; нефопаму гідрохлорид; парацетамол; післяопераційне знеболювання

Вступ

Більшість пацієнтів травматологічного профілю — це люди літнього віку, які мають багаж супутніх хронічних захворювань, що нерідко змушують відмовлятися від давно відомих схем післяопераційного знеболювання з метою запобігання небажаним наслідкам. Ця категорія пацієнтів є складною для менеджменту як травматологів, так і анестезіологів. Оперативні втручання проводяться в умовах застосування як тотальної інтравенозної анестезії (ТІВА) із традиційним використанням наркотичних анальгетиків, інгаляційних анестетиків, так і нейроаксiальних методів знеболювання: спінальної анестезії, епідуральної анальгезії, їх комбінації між собою та з провідниковими методиками, наприклад PENG блоком. Особливістю лікування є металоостеосинтез (МОС). МОС — це сучасний метод лікування складних ушкоджень кісток і суглобів за допомогою спеціальних імплантів: пластин, стрижнів та спиць для зовнішньої фіксації, які закріплюються на кісткових уламках і відновлюють єдність кісток. МОС у даний час є одним із найбільш ефективних втручань у травматології та ортопедії. За допомогою МОС вдаєть-

ся повністю або частково відновлювати функціональність після складних осколкових пошкоджень, переломів, уроджених чи набутих дефектів кісткової тканини. Зазвичай у низці випадків такі оперативні втручання довготривалі і болючі, тому вимагають адекватного післяопераційного знеболювання.

Ефективне післяопераційне знеболювання пацієнтів травматологічного профілю, як і всіх післяопераційних хворих, одне з найважливіших і водночас непростих завдань сучасної медицини. Сучасні схеми мультимодальної анальгезії обов'язково включають парацетамол та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) із метою впливу на різні ланцюги сприйняття болю та зменшення використання опіоїдів та уникнення всім відомих побічних ефектів від їх використання.

За останні роки на фармацевтичному ринку не з'являються нові неопіоїдні анальгетики, якими б можливо було доповнити або змінити сучасні схеми мультимодального знеболювання. Тому єдиної ефективною на 100 % схеми мультимодального післяопераційного знеболювання пацієнтів травматологічного профілю на сьогодні не існує.

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojânij»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Шостак М.А., кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожичська, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: redact@i.ua

For correspondence: M. Shostak, Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

Ми пропонуємо огляд мультимодальної схеми знеболювання післяопераційного періоду в травматології та перспективи використання неопіоїдного анальгетика центрального механізму дії — нефопаму гідрохлориду.

Матеріали та методи

Проведений аналіз існуючих алгоритмів та рекомендацій щодо періоперативного знеболювання, пошук у медичних базах даних MEDSCAPE, PubMed, наведений власний досвід застосування нефопаму для знеболювання в періоперативному періоді пацієнтки із МОС стегнової кістки.

Результати

Сучасний алгоритм менеджменту болю у BPIT «Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU (PADIS)» рекомендує застосовувати як базовий анальгетик опіоїди, такі як морфін та фентаніл. Морфін шляхом постійної інфузії 2–5 мг/год або фентаніл шляхом постійної інфузії 20–50 мкг/год. Сильна рекомендація щодо застосування парацетамолу, що доведено знижує необхідність в опіоїдних анальгетиках через 24 години після операції. Щодо використання нефопаму гідрохлориду, то експерти PADIS пропонують використовувати нефопам (якщо немає протипоказань) як допоміжний засіб або навіть заміну опіоїдам для лікування пацієнтів із вираженим болем, але зазначають, що ця рекомендація умовна (дуже низька якість доказів), що визначає необхідність у його подальшому вивченні. Нефопам 20 мг має анальгетичну дію, порівнянну з дією 6 мг морфіну. Він має потенційні переваги щодо безпеки порівняно з наркотичними анальгетиками та неопіоїдними анальгетиками (наприклад, селективними нестероїдними протизапальними препаратами циклооксигенази), зокрема, не має шкідливого впливу на систему гемостазу, слизової оболонки шлунка, функцію нирок, моторику та роботу кишечника.

Клінічний випадок

До відділення травматології та ортопедії Київської міської клінічної лікарні № 6 (КМКЛ № 6) надійшла пацієнтка К., 72 років, із діагнозом «перелом лівої стегнової кістки». Враховуючи категоричну відмову пацієнтки від регіонарних методик знеболювання, оперативне втручання проводилось в умовах класичної схеми: TIVA + ШВЛ. Перед оперативним втручанням пацієнтка отримала як премедикацію: нефопам гідрохлорид 20 мг в/м, парацетамол 1000 мг в/в, кеторолак 30 мг в/в, ондасетрону 8 мг в/в. Індукція ввідної анестезії проводилася введенням пропофолу 1% 2,5 мг/кг, фентанілу 0,5 мкг/кг, есмерону 0,5 мг/кг. Підтримання анестезії проводилось розчином пропофолу 1% за допомогою постійної інфузії через перфузор із розрахунку 6–8 мг/кг/год, глибина анестезії постійно контролювалася біспектральним ЕЕГ-моніторингом. Анальгетичний компонент інтраопераційно підтримувався розчином фентанілу 0,005% 0,3 мкг/кг/хв. Після закінчення оперативного втручання з приводу МОС

Таблиця 1

Час	ВАШ, бали	АТс/д, мм рт.ст.	ЧСС, уд/хв	Стан психоемоційного комфорту
12:00	2	120/75	66	😊
18:00	2	125/85	78	😊
24:00	2	115/65	70	😊
06:00	1	115/60	64	😊
12:00	0	110/65	60	😊

стегнової кістки лівої нижньої кінцівки пацієнтка лікувалася у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії, знеболювання проводили за мультимодальною схемою із додаванням нефопаму гідрохлориду 20 мг в/м кожні 6 годин до парацетамолу 1000 мг через 6 год, кожні 8 годин кеторолак 30 мг в/в. Весь час лікування хвора не потребувала введення наркотичних анальгетиків. Біль оцінювали кожні 4 години протягом 2 днів за допомогою візуальної аналогової шкали болю (ВАШ), здійснювали контроль гемодинаміки (АТс, АТд, ЧСС), ЕКГ-моніторинг, стан психоемоційного комфорту.

Наша пацієнтка відмічала адекватне знеболювання, відсутність дискомфорту в місці оперативного втручання, стан психоемоційного комфорту залишався задовільним. Схематично в табл. 1 ми подали досліджувані параметри та отримані результати із досліджуваним часовим інтервалом.

Обговорення

Незважаючи на ефективність сучасних схем мультимодальної анальгезії, основним рекомендованим препаратом для знеболювання у BPIT, а часто і поза BPIT досі лишається морфін.

Морфіну гідрохлорид має гарний анальгетичний ефект, однак у низці ситуацій використовувати його потрібно з обережністю, а в деяких випадках і взагалі слід відмовитися й перейти на інші, більш безпечні анальгетики, у тому числі і ненаркотичні анальгетики центральної дії.

Знеболювання морфіну гідрохлоридом пацієнтів літнього віку в післяопераційному періоді нерідко спричиняє виражену ейфорію з подальшим розвитком делірію. Слід пам'ятати про депресію дихання та гіпотензію з розвитком циркуляторної недостатності й коматозного стану. Пов'язані з опіоїдами побічні ефекти в післяопераційному періоді призводять до подовження перебування пацієнта в стаціонарі та збільшення витрат на лікування.

Нестероїдні протизапальні препарати можуть збільшувати ризики геморагічних ускладнень, кровотеч, ерозивно-виразкових уражень шлунково-кишкового тракту. Парацетамол може давати такі небажані побічні реакції, як тромбоцитопенія, підвищення рівня печінкових трансаміназ, із боку серцево-судинної системи — артеріальну гіпотензію, тахікардію. Однак при внутрішньовенному введенні парацетамол у періопераційному періоді зменшує ризик нудоти та блювання, що пов'язане із покращенням анальгезії, а не зі зменшенням кількості опіоїдів.

Враховуючи вік пацієнтів і наявність супутньої артеріальної гіпертензії, не слід використовувати в післяопераційному періоді з метою знеболювання розчин кетаміну. Також грізним ускладненням у пацієнтів літнього віку при використанні кетаміну є делірій. У свою чергу, використання ненаркотичного анальгетика нефопаму гідрохлориду дає надійний анальгетичний ефект у комбінації із НПЗП та парацетамолом. Також нефопаму гідрохлорид виявляє позитивну властивість запобігати післяопераційному тремтінню. Але слід бути обережним, призначаючи препарат пацієнтам із печінковою та нирковою недостатністю в зв'язку з ризиком накопичення, що підвищує ймовірність виникнення побічних реакцій.

Нашу увагу привернула робота авторів із служби ортопедичної та травматологічної хірургії, Університет Франсуа Рабле, CHRU de Tours, Франція, які проводили своє дослідження щодо післяопераційного знеболювання пацієнтів після операції МОС нижньої кінцівки, поєднуючи в післяопераційному періоді парацетамол, кетопрофен, кетамін і нефопам. Останній, за інформацією авторів, пацієнти отримували у вигляді постійної інфузії (120 мг/добу) протягом 48 годин. За висновками авторів, дана методика не дала можливості повністю відмовитись від наркотичних анальгетиків у післяопераційному періоді, із використанням саме такої схеми мультимодальної анальгезії. Автори відзначають: хоча нефопам і не зміг зменшити потребу в морфіні в їхньому дослідженні, але він зменшив декілька побічних ефектів морфіну, включаючи порушення зору, ейфоричний стан, свербіж та нудоту/блювання. На відміну від французьких колег, наш досвід використання нефопаму гідрохлориду відрізняється, ми включили його в премедикацію, а в післяопераційному періоді — і в схему мультимодальної анальгезії до комбінації парацетамол + кеторолак, дана схема демонструє суттєвий результат щодо зменшення інтенсивності болю, а також це дало нам можливість утриматись від використання наркотичних анальгетиків після операцій на нижній кінцівці. Також, на відміну від французьких колег, наші пацієнти не були прикуті до перфузора з постійною інфузією нефопаму гідрохлориду, тим самим не затримувалася рання активізація пацієнтів.

Висновки

Сучасні підходи до лікування гострого післяопераційного болю дозволили значно зменшити використання опіоїдів, але так і не вирішили основне завдання —

тривале та ефективне знеболювання. Незважаючи на постійну увагу медичної спільноти до лікування саме гострого післяопераційного болю (2017 рік був роком боротьби з болем), ця проблема є досі актуальною та невирішеною. На думку авторів, додавання препарату нефопаму гідрохлориду в схему мультимодальної анальгезії може бути перспективним у менеджменті болю. Треба взяти до уваги таку особливість препарату, як профілактика післяопераційного тремтіння, що є корисним у наших умовах. Безумовно, для кінцевого висновку необхідні додаткові дослідження.

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

Список літератури

1. Du Manoir B., Aubrun F., Langlois M., Le Guern M.E., Alquier C., Chauvin M., Fletcher D. *Br. J. Anaesth.* 2003 Dec. 91(6). 836-41.
2. Merle J.C., Vandroux D., Odin I., Dupuis J.L., Bougault A., Mehaddi Y., Nathan N. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2005 Jan. 24(1). 13-8. doi: 10.1016/j.annfar.2004.11.008.
3. Aveline C., Gautier J.F., Vautier P., Cognet F., Hetet H.L., Attali J.Y., Leconte V., Leborgne P., Bonnet F. *Eur. J. Pain.* 2009 Jul. 13(6). 613-9. doi: 10.1016/j.ejpain.2008.08.003. *Epub* 2008 Sep 14.
4. Remérand F., Le Tendre C., Rosset P., Peru R., Favard L., Pourrat X., Laffon M., Fusiardi J. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2013 Apr. 99(2). 169-74. doi: 10.1016/j.otsr.2012.08.007. *Epub* 2012 Dec 21.
5. Oh C.S., Jung E., Lee S.J., Kim S.H. *Curr. Med. Res. Opin.* 2015 Aug. 31(8). 1599-607. doi: 10.1185/03007995.2015.1058251. *Epub* 2015 Jul 9.
6. Kapfer B., Alfonsi P., Guignard B., Sessler D.I., Chauvin M. *Anesth. Analg.* 2005 Jan. 100(1). 169-174.
7. Eiamcharoenwit J., Chotisukarat H., Tainil K., Attanath N., Akavipat P. *F1000Res.* 2020 Jun 4. 9. 516.
8. Remérand F., Le Tendre C., Rosset P., Peru R., Favard L., Pourrat X., Laffon M., Fusiardi J. *Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique.* April 2013. 99. 2. 138-143.
9. Kapfer B., Alfonsi P., Guignard B., Sessler D.I., Chauvin M. *Anesth. Analg.* 2005 Jan. 100(1). 169-174.
10. *Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU.*

Отримано/Received 03.12.2021

Рецензовано/Revised 13.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 15.12.2021 ■

M.A. Shostak, V.V. Kryzhevskiy, O.E. Domoratskiy, V.Yu. Hladkykh, O.A. Yakubets
National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
PNPU "Kyiv City Clinical Hospital 6", Kyiv, Ukraine

Perspectives of using modern systemic analgesics for the relief of acute postoperative pain in patients with traumatology profile

Abstract. Using a multimodal analgesia scheme based on paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs does not always allow us to effectively control the pain syndrome. Regional techniques of analgesia certainly look very attractive, especially for patients with orthopedic-traumatology profile, but they also have their drawbacks: cost, technical complexity, addiction to local anesthetics, etc. Using of opioids is a classic pain control scheme, with well-known positive and negative effects. Thus, the search for

alternative schemes for postoperative pain management is necessary for modern anesthesiology, intensive care, surgery, traumatology. The use of the systemic analgesic nefopam hydrochloride in multimodal analgesia schemes looks quite attractive. The article discusses the current state of postoperative analgesia and the possibility of using nefopam hydrochloride for pain relief.

Keywords: multimodal analgesia; nefopam hydrochloride; paracetamol; postoperative analgesia

УДК 616.379-008.64:616-06:617.582-089.873

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1481>Масуді А.В.¹, Дзюба Д.О.², Чхаїдзе О.Т.³, Лоскутов О.А.²¹ КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ, Україна² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна³ Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

Клінічний випадок анестезіологічного забезпечення пацієнтів при реконструктивних операціях з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок з низькою фракцією викиду лівого шлуночка

Резюме. Низька фракція викиду часто є супутньою патологією при облітеруючому атеросклерозі нижніх кінцівок у літніх людей, які звертаються за анестезіологічною допомогою, та складним викликом для анестезіолога через підвищений ризик періопераційних ускладнень. Комбінований ризик низької фракції викиду і поганий серцевий резерв можуть призвести до збільшення періопераційної смертності при реконструктивних операціях з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок. У цій статті проведено аналіз подібного клінічного випадку з порівнянням тактики анестезіологічного менеджменту зі світовою практикою. Розбір клінічного випадку та його аналіз показує, що нейроаксіальні методи та регіональні блокади дають кращі результати у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, які перенесли некардіологічні операції, порівняно із загальною анестезією.

Ключові слова: облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок; нейроаксіальна блокада; фракція викиду лівого шлуночка; пахвово-стегнове шунтування

Вступ

Серцево-судинні захворювання є однією з головних причин смертності в усьому світі, й Україна не є винятком. Результати проведеного у 2019 році дослідження STEPS свідчать, що показник смертності при серцево-судинних захворюваннях серед усіх неінфекційних захворювань у нашій країні становить 63 % [1]. Україна посідає одне з перших місць в Європі за показниками смертності від хвороб системи кровообігу (459,48 на 100 000 населення), які істотно перевищують показники у Франції (30,08 на 100 000 населення), Німеччині (75,09 на 100 000 населення), Польщі (88,37 на 100 000 населення), Великобританії (76,11 на 100 000 населення) [2]. Причиною серцево-судинних захворювань є атеросклероз судин. Ураження артерії атеросклерозом має улюблені локалізації: серце (інфаркт), судини го-

ловного мозку (інсульт), судини нижніх кінцівок (гангрена). Хронічна серцева недостатність (ХСН) є серйозним тягарем для здоров'я, що вражає 40 мільйонів людей у всьому світі, а дилатаційна кардіоміопатія є однією з її основних причин [3]. Кількість пацієнтів із ХСН, яким планується оперативне втручання, продовжує зростати, і анестезіологи відповідальні за надання безпечної періопераційної допомоги пацієнтам з низькою фракцією викиду (ФВ). Таким чином, наявна велика кількість пацієнтів, які мають кардіологічну патологію та потребують досконалої передопераційної підготовки, безпечного інтраопераційного анестезіологічного менеджменту та якісного післяопераційного знеболювання з метою зниження періопераційних ускладнень. Основними цілями передопераційної оцінки кардіологічних пацієнтів для некардіологічно-

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojânij»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Дзюба Дмитро Олександрович, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; факс: +38(044)440-02-48; e-mail: dr_dzuba@ukr.net

For correspondence: Dmytro Dzyuba, Associate Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; fax: +38(044)440-02-48; e-mail: dr_dzuba@ukr.net

го оперативного втручання є стратифікація ризику та потенційне зниження цього ризику безпечними методами. Ці втручання можуть включати модифікацію медикаментозної терапії або хірургічного підходу, більш інтенсивний інтраопераційний моніторинг, техніку анестезії. У випадку з практики, який буде наведено, описується поєднання найбільш безпечних методик анестезіологічного та хірургічного забезпечення з метою мінімізації інтраопераційного та післяопераційного ризику.

Мета: на основі аналізу клінічного випадку анестезіологічного забезпечення пацієнта з низькою фракцією викиду лівого шлуночка при реконструктивній операції з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок провести порівняння тактики анестезії зі світовою практикою.

Клінічний випадок

За період з 2019 по 2021 рік проведено в особистій практиці анестезіологічне забезпечення п'яти пацієнтам з низькою фракцією викиду лівого шлуночка при реконструктивних операціях з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок. Фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) становила від 28 до 37 %, що вказує на тяжке порушення систолічної функції серця. Пацієнтам проводились такі оперативні втручання: тромбектомія стегнової артерії пацієнту з ФВЛШ 28 % під епідуральною анестезією, стегново-підколінне шунтування пацієнту з ФВЛШ 32 % під блокадою n. femoralis, n. ischiadicus, n. obturatorius, ампутація нижньої кінцівки пацієнту з ФВЛШ 37 % під спінальною анестезією та стегново-підколінне шунтування під комбінацією епідуральної анестезії та блокад n. femoralis, n. ischiadicus, n. obturatorius пацієнту з ФВЛШ 33 %.

Один із цих клінічних випадків у пацієнта старечого віку з синдромом Леріша, тяжкою хронічною обструктивною хворобою легень та ФВЛШ 30 % пропонуємо детально розглянути в цій статті.

Пацієнт Н., 90 років (вага 72 кг, зріст 175 см), був госпіталізований до нашої лікарні з приводу критичної ішемії правої нижньої кінцівки. З анамнезу відомо, що страждає на хронічну серцеву недостатність IV ФК за NYHA на фоні дисметаболічної кардіоміопатії. Пред'являв скарги на наявність виразок та постійного інтенсивного болю в спокої, що відповідає 4-й стадії облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок за класифікацією Фонтейна — Покровського. За візуальною аналоговою шкалою хворий відчував інтенсивний біль, що відповідає 8–9 балам. На рентгенограмі грудної клітки виявлена кардіомегалія. ЕКГ-дані: фібриляція передсердь, постійна форма, ЧСС 61–103/хв. На ехокардіографії виявлено розширене ліве передсердя, кальцифікований аортальний клапан, легенева гіпертензія, діастолічна дисфункція лівого шлуночка II ступеня та фракція викиду лівого шлуночка 30 %. Результат тесту легеневої функції: тяжка обструкція, ОФВ1 25–75 %, PRE = 40 %. Концентрація гемоглобіну становила 140 г/л, а гематокрит — 35 %. Інші біохімічні порушення включали легку гіперглікемію та лейкоцитоз. Препарати, які пацієнт приймав до госпіталізації,

включали аспірин, аторвастатин, фуросемід і метопролол. Ризик за класифікацією Американської асоціації анестезіологів — IV. Ми також розрахували ризик серцево-судинних ускладнень за критеріями Lee > 11 %, ризик за шкалою Голдмана (мультифакторний індекс ризику кардіальних ускладнень при некардіологічних оперативних втручаннях) відповідав 50 балам, тобто IV класу — кількість ускладнень 78 % [4].

Беручи до уваги тяжкість коморбідного стану пацієнта, йому показано таке екстраанатомічне хірургічне лікування синдрому Леріша, як пахвово-стегнове алошунтування [5].

Після отримання інформованої згоди та пояснення ризиків пацієнта доставили в операційну, де встановили стандартний моніторинг, а через носову канюлю подачу зволоженого кисню 3 л/хв. Для контролю виділення сечі встановили сечовий катетер. Потім пацієнта перемістили в положення сидячи для проведення епідуральної анестезії. Проведено катетеризацію епідурального простору на рівні L2–L3 із заведенням катетера на 6 см, введено тест-дозу 12,5 мг бупівакаїну 0,25% та в подальшому з метою інтраопераційного знеболювання — 25 мг бупівакаїну 0,25%.

Під час операції контролювали ЕКГ, неінвазивний артеріальний тиск (АТ), частоту пульсу (ЧСС) та насичення киснем SpO_2 . Передопераційні показники: ЧСС 99/хв, АТ 130/100 мм рт.ст. та SpO_2 95–99 % при диханні повітрям. Для тунелювання трансплантата підшкірно використовували ін'єкції розведеного розчину місцевого анестетика. Життєві показники підтримувалися в межах 20 % від вихідного рівня. За час оперативного втручання внутрішньовенно введено 800 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Вазопресори не призначались. Візуальна аналогова шкала 1–2 бали через 3,8 та 12 годин після операції. Післяопераційне знеболювання проводилось через епідуральний катетер 0,125% розчином бупівакаїну гідрохлориду. Пацієнт був переведений у ВРІТ для подальшого спостереження, а потім через 2 години доставлений у відділення. Він не відчував жодних побічних ефектів післяопераційної терапії, включаючи нудоту, блювання, свербіж, гіпотензію, під час післяопераційного періоду.

Обговорення

Облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок — це захворювання магістральних артерій, яке проявляється частковим (стеноз) або повним (оклюзія) перекриттям просвіту артерії атеросклеротичними бляшками, що утворюються внаслідок відкладення в стінці артерії холестерину. Наростаюче звуження просвіту артерій неминуче призводить до порушення живлення м'язів та інших тканин нижніх кінцівок. У результаті цього відбувається порушення функції нижніх кінцівок, розвиток трофічних виразок і гангрен, що згодом призводить до ампутації нижньої кінцівки.

При прогресуванні симптомів облітеруючого атеросклерозу збільшується частота виникнення ішемічної хвороби серця на 54–57 %, гіпертонічної хвороби — на 70–75 %, порушень мозкового кровообігу — на 20–22 % [6].

Класифікація Фонтейна — Покровського (табл. 1) є класичною та найчастіше вживаною. Пацієнти з I стадією зазвичай навіть не звертаються до лікаря. II стадія перемірної кульгавості є найбільш поширеною, однак клінічну зацікавленість лікаря-анестезіолога викликають III та IV стадії, що й відносять до критичної ішемії. Наявність виразок та постійного болю в спокої є одним із основних симптомів цього стану. Больовий синдром підсилюється в горизонтальному положенні, при русі та в нічний час. Звичайні схеми призначення анальгетиків зазвичай є неефективними, що призводить до збільшення їх дозувань та призначення наркотичних препаратів [7, 8].

Причиною, чому пацієнту виконано пахово-фemorальне шунтування, а не аортобіфemorальне відкрите алошунтування, є саме те, що пацієнт має вкрай високий анестезіологічний та кардіальний ризик. Пахово-стегове шунтування (аксиларно-стегове шунтування) зазвичай використовується як один із хірургічних методів лікування синдрому Леріша. Це важливий екстраанатомічний хірургічний підхід, що включає різноманітні хірургічні тактики, такі як пахово-одностороннє шунтування стегової артерії, аксиларно-двостороннє стегове шунтування та двостороннє аксиларно-стегове шунтування [9]. Його функціональність, як правило, не перевершує інтраанатомічний абдомінальний аортобіфemorальний шунт, але цей доступ відіграє важливу роль при таких станах, як інфекційні захворювання черевної аорти та тяжкість загального стану пацієнта [9], тобто у пацієнтів з високим ризиком періопераційних ускладнень. Довгострокові ускладнення після пахово-стегового шунтування включають тромбоз, артеріальну емболію нижніх кінцівок та інфекцію. В табл. 2 описано вплив хірургічної процедури на кардіальні ускладнення в періопераційному періоді.

Серцева недостатність є патологією високого ризику зі значною періопераційною захворюваністю та смертністю, що демонструє необхідність ретельної оцінки, оптимізації та планування анестезії для пацієнтів, які перенесли кардіологічні або некардіологічні операції. Якщо є ознаки загострення ХСН у пацієнтів, які госпіталізовані для невідкладного хірургічного втручання, процедуру слід відкласти, якщо це можливо, до тих пір, поки не буде компенсована серцева функція і не буде досягнута стабільність гемодинаміки [10]. У США близько 2 мільйонів пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю. Низька фракція викиду лівого шлуночка, низький серцевий викид, високий кінцевий діастолічний тиск у лівому шлуночку та ехокардіографічно виміряні норми руху стінки є важливими індикаторами дисфункції лівого шлуночка.

Фракція викиду — це відсоток об'єму крові, що викидається з лівого шлуночка при кожному ударі серця, зазвичай він становить 55–70 %. Легко/помірно знижена ФВ — на 40–54 % вказує на неоптимальну систолічну функцію, тоді як ФВ менше від 35 % часто вказує на серйозне порушення систолічної функції серця.

Існує обмаль даних щодо використання певної анестезіологічної методики для пацієнтів зі зниженою ФВЛШ [11]. При будь-якій хірургічній процедурі за низької ФВЛШ підтримка гемодинамічної стабільності та навіть інтраопераційне виживання стає складним питанням. Необхідно докласти зусиль для запобігання інтраопераційній артеріальній гіпотензії та досягнення належного глибокого рівня анестезії [4].

Наприклад, у статті Н. Mulugeta та співавторів вказано, що результати застосування нейроаксіальної анестезії у пацієнтів із серцевими захворюваннями чітко не відомі, але багато клініцистів можуть рекомендувати епідуральну анестезію для досягнення більш поступової та гемодинамічно стабільної анестезії.

Таблиця 1. Класифікація облітеруючих захворювань артерій нижніх кінцівок Фонтейна — Покровського [8]

Стадія	Назва	Клінічна картина
1	Первинні прояви	Блідість кінцівок, мерзлякуватість, порушення чутливості, підвищене потовиділення
2	Переміжна кульгавість	Поява болю при ходьбі від 200 м (стадія IIa) Поява болю при ходьбі менше ніж 200 м (стадія IIб)
3	Болі у спокої	Больовий синдром у нічні години, поява болю при ходьбі менше ніж 50 м
4	Поява виразок	Потужний больовий синдром, поява виразок

Таблиця 2. Стратифікація серцевого ризику для некардіологічних хірургічних процедур [17]

Стратифікація ризику	Хірургічне втручання
Високий (заявлений серцевий ризик часто перевищує 5 %)	Операція на аорті та інших великих судинах, операція на периферичних судинах
Середній (заявлений серцевий ризик зазвичай становить від 1 до 5 %)	Загальна та торакальна хірургія, каротидна ендартеректомія, хірургія голови та шиї, ортопедична хірургія, хірургія передміхурової залози
Низький (заявлений серцевий ризик, як правило, менше ніж 1 %)	Ендоскопічні процедури, поверхневі процедури, хірургія катаракти, хірургія грудей, амбулаторна хірургія

тезії. Під час свого дослідження вони з командою вибрали методом анестезіологічного забезпечення низькодозову унілатеральну спінальну анестезію з додаванням ад'юванту дексметомідину та фентанілу, у висновках вказавши, що одноразово використовували болюсне введення фенілефрину для уникнення гіпотонії [12]. Це дуже показово перекликається з особистим випадком із практики проведення спінальної анестезії пацієнту з ФВЛШ 37 % під час ампутації нижньої кінцівки. Під час оперативного втручання також виникали гемодинамічні зміни, а саме гіпотонія. Автори також зазначають, що встановлено, що дексметомідин, високоселективний агоніст α_2 -рецепторів, має антиноцицептивну дію при інтратекальному введенні. Це було пов'язано з тривалим руховим і сенсорним блоком хребта і знижувало потребу в післяопераційних анальгетиках [13].

У 2014 році A. Shaheen та співавторами було проведено ретроспективне дослідження, у якому описано досвід проведення анестезіологічного забезпечення у 236 пацієнтів з дуже низькою ФВЛШ (20–35 %) з 1 липня 2014 року по 30 червня 2017 року [14]. У цьому ретроспективному дослідженні порівнювались різні методи анестезії. Регіонарна анестезія, що використовується окремо або в комбінації із загальною анестезією, має перевагу щодо зменшення післянавантаження, що може покращити серцевий викид.

Однак, щоб уникнути гіпотонії, необхідно запобігти гіперфузії міокарда. Саме регіонарні блокади досягають достатньої анестезії і таким чином дають можливість уникнути загальної, нейроаксальної анестезії, супутньої гіпотензії та аритмії, які можуть бути шкідливими для пацієнтів з низькою фракцією викиду [14]. Також у статті наголошується, що порівняно із загальною анестезією нейроаксальна анестезія може знизити 30-денну смертність у пацієнтів із середнім та високим серцевим ризиком, які перенесли некардіологічну операцію [15].

У статті іншого автора також наводиться випадок проведення анестезіологічного забезпечення літньому пацієнту зі зниженою ФВЛШ. Vishwanath R. Hiremath описує застосування регіонарних блокувань нервових сплетень під час пластики пахової грижі. І також робить висновки, що регіонарна анестезія, яка використовується окремо або в поєднанні із загальною анестезією, має перевагу щодо зменшення післянавантаження, що може покращити серцевий викид [16].

А в статті Amit Kumar Mittal та співавторів описується випадок проведення анестезії пацієнту із серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду при радикальній холецистектомії з операцією з резекції печінки. Пацієнту проводилось оперативне втручання під комбінованою анестезією (епідуральна анестезія та загальна анестезія). Під час індукції у пацієнта виникла гіпотензія, яка інтраопераційно корегувалась міметиками. Середній артеріальний тиск тримався в межах 44–62 мм рт.ст. [17].

Також дуже цікавий опис проблематики можна знайти в тексті роботи Valérie Smit-Fun та Wolfgang F. Buhre, які зазначають, що за останні 18 місяців було

опубліковано нові відомості про короткострокові та довгострокові наслідки ХСН у періопераційному періоді. Роль фракції викиду лівого шлуночка була вивчена у пацієнтів, які не перенесли хірургічну операцію, і було продемонстровано, що фракція викиду менше ніж 30 % пов'язана зі значним збільшенням смертності та інфаркту міокарда [17]. У висновках автори відзначають: «ХСН є джерелом значної періопераційної захворюваності та смертності, і на відміну від ішемічної хвороби серця знання щодо неї дуже обмежені, отже, терміново необхідні додаткові дослідження» [18].

Висновки

1. Пацієнти, які мають кардіологічну патологію, потребують досконалої передопераційної підготовки, безпечного інтраопераційного анестезіологічного менеджменту та якісного післяопераційного знеболювання з метою зниження періопераційних ускладнень. ХСН є джерелом значної періопераційної захворюваності та смертності, і на відміну від ішемічної хвороби серця знання щодо неї дуже обмежені, отже, терміново необхідні додаткові дослідження.

2. Застосування епідуральної анальгезії, регіонарних методик та низьких доз місцевих анестетиків є безпечним методом анестезії у пацієнтів високого анестезіологічного ризику зі зниженою фракцією викиду.

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

Список літератури

1. <https://moz.gov.ua/article/health/zahvorjuvannja-sercevo-sudinnoi-sistemi-faktori-riziku-ta-profilaktika> (Last accessed: 29.09.2021)
2. Лоскутов О.А., Бондар М.В., Тодуров Б.М. [та ін.]. Оцінка передопераційного статусу пацієнта і підготовка до хірургічного втручання: Навч.-метод. посіб. Київ: Гордон, 2019. 69 с.
3. Caviedes Bottner P., Córdova Fernández T., Larrain Valenzuela M., Cruces Romero P. Dilated cardiomyopathy and severe heart failure. An update for pediatricians. Arch. Argent Pediatr. 2018 Jun 1. 116(3). e421-e428.
4. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur. J. Anaesthesiol. 2014. 31(10). 517-573.
5. Ascher E., Veith F.J., Gopal K. Extra-anatomic Bypasses. Haimovici's Vascular Surgery: John Wiley & Sons, Ltd, 2012.
6. Лазарева М.А., Мацких А.Ю., Лазарева М.А. Заболевания периферических артерий, артериол и капилляров: Учебное пособие для амбулаторно-поликлинических хирургов. Екатеринбург: УГМУ, 2014. 88 с.
7. Coats P., Wadsworth R. Marriage of resistance and conduit arteries breeds critical limb ischemia. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2005. 288. № 3. H1044-H1050.

8. Дзюба Д.О., Недашківський С.М. Варіанти періопераційного знеболювання хворих із критичною ішемією нижніх кінцівок, що прооперовані методом ендоваскулярної балонопластики. *Медицина неотложных состояний*. 2016. 3(74). 72-74.

9. Kang She, Xiansheng Zhang, Jie Yin, Gong Cheng, Xiangrong Chen & Yufei Zhang. Case report: lateral axillary-profunda femoris artery bypass for acute lower limb ischemia due to thrombosis after bi-lateral axillofemoral bypass. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2020. 15. Article number: 206.

10. Van Diepen S., Bakal J.A., McAlister F.A., Ezekowitz J.A. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing noncardiac surgery: an analysis of 38 047 patients. *Circulation*. 2011. 124(3). 289-296. doi: 10.1161.110.011130.

11. Smit-Fun V., Buhre W.F. The patient with chronic heart failure undergoing surgery. *Curr. Opin. Anaesthesiol*. 2016 Jun. 29(3). 391-6.

12. Hailemariam Mulugeta, Abebayehu Zemedkun and Hailemariam Getachew. Selective Spinal Anesthesia in a Patient with Low Ejection Fraction Who Underwent Emergent Below-Knee Amputation in a Resource-Constrained Setting. *Local regional anesthesia*. 2020 Oct 12. 13. 135-140.

13. Niu X.Y., Ding X.B., Guo T., Chen M.H., Fu S.K., Li Q. CNS Neurosci Effects of intravenous and intrathecal dexmedetomidine in spinal anesthesia: a meta-analysis. *Ther*. 2013 Nov. 19(11). 897-904.

14. Shaheen M.S.A., Sardar K., Chowdhury A.K.M.N., Rahman M.M., Alam M.N.A., Ahmed R., Uddin M.J. Ejection Fraction < 35 % — Anaesthetic Experience of 236 Cases: A Retrospective Study. *AKMMC J*. 2018. 9(2). 114-120.

15. Sessler D.I., Sigl J.C., Kelley S.D., et al. Hospital stay and mortality are increased in patients having a “triple low” of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology*. 2012. 116. 1195-1203.

16. Vishwanath R. Hiremath, Sri Lakshmi Narayana. Anaesthetic management of the patient with low ejection fraction *International Journal of Basic and Applied Medical Sciences. An Open Access, Online International Journal*. 2014 May-August. 4(2). 8-11. Available at: <http://www.cibtech.org/jms.htm>

17. David L. Reich Cardiac risk in noncardiac surgery: The pre-operative period. New York, NY. 10029. *Abri-Junio 2010. Vol. 33 (suppl. 1). S240-S247.*

18. Mittal A.K., Chowdhury, Arora M., Jain C.R. Anesthetic management of a patient with heart failure and reduced ejection fraction for radical cholecystectomy with liver resection surgery. *Indian Anaesth. Forum*. 2017. 18. 19-22.

Отримано/Received 17.12.2021

Рецензовано/Revised 22.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 24.12.2021 ■

A.V. Masudi¹, D.O. Dziuba², O.T. Chkhaidze³, O.A. Loskutov²

¹ PNP KRC “Kyiv Regional Clinical Hospital”, Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University, Kyiv, Ukraine

³ Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

A clinical case of anaesthetic management during reconstructive operations for obliterating atherosclerosis of the lower extremities with a low left ventricular ejection fraction

Abstract. Low ejection fraction is often a concomitant pathology in obliterating atherosclerosis of the lower extremities in the elderly seeking anesthetic care and a difficult task for the anaesthetist due to the increased risk of perioperative complications. The combined risk of low ejection fraction and poor cardiac reserve may lead to increased perioperative mortality during reconstructive surgery for obliterating atherosclerosis of the lower extremities. This article analyzes such a clinical case with a comparison of the tactics of

anaesthetic management with world practice. Analysis of the clinical case shows that neuraxial methods and nerve block anesthesia provide better results in patients with cardiovascular diseases who have undergone non-cardiological surgery compared to general anesthesia.

Keywords: obliterating atherosclerosis of the lower extremities; neuraxial blockade; left ventricular ejection fraction; axillary-femoral bypass surgery