

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 19, № 4, 2023

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



МЕДИЦИНА[®] НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Том 19, № 4, 2023

ОСОБЛИВОСТІ ОРГАНІЗАЦІЇ ЗНЕБОЛЮВАННЯ
ОПІОЇДНИМИ АНАЛГЕТИКАМИ В ПАЦІЄНТІВ
З ФАНТОМНИМИ БОЛЯМИ ПІСЛЯ АМПУТАЦІЇ КІНЦІВОК
УНАСЛІДОК ВОГНЕПАЛЬНИХ ПОРАНЕНЬ


ZASLAVSKY[®]
Publishing house

www.mif-ua.com

КАПНОМЕТРІЯ
У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

ПЕРІОПЕРАЦІЙНА ТРОМБОЦИТОПЕНІЯ:
ОГЛЯД СУЧАСНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ
ТА ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ В КЛІНІЧНУ ПРАКТИКУ

LUNG MORPHOLOGY CHANGES
IN PATIENTS WITH COVID-INDUCED ACUTE RESPIRATORY
DISTRESS SYNDROME DEPENDING
ON THE RESPIRATORY THERAPY OPTIONS

ЗВ'ЯЗОК МЕХАНІЧНОЇ ДИСИНХРОНІЇ МІОКАРДА
ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЗІ СТУПЕНЕМ ОКЛЮЗІЇ
КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ
У ХВОРИХ ІЗ КОРОНАРНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

**ТЕМА НОМЕРА:
ДЕЯКІ ПИТАННЯ
АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ
ТА НЕВІДКЛАДНОЇ
ТЕРАПІЇ**

4

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

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

За підтримки:

**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 (UKRAINE)

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у серпні 2005 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік**

Том 19, № 4, 2023

**Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних
Scopus,**

**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, DOAJ**



mif.ua.com



Open Journal System

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Emergency Medicine (Ukraine)

*Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал*

Том 19, № 4, 2023

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.**

Адреса для звертань:
З питань передплати

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

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби

v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, 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 Інтернет вченою радою ДУ «ІЗНХ НАМН України», протокол № 6 від 15.06.2023

Українською та англійською мовами

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

Формат 60×84/8. Ум.-друк. арк. 9,30
Тираж 12 000 прим. Зам. 2023-mns-131

Адреса редакції:
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Тел.: +38 (057) 715-33-41.
E-mail: medredactor@i.ua
nikonov.vad@gmail.com
alexkeskov1963@gmail.com

(Тема: До редакції журналу «МНС»)
www.mif-ua.com
https://emergency.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор

Професор **Ніконов
Вадим Володимирович**
(Харків, Україна)

Науковий редактор

Професор **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)
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)
Іванова Ю.В. (Харків, Україна)
Климовицький В.Г. (Лиман, Україна)
Кобеляцький Ю.Ю. (Дніпро, Україна)
Курсов С.В. (Харків, Україна)
Лاخно І.В. (Харків, Україна)
Лоскутов О.А. (Київ, Україна)
Михайлуков Р.М. (Харків, Україна)
Новицька-Усенко Л.В. (Дніпро, Україна)
Пархоменко К.Ю. (Харків, Україна)
Підгірний Я.М. (Львів, Україна)
Феськов О.Е. (Харків, Україна)
Целуйко В.Й. (Харків, 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», 2023
© Заславський О.Ю., 2023

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Emergency Medicine (Ukraine)

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 19, № 4, 2023

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

Subscription index: 94563 (in Ukraine)



Co-founders:

*State Institution "Institute of General
and Urgent Surgery of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine",
Zaslavsky O.Yu.*

Managing Editor *Kuprinenko N.V.*

**Correspondence addresses:
Subscription department**

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

**Advertising and Drug
Promotion Department**

v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the list of scientific periodicals of Ukraine, which can publish the results of dissertations on competition of the scientific degrees of doctor and candidate of sciences. Order of the MES of Ukraine dated 17.03.2020 No. 409. Category B Recommended for publication and distribution over the Internet by the scientific council of the State Institution "IGUS of the NAMS of Ukraine", protocol No. 6 dated 15.06.2023

In Ukrainian and English

*Registration certificate KB № 17278-6048П.
Issued by State Registration Service of Ukraine
27.10.2010*

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 9,30
Circulation 12000. Order 2023-mns-131

Editorial office address:
P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine
Tel.: +38 (067) 325-10-26
E-mail: medredactor@i.ua
nikonov.vad@gmail.com
alexefskov1963@gmail.com

(Subject: Editorial board of the «Emergency Medicine»)
www.mif-ua.com
<https://emergency.zaslavsky.com.ua>

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Prof. **Vadim Nikonov**
(Kharkiv, Ukraine)

Scientific Editor

Prof. **Valeriy Boiko**
(Kharkiv, Ukraine)

Editorial Board

Yuriy Avdosyev (Kharkiv, Ukraine)

Aleksandr Bilchenko (Kharkiv, Ukraine)

Sergiy Vorotyntsev (Zaporizhzhia, Ukraine)

Marine Georgiyants (Kharkiv, Ukraine)

Dmytro D. Ivanov (Kyiv, Ukraine)

Yuliya Ivanova (Kharkiv, Ukraine)

Volodymyr Klymovytsky (Lyman, Ukraine)

Yurii Kobeliatsky (Dnipro, Ukraine)

Serhii Kursov (Kharkiv, Ukraine)

Igor Lakhno (Kharkiv, Ukraine)

Oleh Loskutov (Kyiv, Ukraine)

Rostyslav Mikhaylusov (Kharkiv, Ukraine)

Liudmyla Novytska-Usenko (Dnipro, Ukraine)

Kyrylo Parkhomenko (Kharkiv, Ukraine)

Yaroslav Pidhirnyi (Lviv, Ukraine)

Oleksandr Feskov (Kharkiv, Ukraine)

Vira Tseluyko (Kharkiv, Ukraine)

Volodymyr Chernii (Lyman, Ukraine)

Shorena Vashadze (Batumi, Georgia)

Macas Andrius (Kaunas, Lithuania)

Stefan De Hert (Ghent, Belgium)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© State Institution "Institute of General and Urgent Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 2023
© Zaslavsky O.Yu., 2023

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 5

Науковий огляд

Криштафор Д.А., Кравець О.В., Клизуненко О.М.,
 Єхалов В.В., Станін Д.М.
 Капнометрія у відділенні інтенсивної терапії
 (огляд літератури) 6

Оригінальні дослідження

Корсунів В.А., Бочарова Т.В., Скорик В.С., Георгіянци М.А.,
 Лизогуб М.В., Одиноць І.Ю., Лизогуб К.І., Лісієнко Ю.О.
 Морфологічні зміни легеневої тканини
 в пацієнтів із COVID-індукованим гострим
 респіраторним дистрес-синдромом залежно
 від варіанта респіраторної терапії 15

Гавриков О.Є., Купін В.І., Коломаченко В.І.
 Порівняння ефективності найвіддаленіших
 підходів до аналгезії після тотальної артропластики
 кульшового суглоба 24

Криштафор Д.А., Криштафор А.А., Галушак А.Я.,
 Минка В.Ю., Селезньова У.В., Грабова Г.Ю.
 Антибіотикотерапія при вогнепальній бойовій
 травмі: вісім років по тому (ретроспективне
 обсерваційне дослідження) 31

Більченко О.В., Мехтієва Фатма Барат кизи,
 Більченко А.О.
 Зв'язок механічної дисинхронії міокарда
 лівого шлуночка зі ступенем оклюзії коронарних
 артерій у хворих із коронарною
 хворобою серця 39

Кучин Ю.Л., Кузнецов А.Д., Гибало Р.В., Слободянюк А.Т.,
 Мервінський Н.С., Драч С.О., Горошко В.Р.
 Особливості організації знеболювання опіюідними
 аналгетиками в пацієнтів з фантомними болями
 після ампутації кінцівок унаслідок вогнепальних
 поранень 47

Яковенко О.К., Грифф С.Л., Гоффманн С., Ханін О.Г.,
 Ходош Е.М., Дзюблик Я.О.
 Патоморфологічні зміни в легенях
 при тяжкому COVID-19 51

Більченко А.О., Копиця М.П., Петюніна О.В.,
 Вишневіська І.Р., Родіонова Ю.В.
 Прогностична роль ММП-9 та МПО в пацієнтів
 зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації
 після гострого коронарного синдрому 59

Лікаря, що практикує

Площенко Ю.О., Новіков С.П., Гавриш К.В.,
 Куц В.М., Карась Р.К.
 Періопераційна тромбоцитопенія: огляд сучасних
 рекомендацій та імплементація в клінічну практику 64

Пам'ять

Галушко О.А., Дзюба Д.О., Недашківський С.М.
 Професор Шлапак Ігор Порфирійович у спогадах
 і роздумах учнів (до 80-ліття від дня
 народження) 77

Contents

Editor's Page

Appeal of editor-in-chief 5

Scientific Review

D.A. Krishtafor, O.V. Kravets, O.M. Klygunenko,
 V.V. Yekhalov, D.M. Stanin
 Capnometry in the intensive care unit
 (literature review) 6

Original Researches

V. Korsunov, T. Bocharova, V. Skoryk, M. Georgiyants,
 M. Lyzohub, I. Odinets, K. Lyzohub, Y. Lisiienko
 Lung morphology changes in patients
 with COVID-induced acute respiratory distress
 syndrome depending on the respiratory
 therapy options 15

O.Y. Gavrykov, V.I. Kupin, V.I. Kolomachenko
 Comparison of the efficiency
 of the remote approaches for analgesia
 after total hip arthroplasty 24

D.A. Krishtafor, A.A. Krishtafor, A.Y. Halushchak,
 V.Y. Mynka, U.V. Seleznova, G.Y. Grabova
 Antibacterial therapy for combat
 gunshot trauma: eight years after
 (retrospective observational study) 31

O.V. Bilchenko, Fatma Barat kzy Mehtieva,
 A.O. Bilchenko
 The relationship between mechanical dyssynchrony
 of the left ventricular myocardium and the degree
 of coronary artery occlusion in patients with coronary
 artery disease 39

Iu.L. Kuchyn, A.D. Kuznetsov, R.V. Gybalo, A.T. Slobodianiuk,
 N.S. Mervinskiy, S.O. Drach, V.R. Horoshko
 Features of opioid analgesia s in patients
 with phantom limb pain
 after amputation due to gunshot
 wounds 47

O.K. Yakovenko, S.L. Griff, S. Hoffmann, O.H. Khanin,
 E.M. Khodosh, Ya.O. Dziuiblyk
 Pathomorphological changes in the lungs
 in severe COVID-19 51

A.O. Bilchenko, M.P. Kopytsya, O.V. Petyunina,
 I.R. Vishnevskaya, Iu.V. Rodionova
 Predictive role of MMP-9 and MPO in patients
 with reduced glomerular filtration rate after acute
 coronary syndrome 59

Practicing Physician

Yu.O. Ploshchenko, S.P. Novikov, K.V. Gavrish,
 V.M. Kusch, R.K. Karas
 Perioperative thrombocytopenia: review of current
 recommendations and implementation in clinical practice 64

Memory

O.A. Halushko, D.O. Dziuba, S.M. Nedashkivskiy
 Professor Ihor Porfyriiovych Shlapak in memoirs
 and reflections of students (on the 80th anniversary
 of his birth) 77

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.4.2023.1587>

Шановні колеги!

Незважаючи на всі складнощі, ми, співробітники Видавничого дому «Заславський», продовжуємо працювати, щоб ви могли, як і раніше, читати, дивитися, гортати наш з вами журнал «Медицина невідкладних станів», який увійшов до Scopus.

Четвертий номер журналу вийшов досить цікавим. У ньому ви знайдете і матеріали оригінальних досліджень, і лекції, і практичні рекомендації, які, сподіваюся, допоможуть у вашій непростій роботі.

Чекаємо на ваші відгуки!

І віримо в нашу велику країну Україну!

Річард Бах, із книги «Кишеньковий довідник Месії»:

*Великі нагороди чекають на тих,
Хто вибирає шляхетний і складний шлях,
Але ці нагороди стають явними лише через роки,
І кожен такий вибір робиться навпомацки,
Без жодних гарантій від СВІТУ,
Який тебе оточує...*

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

УДК 543.27.08:612.223.11:616-083.98

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.4.2023.1588>Кріштафор Д.А., Кравець О.В., Клигуненко О.М., Єхалов В.В., Станін Д.М.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Капнометрія у відділенні інтенсивної терапії (огляд літератури)

Резюме. Капнометрія/капнографія — це метод вимірювання та відображення концентрації вуглекислого газу (CO_2) у дихальних газах. Найчастіше цей термін передбачає вимірювання парціального тиску вуглекислого газу (PCO_2) наприкінці видиху (End-tidal CO_2 , $ETCO_2$). Крива, що утворюється при капнографії, називається капнограмою, на якій розрізняють інспіраторний та експіраторний сегменти. Основними детермінантами $ETCO_2$ є продукція CO_2 , серцевий викид, легенева перфузія та альвеолярна вентиляція. У нормі $ETCO_2$ на 2–5 мм рт.ст. нижчий, ніж PCO_2 артеріальної крові. Цей градієнт збільшується при порушенні вентиляційно-перфузійних відношень — наприклад, при тромбоемболії легеневої артерії або гіпоперфузії легень під час зупинки кровообігу. Форма капнограми, у свою чергу, залежить від концентрації CO_2 в альвеолах та патерну їх спорожнення, а також від серцевого викиду. Це дозволяє використовувати капнографію для реєстрації бронхоспазму, циркуляції CO_2 в контурі, спонтанних дихальних спроб тощо. В Україні капнометрія та капнографія рутинно використовуються при анестезіологічному забезпеченні лапароскопічних операцій, які потребують суворого контролю $ETCO_2$ через інсуфляцію CO_2 у черевну порожнину та абсорбцію його очеревиною. Разом з тим спектр застосування капнометрії насправді значно ширший, ніж лише лапароскопічна хірургія. У відділенні інтенсивної терапії він включає наступні показання, але не обмежується ними: підтвердження позиції ендотрахеальної трубки при інтубації трахеї; моніторинг цілісності дихального контура, у тому числі при повороті або транспортуванні пацієнта; оцінка ефективності серцево-легеневої реанімації; оцінка ефективності вентиляції маскою; моніторинг дихання під час процедурної седації; моніторинг під час механічної вентиляції легень; допоміжний моніторинг гемодинаміки. У поданому літературному огляді детально розглядаються переваги, недоліки та методика застосування капнометрії/капнографії при кожному з наведених показань.

Ключові слова: капнометрія; капнографія; моніторинг; моніторинг у відділенні інтенсивної терапії; вуглекислий газ; огляд

Вступ

Капнометрія/капнографія — це метод вимірювання та відображення концентрації вуглекислого газу (CO_2) у дихальних газах. Найчастіше цей термін передбачає вимірювання парціального тиску вуглекислого газу (PCO_2) наприкінці видиху (End-tidal CO_2 , $ETCO_2$). CO_2 є продуктом аеробного метаболізму. При перфузії тканин він дифундує з клітин у кров та переміщується венозною системою до легень, де видаляється за допомогою вентиляції. Таким чином, основними детермінантами $ETCO_2$ є продукція CO_2 , серцевий викид (СВ), легенева перфузія та альвеолярна вентиляція [1].

Капнографія являє собою постійне неінвазивне вимірювання PCO_2 у видихуваному повітрі протягом дихального циклу. Існують капнографи з двома методиками забору проб: система основного потоку та система бічного потоку. У системі основного потоку датчик розміщується в контурі респіратора, а у системі бічного потоку він розташований усередині монітора, і від контура до датчика веде окрема лінія. Для аналізу газів датчики використовують інфрачервоний, мас-спектрометричний або фотоакустичний принцип. Існують також спрощені колориметричні детектори CO_2 , що містять рН-чутливий хімічний індикатор, який змінює колір при кожному видиху і видиху, відображаючи концентрацію CO_2 [2].

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh состоáńij»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Кріштафор Дар'я Артурівна, кандидат медичних наук, асистент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, факультет післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: shredderine@gmail.com; тел.: +380 (66) 407-84-84

For correspondence: Daria Krishtafor, PhD, Assistant at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: shredderine@gmail.com; phone: +380 (66) 407-84-84

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

Крива, що утворюється при капнографії, називається капнограмою (рис. 1). На капнограмі розрізняють інспіраторний та експіраторний сегменти. Експіраторний сегмент складається із трьох фаз: I фаза відображає газу мертвого простору; II фаза — суміш газів мертвого простору та альвеолярних газів; III фаза (альвеолярне плато) — альвеолярні газу. Наприкінці III фази концентрація CO_2 різко знижується до нуля, відображаючи наступний вдих [3]. Максимальний PCO_2 в кінці фази плато реєструється як $ETCO_2$ та найкраще відображає альвеолярний PCO_2 . У нормі він на 2–5 мм рт.ст. нижчий, ніж PCO_2 артеріальної крові ($PaCO_2$). Цей градієнт збільшується при порушенні вентиляційно-перфузійних відношень — наприклад, при тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) або гіперперфузії легень під час зупинки кровообігу [1].

Клінічна інформація при капнографії може бути отримана із трьох джерел: числовий показник $ETCO_2$, форма кривої капнограми та різниця між $ETCO_2$ та $PaCO_2$. Хоча капнографію важко застосовувати як самостійний діагностичний інструмент, у поєднанні з іншими даними (частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, респіраторні потоки, тиски та об'єми) вона може бути цінною для диференціальної діагностики [4]. У табл. 1 наведені деякі диференціальні діагнози залежно від змін $ETCO_2$.

В Україні капнометрія та капнографія рутинно використовуються при анестезіологічному забезпеченні лапароскопічних операцій [5, 6]. Для пневмоперитонеуму, який є умовою проведення лапароскопічних втручань, найчастіше використовують CO_2 . CO_2 відповідає більшості сучасних вимог до газів, що застосовуються для пневмоперитонеуму: він дешевий, безколірний, негорючий та невибуховий, легко виводиться організмом [7]. Недоліком є те, що екзогенний CO_2 добре поглинається очеревиною, що призводить до підвищення $PaCO_2$ та збільшення елімінації CO_2 легень приблизно на 30 % [8]. В умовах загальної анестезії з міорелаксацією, коли фізіологічна відповідь на підвищення $PaCO_2$ виключена, це може призводити до розвитку респіраторного ацидозу, порушень серцевого ритму,

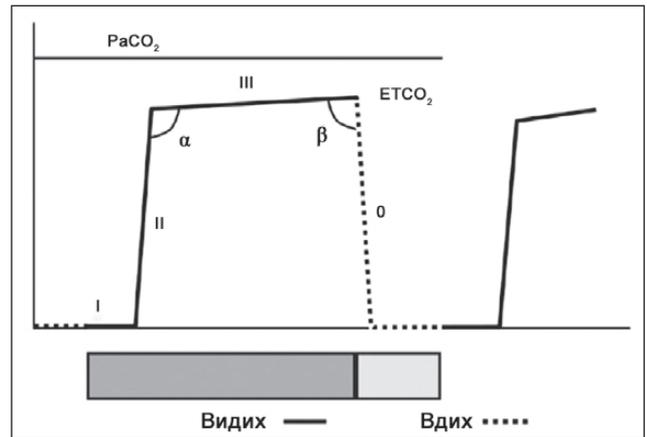


Рисунок 1. Капнограма з сегментами, фазами та кутами. Інспіраторний сегмент — фаза 0. Експіраторний сегмент поділений на три фази: I, II та III. Максимальне значення CO_2 наприкінці видиху позначене як $ETCO_2$. Кут між фазою II та III — кут α , кут між фазою III та інспіраторним падінням — кут β [3]

нестабільності гемодинаміки та навіть зупинки кровообігу, якщо параметри вентиляції не будуть належним чином скориговані [8–10]. З огляду на ці особливості анестезіологічне забезпечення лапароскопічних втручань має включати ретельний моніторинг обміну CO_2 в реальному часі, для чого найкраще підходить саме капнометрія/капнографія [6, 11].

Разом з тим спектр застосування капнометрії насправді значно ширший, ніж лише лапароскопічна хірургія. У 1999 році Американське товариство анестезіологів включило її до стандарту моніторингу для всіх пацієнтів, які підлягають загальній анестезії, з метою оцінки адекватності вентиляції легень [12]. Протягом останніх років сфера застосування цього методу розширилася з операційного театру до відділення інтенсивної терапії та навіть догоспітального етапу надання допомоги. Капнометрія наразі є золотим стандартом підтвердження позиції ендотрахеальної трубки (ЕТТ) при інтубації трахеї [13, 14]. У відділенні інтенсивної терапії капнометрія дозволяє оцінювати як вентиля-

Таблиця 1. Стани, які слід брати до уваги при диференціальній діагностиці залежно від змін $ETCO_2$ [4]

Група причин	Підвищення $ETCO_2$	Зниження $ETCO_2$
Метаболічні	— Відновлення після анестезії (тремтіння) — Злоякісна гіпертермія — Злоякісний нейролептичний синдром — Тиреотоксичний криз — Тяжкий сепсис	— Гіпотермія — Метаболічний ацидоз
Циркуляторні	— Зняття турнікета — Інсуфляція CO_2 (лапароскопія) — Лікування ацидозу	— Індукція в анестезію — ТЕЛА — Тяжка гіповолемія — Кардіогенний шок — Геморагічний шок — Внутрішньосерцевий шунт
Респіраторні	— Гіповентиляція — Хронічне обструктивне захворювання легень — Астма	— набряк легень — Внутрішньолегеновий шунт — Гіпервентиляція
Технічні	— Виснаження адсорбера CO_2 — Забруднення монітора	— Роз'єднання контура — Обструкція контура

цію, так і перфузію, а також вентиляційно-перфузійні співвідношення [15]. Утім, частота регулярного використання капнометрії у відділеннях інтенсивної терапії коливається в межах 22–64 % [16–18].

Детальніше розглянемо деякі із сфер застосування капнометрії/капнографії у відділенні інтенсивної терапії.

Підтвердження позиції ендотрахеальної трубки

Нерозпізнана стравохідна інтубація є найбільш загрозливим ускладненням спроби інтубації трахеї. Класичними клінічними ознаками правильності положення ЕТТ є [19]:

- симетрична екскурсія грудної клітки;
- наявність симетричних дихальних шумів над легеневидами полями;
- відсутність дихальних шумів в епігастрії.

Іноді до цих ознак відносять також запотівання ЕТТ. Але всі ці клінічні ознаки не є надійними. Згідно з низкою досліджень, їхня чутливість (процент правильно ідентифікованих трахеальних інтубацій) коливається в межах 74–100 %, а специфічність (процент правильно ідентифікованих стравохідних інтубацій) — 66–100 % [20–23].

Капнометрія/капнографія на сьогодні є найбільш специфічним методом підтвердження позиції ЕТТ. S. Silvestri et al. (2005) порівнювали частоту нерозпізнаних стравохідних інтубацій у пацієнтів з травмою, які були інтубовані на догоспітальному етапі. Серед пацієнтів, у яких застосовувалася капнометрія ($n = 93$), нерозпізнаних стравохідних інтубацій не було; в групі контролю, де застосовували лише клінічні ознаки ($n = 60$), їх частота досягала 23,3 % [24].

При стравохідній інтубації вихідний $ETCO_2$ не перевищує 10 мм рт.ст.; його наявність обумовлена потраплянням атмосферного повітря в порожнину шлунка або вживанням газованих напоїв. З кожним вдихом $ETCO_2$ зменшується, і точно діагностувати стравохідну інтубацію можна після шостого вдиху, коли $ETCO_2$ коливається в межах 1–2 мм рт.ст. Сатурація периферичної крові киснем (SpO_2) починає знижуватися значно пізніше, у середньому через 156 ± 11 с [25, 26].

Чутливість капнометрії при визначенні положення ЕТТ, утім, може знижуватися, якщо інтубація проводиться під час серцево-легеневої реанімації. У декількох дослідженнях $ETCO_2$ неможливо було визначити у 36–43 % випадків трахеальної інтубації пацієнтів із зупинкою кровообігу. У всіх випадках стравохідної інтубації серед цих пацієнтів $ETCO_2$ був відсутній [23, 27, 28]. Неможливість визначення $ETCO_2$ при правильній позиції ЕТТ можна пояснити різким зниженням перфузії на тлі неефективних компресій грудної клітки або тривалих реанімаційних заходів [1].

Іншим недоліком капнометрії є неможливість діагностики монобронхіальної інтубації. Комбінація раптового зниження $ETCO_2$ з підвищенням тиску в дихальних шляхах може свідчити про міграцію ЕТТ у головний бронх після інтубації, але визначити вихідну монобронхіальну інтубацію за допомогою однієї капнометрії не-

можливо [1, 29]. Для виключення монобронхіальної інтубації за первинним капнографічним підтвердженням трахеальної інтубації завжди повинна слідувати аускультация легень [1].

Моніторинг цілісності дихального контура

Після підтвердження трахеальної інтубації постійна капнографія використовується, зокрема, для моніторингу цілісності дихального контура та прохідності дихальних шляхів. Капнографія є найбільш чутливим індикатором зміщення ЕТТ або роз'єднання контура (наприклад, при повороті пацієнта), і в цих випадках показує втрату $ETCO_2$ негайно [30, 31]. Це робить доцільним використання її на додаток до сигналів тривоги респіратору. Однак слід зазначити, що якщо роз'єднання контура відбувається між респіратором та лінією капнографа у пацієнта зі збереженим самостійним диханням, капнографічна крива та показник $ETCO_2$ можуть все ще відобразитися [32].

Ризик зміщення ЕТТ або роз'єднання контура особливо актуальний при транспортуванні пацієнтів. Американська асоціація серця рекомендує постійний моніторинг $ETCO_2$, як при внутрішньогоспітальному, так і при міжгоспітальному транспортуванні [33, 34]. Якщо вентиляція адекватна, різке зниження $ETCO_2$ під час транспортування може свідчити про падіння СВ [4].

Оцінка ефективності серцево-легеневої реанімації

У 2010 році в переглянutoму керівництві Advanced Cardiac Life Support (ACLS) вперше з'явилася рекомендація використовувати капнометрію не лише для підтвердження позиції ЕТТ, але і для моніторингу якості компресій грудної клітки [35]. При сталих параметрах вентиляції $ETCO_2$ є непрямим показником СВ, що створюється компресіями. Навіть ідеальні компресії грудної клітки забезпечують лише 15–25 % від нормального СВ [36]. Як експериментальні, так і клінічні дослідження показали, що виживаність при серцево-легеневій реанімації (СЛР) залежить від забезпечення перфузії органів [37–39].

В експерименті на свинях Gudipati et al. (1988) показали, що зміни $ETCO_2$ корелювали зі змінами серцевого індексу (СІ) протягом зупинки кровообігу та наступної СЛР. У момент індукування фібриляції шлуночків $ETCO_2$ падав до 0 разом із СІ. Під час СЛР $ETCO_2$ становив приблизно 25 % від вихідного рівня, як і СІ, а після відновлення спонтанного кровообігу різко підвищувався, перевищуючи вихідні значення. Це підвищення $ETCO_2$ не супроводжувалося пропорційним підвищенням СІ, що автори інтерпретували як «вимивання» CO_2 , який накопичився в погано перфузованих тканинах протягом СЛР [40].

Як в експерименті, так і в клініці, під час реанімаційних заходів, за умови проведення якісних компресій грудної клітки, $ETCO_2$ зазвичай знаходиться в межах 10–20 мм рт.ст., що відповідає СІ 1,6–1,9 л/хв/м² [41–43]. Керівництво ACLS визначає $ETCO_2$ 10–20 мм рт.ст.

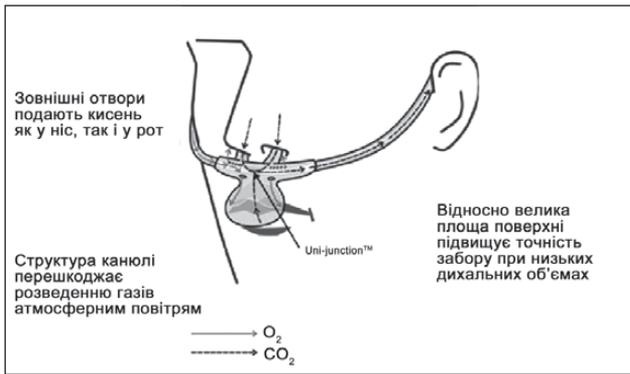


Рисунок 2. Назальна киснева канюля з можливістю капнометрії [63]

як показник якісних компресій грудної клітки. При ротації медичних працівників, які проводять компресії, $ETCO_2$ може використовуватися для визначення, чи потрібно робити компресії глибше, чи виснажився реаніматор, чи є інші фактори, які не дозволяють підтримувати СВ ефективними компресіями [44]. За нашим досвідом, збільшення глибини компресій відображається підвищенням $ETCO_2$ на 4–6 мм рт.ст. вже через 5–10 компресій.

В обсерваційних дослідженнях показник $ETCO_2$ під час СЛР також мав прогностичну цінність. Неможливість досягти $ETCO_2$ понад 10 мм рт.ст. асоціювалася з несприятливими результатами [42, 45, 46]. За даними метааналізу E.F. Paiva et al. (2018), ймовірність відновлення спонтанного кровообігу, якщо на 20-й хвилині СЛР $ETCO_2$ не досягав 10 мм рт.ст., становила 0,5 %. $ETCO_2$ понад 20 мм рт.ст. на тлі СЛР, навпаки, був сприятливою прогностичною ознакою. У багатьох дослідженнях також прогностичну цінність мали не абсолютні значення $ETCO_2$, а його динаміка протягом СЛР. Поступове підвищення $ETCO_2$ було сприятливою ознакою; зниження — навпаки [42].

При відновленні спонтанного кровообігу спостерігається різкий підйом рівня $ETCO_2$ — понад 40 мм рт.ст., а іноді в три рази порівняно з $ETCO_2$ на тлі компресій [47, 48]. Це підвищення відображає різке поліпшення перфузії з появою спонтанного кровообігу. Чітка межа $ETCO_2$, яка б свідчила про відновлення спонтанного кровообігу, на сьогодні не визначена. Підвищення $ETCO_2$ може виникати за декілька хвилин до появи пульсу на магістральних судинах [49–51].

Оцінка ефективності вентиляції маскою

У 2015 році Європейська рада реанімації розширила спектр застосування капнометрії/капнографії при СЛР та рекомендувала її не тільки при інтубації трахеї, але і при вентиляції через надгортанний повітровід або лицеву маску [52]. Маскова вентиляція не є надійним методом, і її ефективність значною мірою залежить від витікання повітря. Витікання може бути спричинене недостатнім приляганням маски, порушеною прохідністю дихальних шляхів, надлишковим об'ємом повітря, яке потраплятиме в стравохід та шлунок [3]. Розміщення капнографа між мішком

або контуром респіратору та маскою дозволяє вчасно розпізнати та скоригувати неадекватну вентиляцію [53, 54].

T. Hayashida et al. (2022) вивчали форму кривих капнограм та показники $ETCO_2$ у 50 хворих, яким проводилася маскова вентиляція під час індукції анестезії. Вони визначили, що комбінація цих параметрів дає змогу досить точно оцінити дихальний об'єм. Мінімальне цільове значення $ETCO_2$ при масковій вентиляції повинне становити 22 мм рт.ст. При показниках від 10 до 22 мм рт.ст. автори рекомендують застосувати допоміжні засоби — корекцію положення, установку орофарингеального повітроводу або вентиляцію «в чотири руки». При показниках $ETCO_2$ нижче від 10 мм рт.ст. або за відсутності кривої капнограми слід негайно ініціювати алгоритм важких дихальних шляхів [55].

Процедурна седация

З розвитком інтервенційної радіології, електрофізіології та катетеризації серця спостерігається значне зростання числа маніпуляцій, які потребують седації та проводяться за межами операційної. Добре відомо, що такі маніпуляції несуть ризик розвитку гіпоксії. У дослідженні C.R. Chudnofsky et al. (2000) із 77 випадків маніпуляцій у реанімаційній залі, які здійснювалися під седациєю мідазоламом та кетаміном, у 6 % випадків розвивалося апное, яке потребувало штучної вентиляції легень, і у 75 % випадків протягом процедури розвивалася гіпоксія ($SpO_2 < 90\%$) [56]. Дослідження Реєстру процедурних седацій США (1000 пацієнтів у 14 лікарнях) показало частоту ускладнень 4,1 %, у тому числі 1,1 % пацієнтів потребували штучної вентиляції легень [57]. У дослідженні G.I. Papachristou et al. (2007) серед 3058 пацієнтів, яким проводили ендоскопічну ретроградну панкреатохолангіографію під седациєю мідазоламом, прометазином та меперидином, у 124 пацієнтів спостерігалася депресія дихання [58]. Заміна одного з вищевказаних препаратів на пропофол не виключала ризику гіпоксії [59]. Однак слід зазначити, що в США процедурна седация в таких випадках може проводитися медсестрою під наглядом лікаря, який проводить саму процедуру, тобто без участі анестезіолога.

Процедурна седация та аналгезія також є стандартом лікування у відділенні невідкладної допомоги та реанімаційній залі [60]. Моніторинг при цьому зазвичай включає частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск, частоту дихання, SpO_2 , електрокардіографію та клінічні дані. Протягом останніх 15 років поширеною практикою стало також використання капнометрії/капнографії [61, 62].

У неінтубованих пацієнтів з цією метою використовуються системи бічного потоку, у яких датчик розташований всередині монітора, а забір зразків газу здійснюється через лінії у спеціальних масках або назально-оральних канюлях (рис. 2) [63, 64].

Деякі автори за відсутності комерційних канюль модифікують нереверсивні кисневі маски: лінія капнографа герметично приєднується до самостійно зробленого отвору у масці [65, 66].

Низка досліджень показала, що капнометрія/капнографія виявляє субклінічну (без гіпоксемії) депресію дихання у 14–48 % пацієнтів [67–70]. У дослідженні J.H. Burton et al. (2006) серед пацієнтів, у яких розвивалася депресія дихання під час процедурної седації, капнометрія/капнографія реагувала на 12–271 с раніше, ніж SpO₂ або частота дихання [71]. Утім, великих клінічних досліджень з цього питання проводилося дуже мало, і переконливих даних, чи підвищує капнометрія/капнографія безпеку процедурної седації порівняно зі стандартним моніторингом, на сьогодні недостатньо [72, 73].

Оптимізація механічної вентиляції

Для пацієнтів на механічній вентиляції легень капнометрія/капнографія становить безцінний та багатофункціональний інструмент. Форма кривої капнограми допомагає діагностувати бронхоспазм, обструкцію дихальних шляхів або перегин ЕТТ, а також оцінити самостійні дихальні спроби під час відлучення від респіратору. Різниця між ЕТСО₂ та РаСО₂ дозволяє розрахувати альвеолярний мертвий простір та вентиляційно-перфузійні співвідношення. Капнометрія/капнографія дає можливість зменшити кількість аналізів газового складу крові, що знижує вартість лікування і полегшує роботу в тих закладах, де газоаналізатор доступний не цілодобово або відсутній [43].

У здорової людини ЕТСО₂ добре корелює з РаСО₂, але при різних патологічних станах ЕТСО₂ може бути значно нижчим за РаСО₂ (у рідкісних випадках у здорових вагітних ЕТСО₂ може бути трохи вищим за РаСО₂) [74–76]. У випадках, коли ЕТСО₂ нижчий за РаСО₂, різниця між ними дозволяє розрахувати процент мертвого простору:

$$VD/VT = (PaCO_2 - ETCO_2)/PaCO_2,$$

де VD — об'єм мертвого простору, мл;

VT — дихальний об'єм, мл;

РаСО₂ — парціальний тиск СО₂ в артеріальній крові, мм рт.ст.;

ЕТСО₂ — парціальний тиск СО₂ у видихуваному повітрі, мм рт.ст. [77].

У здорової людини об'єм мертвого простору не перевищує 25 % нормального дихального об'єму. При захворюваннях легень, коли альвеолярно-капілярні мембрани скомпрометовані (емфізема легень, ТЕЛА, гострий респіраторний дистрес-синдром, пневмонія), ця частка може досягати 50 % [77]. У таких пацієнтів при корекції параметрів механічної вентиляції зміни РаСО₂ та ЕТСО₂ погано корелюють та можуть навіть змінюватись протилежно — наприклад, коли при збільшенні частоти дихання збільшується вентиляція мертвого простору, ЕТСО₂ буде знижуватись на тлі зростання РаСО₂ [78–80]. У цієї категорії пацієнтів показник ЕТСО₂ не можна інтерпретувати окремо від РаСО₂, і капнометрія/капнографія у них не є альтернативою аналізу газового складу крові [15]. Утім, VD/VT у них є цінним показником для визначення ефективності вентиляції, підбору оптимального позитивного тиску наприкінці видиху та контролю ретрактменту легень [81–83].

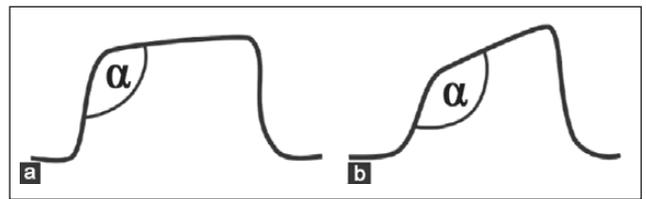


Рисунок 3. Капнограма під час нормального дихання (а) та бронхоспазму (б). При нормальному диханні кут α становить 108° , при бронхоспазмі збільшується до 140° [3]

ЕТСО₂ може бути адекватним показником вентиляції при відповідності наступній комбінації критеріїв:

1. Показник ЕТСО₂ можна вважати об'єктивним (нормальна форма кривої, стабільні хвилі, відсутність відомого захворювання легень, відсутність значної гіпоксемії).
2. Пацієнт не потребує точного контролю РаСО₂ (немає підвищення внутрішньочерепного тиску, правощлункової недостатності або вагітності).
3. Немає значних метаболічних порушень кислотно-основного стану.
4. Цільового ЕТСО₂ можна досягнути відносно нормальною хвилинною вентиляцією (6–10 л/хв) [84].

Якщо пацієнт не відповідає цим критеріям, він потребує визначення газового складу крові. У такому випадку визначається вихідний газовий склад крові та різниця між ЕТСО₂ та РаСО₂. Параметри вентиляції налаштовують згідно з вихідним газовим складом крові, після чого відстежують тренди ЕТСО₂. Повторні аналізи газового складу крові беруть за потреби: наприклад, для контролю при реакції ЕТСО₂ на збільшення або зменшення хвилинної вентиляції або при змінах у стані хворого [84].

У будь-якому випадку безпосередньо після інтубації трахеї доцільно налаштувати параметри вентиляції на основі показника ЕТСО₂, а потім проконтролювати їх за допомогою аналізу газового складу крові. Це дозволяє прискорити досягнення цільового рН та зменшити кількість аналізів газового складу крові [84, 85].

Форма кривої капнограми у пацієнтів на механічній вентиляції легень може бути більш інформативною, ніж цифровий показник ЕТСО₂. Як зазначалося вище, капнографічна крива складається із інспіраторного та експіраторного сегментів; експіраторний сегмент поділяється на три фази. Нахил та висота фази III (плато) залежить від концентрації СО₂ в альвеолах та патерну їх спорожнення. У свою чергу, концентрація СО₂ в альвеолах залежить від вентиляційних та перфузійних характеристик альвеол. Калібр дихальних шляхів визначає вентиляцію, а СВ впливає на перфузію. Таким чином, висота фази плато переважно залежить від СВ, а нахил фаз II та III — від патерну спорожнення альвеол та вентиляційно-перфузійних співвідношень (рис. 3). Кут між II та III фазами (кут α) переважно відображає варіації часових констант легені та опосередковано відображає стан вентиляційно-перфузійних співвідношень. У нормі він дорівнює приблизно 100° . Кут між фазою III та інспіраторним падінням (кут β) у нормі дорівнює

приблизно 90°; його збільшення може свідчити про циркуляцію CO₂ в контурі, особливо якщо на вдиху крива не досягає ізолінії [3, 4].

Також капнографічна крива дозволяє реєструвати спонтанні дихальні спроби пацієнта, які виглядають як невеликі поглиблення у різних місцях кривої [84]. Крім того, на капнограмі можуть з'являтися серцеві осциляції, які є результатом передачі серцевих скорочень на легені та дихальні шляхи. Осциляції можна помітити, якщо частота дихання або дихальний об'єм занадто низькі. Вони є ознакою неадекватної вентиляції [86].

Зміни серцевого викиду та об'єм-реактивність

У пацієнта зі стабільною гемодинамікою концентрація CO₂ у видихуваному газі залежить лише від продукції CO₂ та хвилинного об'єму вентиляції. СВ у таких пацієнтів на ETCO₂ не впливає. Але динамічні зміни СВ можуть викликати транзиторні коливання ETCO₂. Наприклад, якщо СВ раптово знижується з 5 до 3 л/хв, доставка CO₂ до легень різко погіршується, що призводить до зниження ETCO₂. З часом CO₂ накопичується в тканинах, і PCO₂ у венозній крові підвищується, що зрештою призводить до підвищення ETCO₂. Таким чином, зниження СВ не викликає довготривалих ефектів [15, 84].

Цей ефект можна використовувати також при тесті пасивного підняття ніг для визначення об'єм-реактивності: якщо пасивне підняття ніг призводить до збільшення СВ, на капнограмі це проявиться транзиторним підвищенням ETCO₂. У дослідженні X. Monnet та ін. (2013) в «об'єм-чутливих» хворих при виконанні тесту пасивного підняття ніг збільшення ETCO₂ на ≥ 5 % корелювало зі збільшенням CI на ≥ 15 % з чутливістю 71 % та специфічністю 100 % [87]. При цьому зміни ETCO₂ випереджають зміни артеріального тиску [15, 84, 87].

Висновки

Капнометрія/капнографія є простим, дешевим та водночас потужним і багатофункціональним методом моніторингу. У відділенні інтенсивної терапії спектр її застосування включає наступні показання, але не обмежується ними:

- підтвердження позиції ендотрахеальної трубки;
- моніторинг цілісності дихального контура;
- оцінка ефективності серцево-легеневої реанімації;
- оцінка ефективності вентиляції маскою;
- моніторинг під час процедурної седації;
- моніторинг під час механічної вентиляції легень;
- допоміжний моніторинг гемодинаміки.

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

Внесок авторів. Д.А. Криштафор — концептуалізація, написання оригінального тексту; О.В. Кравець, О.М. Клігуненко — концептуалізація, редагування; В.В. Єхалов, Д.М. Станін — редагування.

Список літератури

1. Sandroni C., De Santis P., D'Arrigo S. Capnography during cardiac arrest. Resuscitation. 2018. Vol. 132. P. 73-77. doi: 10.1016/j.resuscitation.2018.08.018.
2. Walsh B.K., Crotwell D.N., Restrepo R.D. Capnography/Capnometry during mechanical ventilation: 2011. Respir Care. 2011. Vol. 56(4). P. 503-599. doi: 10.4187/respcare.01175.
3. Kodali B.S., Urman R.D. Capnography during cardiopulmonary resuscitation: Current evidence and future directions. J. Emerg. Trauma. Shock. 2014. Vol. 7. P. 332-340. doi: 10.4103/0974-2700.142778.
4. Kodali B.S. Capnography Outside the Operating Rooms. Anesthesiology. 2013. Vol. 118. P. 192-201. doi: 10.1097/ALN.0b013e318278e8b6.
5. Халімончик В.В. Гемодинамічні зміни при лапароскопічних операціях в гінекології. Український медичний часопис. 2019. № 3(131). С. 1-2. doi: 10.32471/umj.1680-3051.131.157727.
6. Ткачук О.Л., Парахоняк Р.Л., Мельник С.В., Ткачук-Григорчук О.О. Порівняльна характеристика динаміки кардіоваскулярних та респіраторних ефектів пневмоперитонеуму на основі вуглекислого газу та аргону при лапароскопічній холецистектомії. Art of Medicine. 2021. № 4(20). С. 90-95. DOI: 10.21802/artm.2021.4.20.90.
7. Yu T., Cheng Y., Wang X. et al. Gases for establishing pneumoperitoneum during laparoscopic abdominal surgery. Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 6(6). Article No. CD009569. doi: 10.1002/14651858.CD009569.pub3.
8. Tan P.L., Lee T.L., Tweed W.A. Carbon dioxide absorption and gas exchange during pelvic laparoscopy. Canadian Journal of Anaesthesia. 1992. Vol. 39(7). P. 677-681. doi: 10.1007/bf03008229.
9. Scott D.B., Julian D.G. Observations on cardiac arrhythmias during laparoscopy. BMJ. 1972. Vol. 1. P. 411-413. doi: 10.1136/bmj.1.5797.411.
10. Gutt C.N., Oniu T., Mehrabi A. et al. Circulatory and Respiratory Complications of Carbon Dioxide Insufflation. Dig. Surg. 2004. Vol. 21. P. 95-105. doi: 10.1159/000077038.
11. Kaloo P., Armstrong S., Kaloo C., Jordan V. Interventions to reduce shoulder pain following gynaecological laparoscopic procedures. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019. Vol. 1(1). Article No. CD011101. DOI: 10.1002/14651858.CD011101.pub2.
12. American Society of Anesthesiologists. Standards for Basic Anesthetic Monitoring. Approved by the ASA House of Delegates on October 21, 1986, last amended on October 20, 2010, and reaffirmed on December 13, 2020. URL: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/standards-for-basic-anesthetic-monitoring>.
13. Adi O., Chuan T.W., Rishya M. A feasibility study on bedside upper airway ultrasonography compared to waveform capnography for verifying endotracheal tube location after intubation. Crit. Ultrasound J. 2013. Vol. 5. P. 7. doi: 10.1186/2036-7902-5-7.
14. Quintela P.A., Erroz I.O., Matilla M.M., Blanco S.R., Zubilaga D.M., Santos L.R. Usefulness of bedside ultrasound compared to capnography and X-ray for tracheal intubation. An. Pediatr. 2014. Vol. 81. P. 283-288. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.01.004. Spanish.
15. Nassar B.S., Schmidt G.A. Capnography During Critical Illness. Chest. 2015. Vol. 149. No. 2. P. 576-585. doi: 10.1378/chest.15-1369.
16. Kannan S., Manji M. Survey of use of end-tidal carbon dioxide for confirming tracheal tube placement in intensive care units in the UK. Anaesthesia. 2003. Vol. 58. P. 476-479. doi: 10.1046/j.1365-2044.2002.28934.x.

17. Georgiou A.P., Gouldson S., Amphlett A.M. The use of capnography and the availability of airway equipment on Intensive Care Units in the UK and the Republic of Ireland. *Anaesthesia*. 2010. Vol. 65. P. 462-467. doi: 10.1111/j.1365-2044.2010.06308.x.
18. Husain T., Gatward J.J., Hambidge O.R., Asogan M., Southwood T.J. Strategies to prevent airway complications: A survey of adult intensive care units in Australia and New Zealand. *Br. J. Anaesth.* 2012. Vol. 108. P. 800-806. doi: 10.1093/bja/aes030.
19. Soar J., Bottiger B.W., Carli P. et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021. Vol. 161. P. 115-151. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.010.
20. Grmec S. Comparison of three different methods to confirm tracheal tube placement in emergency intubation. *Intensive Care Med.* 2002. Vol. 28. P. 701-704. doi: 10.1007/s00134-002-1290-x.
21. Grmec S., Mally S. Prehospital determination of tracheal tube placement in severe head injury. *Emergency Medicine*. 2004. Vol. 21. P. 518-520.
22. Knapp S., Kofler J., Stoiser B. et al. The assessment of four different methods to verify tracheal tube placement in the critical care setting. *Anesth. Analg.* 1999. Vol. 88. P. 766-770. doi: 10.1097/00000539-199904000-00016.
23. Takeda T., Tanigawa K., Tanaka H., Hayashi Y., Goto E., Tanaka K. The assessment of three methods to verify tracheal tube placement in the emergency setting. *Resuscitation*. 2003. Vol. 56. P. 153-157. doi: 10.1016/s0300-9572(02)00345-3.
24. Silvestri S., Ralls G.A., Krauss B. et al. The effectiveness of out-of-hospital use of continuous end-tidal carbon dioxide monitoring on the rate of unrecognized misplaced intubation within a regional emergency medical services system. *Ann. Emerg. Med.* 2005. Vol. 45(5). P. 497-503. doi: 10.1016/j.annemergmed.2004.09.014.
25. Li C.H., Zhao W., Zhang J.H., Jia N.G. Detection of esophageal intubation-assessment of several methods in clinical anesthesia. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2003. Vol. 25(2). P. 197-200. Chinese.
26. Anderson D.M. *Capnography. Decision Making in Anesthesiology (Fourth Edition)*. Ed. Bready L.L., Dillman D., Noorily S.H. Mosby, 2007. P. 32-35. doi: 10.1016/B978-0-323-03938-3.50014-2.
27. Tanigawa K., Takeda T., Goto E., Tanaka K. Accuracy and reliability of the self-inflating bulb to verify tracheal intubation in out-of-hospital cardiac arrest patients. *Anesthesiology*. 2000. Vol. 93. P. 1432-1436. doi: 10.1097/00000542-200012000-00015.
28. Tanigawa K., Takeda T., Goto E., Tanaka K. The efficacy of esophageal detector devices in verifying tracheal tube placement: a randomized cross-over study of out-of-hospital cardiac arrest patients. *Anesth. Analg.* 2001. Vol. 92. P. 375-378. doi: 10.1097/00000539-200102000-00018.
29. Gandhi S.K., Munshi C.A., Coon R., Bardeen-Henschel A. Capnography for detection of endobronchial migration of an endotracheal tube. *J. Clin. Monit.* 1991. Vol. 7(1). P. 35-38. doi: 10.1007/BF01617896.
30. Ahrens T., Sonja C. Capnography application in acute and critical care. *AACN Clin. Issues*. 2003. Vol. 14(2). P. 123-132. doi: 10.1097/00044067-200305000-00002.
31. Cantwell R., Clutton-Brock T., Cooper G. et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG*. 2011. Vol. 118 (Suppl. 1). P. 1-203. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02847.x.
32. Cheifetz I.M., Myers T.R. Respiratory therapies in the critical care setting. Should every mechanically ventilated patient be monitored with capnography from intubation to extubation? *Respir. Care*. 2007. Vol. 52(4). P. 423-38.
33. American Heart Association. 2005 American Heart Association (AHA) guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (ECC) of pediatric and neonatal patients: pediatric advanced life support. *Pediatrics*. 2006. Vol. 117(5). P. e1005-e1028. doi: 10.1542/peds.2006-0346.
34. Fanara B., Manzon C., Barbot O., Desmettre T., Capellier G. Recommendations for the intra-hospital transport of critically ill patients. *Crit. Care*. 2010. Vol. 14. P. R87. doi: 10.1186/cc9018.
35. Kaneko I. Advanced cardiovascular life support in AHA Guidelines 2010: Key changes from Guidelines 2005. *Nihon Rinsho*. 2011. Vol. 69(4). P. 623-629. Japanese.
36. Lurie K.G., Nemergut E.C., Yannopoulos D., Sweeney M. The physiology of cardiopulmonary resuscitation. *Anesth. Analg.* 2016. Vol. 122. P. 767-783. doi: 10.1213/ANE.0000000000000926.
37. Sanders A.B., Ewy G.A., Taft T.V. Prognostic and therapeutic importance of the aortic diastolic pressure in resuscitation from cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 1984. Vol. 12. P. 871-873. doi: 10.1097/00003246-198410000-00007.
38. Niemann J.T., Criley J.M., Rosborough J.P., Niskanen R.A., Alferness C. Predictive indices of successful cardiac resuscitation after prolonged arrest and experimental cardiopulmonary resuscitation. *Ann. Emerg. Med.* 1985. Vol. 14. P. 521-528. doi: 10.1016/s0196-0644(85)80774-5.
39. Paradis N.A., Martin G.B., Rivers E.P. et al. Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA*. 1990. Vol. 263. P. 1106-1113.
40. Gudipati C.V., Weil M.H., Bisera J., Deshmukh H.G., Rackow E.C. Expired carbon dioxide: a noninvasive monitor of cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 1988. Vol. 77. P. 234-239. doi: 10.1161/01.cir.77.1.234.
41. Bhende M.S., Karasic D.G., Karasic R.B. End-tidal carbon dioxide changes during cardiopulmonary resuscitation after experimental asphyxial cardiac arrest. *Am. J. Emerg. Med.* 1996. Vol. 14(4). P. 349-350. doi: 10.1016/S0735-6757(96)90046-7.
42. Paiva E.F., Paxton J.H., O'Neil B.J. The use of end-tidal carbon dioxide (ETCO2) measurement to guide management of cardiac arrest: A systematic review. *Resuscitation*. 2018. Vol. 123. P. 1-7. doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.12.003.
43. Kodali B., Urman R. Capnography during cardiopulmonary resuscitation: Current evidence and future directions. *J. Emerg. Trauma Shock*. 2014. Vol. 7(4). P. 332-340. doi: 10.4103/0974-2700.142778.
44. Panchal A.R., Bartos J.A., Cabañas J.G. et al. Adult Basic and Advanced Life Support Writing Group. Part 3: Adult Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020. Vol. 142(16, Suppl. 2). P. S366-S468. doi: 10.1161/CIR.0000000000000916.
45. Levine R.L., Wayne M.A., Miller C.C. End-tidal carbon dioxide and outcome of out-of-hospital cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 337. P. 301-306. doi: 10.1056/NEJM199707313370503.
46. Sutton R.M., French B., Meaney P.A. et al. Physiologic monitoring of CPR quality during adult cardiac arrest: A propensity-matched cohort study. *Resuscitation*. 2016. Vol. 106. P. 76-82. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.06.018.
47. Sanders A.B., Kern K.B., Otto C.W., Milander M.M., Ewy G.A. End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation. A prognostic indicator for survival. *JAMA*. 1989. Vol. 262. P. 1347-1351.

48. Garnett A.R., Ornato J.P., Gonzalez E.R., Johnson E.B. End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation. *JAMA*. 1987. Vol. 257. P. 512-515.
49. Pokorna M., Necas E., Kratochvil J., Skripsky R., Andrlík M., Franek O. A sudden increase in partial pressure end-tidal carbon dioxide (P(ET)CO₂) at the moment of return of spontaneous circulation. *J. Emerg. Med.* 2010. Vol. 38. P. 614-621. doi: 10.1016/j.jemermed.2009.04.064.
50. Lui C., Poon K., Tsui K. Abrupt rise of end tidal carbon dioxide level was a specific but non-sensitive marker of return of spontaneous circulation in patient with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016. Vol. 104. P. 53-58. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.04.018.
51. Sandroni C., Ristagno G. End-tidal CO₂ to detect recovery of spontaneous circulation during cardiopulmonary resuscitation: We are not ready yet. *Resuscitation*. 2016. Vol. 104. P. 5-6. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.05.018.
52. Soar J., Nolan J.P., Böttiger B.W. et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015. Vol. 95. P. 100-147. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.016.
53. Finer N.N., Rich W., Wang C., Leone T. Airway Obstruction During Mask Ventilation of Very Low Birth Weight Infants During Neonatal Resuscitation. *Pediatrics*. 2009. Vol. 123. P. 865-869. doi: 10.1542/peds.2008-0560.
54. Cereceda-Sánchez F.J., Molina-Mula J. Systematic Review of Capnography with Mask Ventilation during Cardiopulmonary Resuscitation Maneuvers. *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8(3). P. 358. doi: 10.3390/jcm8030358.
55. Hayashida T., Nozaki-Taguchi N., Sato S., Meguro T., Sato Y., Isono S. The use of capnography for real-time monitoring of mask ventilation during induction of general anaesthesia: A prospective observational study. *European Journal of Anaesthesiology and Intensive Care*. 2022. Vol. 1(6). P. e009. doi: 10.1097/EA9.0000000000000009.
56. Chudnofsky C.R., Weber J.E., Stoyanoff P.J. et al. A combination of midazolam and ketamine for procedural sedation and analgesia in adult emergency department patients. *Acad. Emerg. Med.* 2000. Vol. 7. P. 228-235. doi: 10.1111/j.1553-2712.2000.tb01064.x.
57. Sacchetti A., Senula G., Strickland J., Dubin R. Procedural sedation in the community emergency department: Initial results of the ProSCED registry. *Acad. Emerg. Med.* 2007. Vol. 14. P. 41-46. doi: 10.1197/j.aem.2006.05.023.
58. Papachristou G.I., Gleeson F.C., Papachristou D.J., Petersen B.T., Baron T.H. Endoscopist administered sedation during ERCP: Impact of chronic narcotic/benzodiazepine use and predictive risk of reversal agent utilization. *Am. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 102. P. 738-743. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01093.x.
59. Pino R.M. The nature of anesthesia and procedural sedation outside of the operating room. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2007. Vol. 20. P. 347-351. doi: 10.1097/ACO.0b013e32827035c7.
60. Krauss B., Green S.M. Procedural sedation and analgesia in children. *Lancet*. 2006. Vol. 367. P. 766-780. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68230-5.
61. Godwin S.A., Burton J.H., Gerardo C.J. et al. Clinical policy: procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann. Emerg. Med.* 2014. Vol. 63(2). P. 247-58. doi: 10.1016/j.annemergmed.2013.10.015.
62. Chawla N., Boateng A., Deshpande R. Procedural sedation in the ICU and emergency department. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2017. Vol. 30(4). P. 507-512. doi: 10.1097/ACO.0000000000000487.
63. Maddox R.R., Oglesby H., Williams C.K., Fields M., Danello S. Continuous Respiratory Monitoring and a "Smart" Infusion System Improve Safety of Patient-Controlled Analgesia in the Postoperative Period. *Advances in Patient Safety: New Directions and Alternative Approaches (Vol. 4: Technology and Medication Safety)*. Ed. by Henriksen K., Battles J.B., Keyes M.A., Grady M.L. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2008.
64. Krauss B., Hess D.R. Capnography for Procedural Sedation and Analgesia in the Emergency Department. *Annals of Emergency Medicine*. 2007. Vol. 50. No. 2. P. 172-181. doi: 10.1016/j.annemergmed.2006.10.016.
65. Cong M.L., Mohan A. Description of an Assembled Noninvasive Capnography Setup. *Air Medical Journal*. 2013. Vol. 32. No. 6. P. 343-345. doi: 10.1016/j.amj.2013.08.007.
66. McGovern T. Face Mask Capnography. *Emergency Medicine Updates*. 2015. URL: <https://emupdates.com/face-mask-capnography/>.
67. Hart L.S., Berns S.D., Houck C.S. et al. The value of end-tidal CO₂ monitoring when comparing three methods of procedural sedation for children undergoing painful procedures in the emergency department. *Pediatr. Emerg. Care*. 1997. Vol. 13. P. 189-193. doi: 10.1097/00006565-199706000-00004.
68. Miner J.R., Heegaard W., Plummer D. End-tidal carbon dioxide monitoring during procedural sedation. *Acad. Emerg. Med.* 2002. Vol. 9. P. 275-280. doi: 10.1111/j.1553-2712.2002.tb01318.x.
69. Miner J.R., Biros M., Heegaard W. et al. Bispectral EEG analysis of patients undergoing procedural sedation in the emergency department. *Acad. Emerg. Med.* 2003. Vol. 10. P. 638-643. doi: 10.1111/j.1553-2712.2003.tb00048.x.
70. Miner J.R., Biros M., Krieg S. et al. Randomized clinical trial of propofol versus methohexital for procedural sedation during fracture and dislocation reduction in the emergency department. *Acad. Emerg. Med.* 2003. Vol. 10. P. 931-937. doi: 10.1111/j.1553-2712.2003.tb00646.x.
71. Burton J.H., Harrah J.D., Germann C.A. et al. Does end-tidal carbon dioxide monitoring detect respiratory events prior to current sedation monitoring practices? *Acad. Emerg. Med.* 2006. Vol. 13. P. 500-504. doi: 10.1197/j.aem.2005.12.017.
72. Wall B.F., Magee K., Campbell S.G., Zed P.J. Capnography versus standard monitoring for emergency department procedural sedation and analgesia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 3(3). Article No. CD010698. doi: 10.1002/14651858.CD010698.pub2.
73. Dewdney C., MacDougall M., Blackburn R., Lloyd G., Gray A. Capnography for procedural sedation in the ED: a systematic review. *Emerg. Med. J.* 2017. Vol. 34(7). P. 476-484. doi: 10.1136/emergmed-2015-204944.
74. Kartal M., Goksu E., Eray O. et al. The value of ETCO₂ measurement for COPD patients in the emergency department. *Eur. J. Emerg. Med.* 2011. Vol. 8(1). P. 9-12. doi: 10.1097/MEJ.0b013e328337b9b9.
75. Delorme S., Freund Y., Renault R. et al. Concordance between capnography and capnia in adults admitted for acute dyspnea in an ED. *Am. J. Emerg. Med.* 2010. Vol. 28. P. 711-714. doi: 10.1016/j.ajem.2009.04.028.
76. Lee S.W., Hong Y.S., Han C. et al. Concordance of end-tidal carbon dioxide and arterial carbon dioxide in severe traumatic brain injury. *J. Trauma*. 2009. Vol. 67. P. 526-530. doi: 10.1097/TA.0b013e3181866432.
77. Rackley C.R. Monitoring During Mechanical Ventilation. *Respir. Care*. 2020. Vol. 65(6). P. 832-846. doi: 10.4187/respcare.07812.

78. Hess D.R., Schlottag A., Levin B. et al. An evaluation of the usefulness of end-tidal PCO₂ to aid weaning from mechanical ventilation following cardiac surgery. *Respir. Care*. 1991. Vol. 36. P. 837-843.
79. Tusman G., Suarez-Sipmann F., Bohm S.H., Borges J.B., Hedenstierna G. Capnography reflects ventilation/perfusion distribution in a model of acute lung injury. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2011. Vol. 55. P. 597-606. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02404.x.
80. Tusman G., Suarez-Sipmann F., Bohm S.H., Pech T., Reisman H., Meschino G. Monitoring dead-space during recruitment and PEEP titration in an experimental model. *Intensive Care Med*. 2006. Vol. 32. P. 1863-1871. doi: 10.1007/s00134-006-0371-7.
81. Böhm S.H., Maisch S., von Sandersleben A. et al. The effects of lung recruitment on the Phase III slope of volumetric capnography in morbidly obese patients. *Anesth. Analg*. 2009. Vol. 109(1). P. 151-159. doi: 10.1213/ane.0b013e31819bcb5.
82. Tusman G., Groisman I., Fiolo F.E. et al. Noninvasive monitoring of lung recruitment maneuvers in morbidly obese patients: the role of pulse oximetry and volumetric capnography. *Anesth. Analg*. 2014. Vol. 118(1). P. 137-144. doi: 10.1213/01.ane.0000438350.29240.08.
83. Fengmei G., Jin C., Songqiao L., Congshan Y., Yi Y. Dead space fraction changes during PEEP titration following lung recruitment in patients with ARDS. *Respir. Care*. 2012. Vol. 57(10). P. 1578-1585. doi: 10.4187/respcare.01497.
84. Farkas J. Waveform capnography in the intubated patient. *The Internet Book of Critical Care*. 2021. URL: <https://emcrit.org/ibcc/co2/>.
85. Owen R., Castle N. EtCO₂: the key to effective prehospital ventilation. *Emerg. Med. J*. 2006. Vol. 23(7). P. 578-579. doi: 10.1136/emj.2006.035907.
86. Ortega R., Connor C., Kim S., Djang R., Patel K. Monitoring Ventilation with Capnography. *N. Engl. J. Med*. 2012. Vol. 367. P. e27. doi: 10.1056/NEJMvcm1105237.
87. Monnet X., Bataille A., Magalhaes E. et al. End-tidal carbon dioxide is better than arterial pressure for predicting volume responsiveness by the passive leg raising test. *Intensive Care Med*. 2013. Vol. 39(1). P. 93-100. doi: 10.1007/s00134-012-2693-y.

Отримано/Received 04.04.2023

Рецензовано/Revised 15.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 23.04.2023 ■

Information about authors

Krishtafor Daria, PhD, Assistant at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: shredderine@gmail.com; phone: +380 (66) 407-84-84; <http://orcid.org/0000-0003-0942-4099>

Kravets Olya Viktorivna, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 535951@ukr.net, 602@dsm.dp.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1340-3290>

Klygunenko Olena Mykolaivna, MD, PhD, Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: klygunenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8470-4790>

Yekhalov Vasyl Vitaliiovych, PhD, Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com; phone: +380 (63) 276-64-35; <https://orcid.org/0000-0001-5373-3820>

Stanin Dmytro Mykhailovych, PhD, Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: sdm5279@i.ua

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. D.A. Krishtafor — conceptualization, original draft; O.V. Kravets, O.M. Klygunenko — conceptualization, review & editing; V.V. Yekhalov, D.M. Stanin — review & editing.

D.A. Krishtafor, O.V. Kravets, O.M. Klygunenko, V.V. Yekhalov, D.M. Stanin
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Capnometry in the intensive care unit (literature review)

Abstract. Capnometry/capnography is a method of measuring and displaying the concentration of carbon dioxide (CO₂) in respiratory gases. Most often, this term involves measuring the partial pressure of carbon dioxide (PCO₂) at the end of exhalation (end-tidal CO₂, ETCO₂). The curve formed during capnography is called a capnogram, where the inspiratory and expiratory segments are distinguished. The main determinants of ETCO₂ are CO₂ production, cardiac output, pulmonary perfusion, and alveolar ventilation. Normally, ETCO₂ is 2–5 mm Hg lower than arterial blood PCO₂. This gradient increases when the ventilation-perfusion ratio is impaired, for example, in pulmonary embolism or pulmonary hypoperfusion during cardiac arrest. The shape of the capnogram, in turn, depends on the concentration of CO₂ in the alveoli and the pattern of their emptying, as well as on cardiac output. This allows the use of capnography to register bronchospasm, CO₂ circulation in the circuit, spontaneous breathing attempts, etc. In Ukraine, capnometry and capnography are routinely used in

the anesthesia during laparoscopic surgeries, which require strict control of ETCO₂ due to the insufflation of CO₂ into the abdominal cavity and its absorption by the peritoneum. However, the spectrum of capnometry application is actually much wider than just laparoscopic surgery. In the intensive care unit, it includes but is not limited to the following indications: confirmation of the endotracheal tube position during tracheal intubation; monitoring the respiratory circuit integrity, including while turning and transporting a patient; evaluation of the cardiopulmonary resuscitation effectiveness; evaluation of the mask ventilation effectiveness; breathing monitoring during procedural sedation; monitoring during mechanical ventilation; auxiliary monitoring of hemodynamics. This literature review discusses the advantages, disadvantages and methods of using capnometry/capnography for each of the listed indications in detail.

Keywords: capnometry; capnography; monitoring; monitoring in the intensive care unit; carbon dioxide; review

V. Korsunov¹, T. Bocharova², V. Skoryk³, M. Georgiyants¹, M. Lyzohub⁴, I. Odinets¹, K. Lyzohub¹, Y. Lisijenko¹

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv International Medical University, Kharkiv, Ukraine

³Kharkiv Regional Clinical Hospital, Kharkiv, Ukraine

⁴State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Lung morphology changes in patients with COVID-induced acute respiratory distress syndrome depending on the respiratory therapy options

Abstract. Background. Morphologic examination of lung tissue in COVID-related acute respiratory distress syndrome is shown in publications predominantly regarding the course of disease but not the type of respiratory support. The aim of the single center study was to determine the influence of different types of respiratory therapy on morphologic findings in lung tissue of patients, who had died from COVID-19. **Material and methods.** The examined patients with COVID-related acute respiratory distress syndrome ($n = 30$) were divided into three groups. Group 1 included those who received non-invasive lung ventilation in continuous positive airway pressure (CPAP) mode through a face mask ($n = 10$), group 2 consisted of patients who received oxygen therapy with a flow of 15 l/min through a rebreather mask ($n = 10$), and group 3 included people who underwent invasive lung ventilation through an endotracheal tube ($n = 10$). **Results.** In lung tissue of patients of group 1, we revealed prevalence of edema and hemorrhagic changes as well as discrepancy of diffuse alveolar damage (DAD) manifestations and duration of the disease. So, morphological manifestations of exudative phase of DAD were found even after 14 days of disease, and interstitial pneumonia with fibrosing alveolitis was observed only in 12.5 % of patients. The presence of dystelectasis, compensatory emphysema and thinning of the alveolar wall were typical morphological findings in the patients of group 2. Numerous hyaline membranes covered alveolar walls and led to a decrease in gas exchange area, alveolar-capillary block and were the cause of impaired lung ventilation function. Morphological signs of proliferative phase of DAD in patients of group 3 were accompanied by the development of alveolar fibrosis and secondary bacterial bronchopneumonia, especially in prolonged invasive lung ventilation. **Conclusions.** Low-flow oxygen therapy may lead to the progression of respiratory failure due to self-damaging of intact lung tissue. We have also revealed negative impact of invasive pulmonary ventilation on the number of bacterial complications and fibrosis stimulation. The most favorable morphologic changes were found in patients with non-invasive CPAP ventilation.

Keywords: COVID-related acute respiratory distress syndrome; lung tissue morphology; respiratory therapy

Introduction

Pathophysiology of respiratory distress in COVID-19 is generally described as pulmonary vasculitis induced by inflammation leading to pulmonary collapse, secondary edema, and microthrombosis [3]. Bilateral lung injury by ground glass opacity type leads to ventilation/perfusion mismatch and blood shunting. To differentiate acute respi-

ratory distress syndrome (ARDS) induced by COVID-19 (CARDS) from classic ARDS, a hypothesis of two time-related phenotypes of CARDS was proposed: early type L, characterized by low elastance (i.e., high compliance 50 ± 14 ml/cm H₂O), low ventilation-to-perfusion ratio, low lung weight and low recruitability, and late type H, characterized by high elastance, high right-to-left shunt, high

lung weight and high recruitability [4]. Intensive care physicians faced with dilemma regarding the start of respiratory support for patients with CARDS whose low-flow oxygen therapy failed. It is traditionally thought that early intubation and mechanical ventilation (MV) in case of ARDS may increase survival [5]. However, mortality in intubated COVID-19 patients on MV turned out to be very high [6]. At the same time, the results of starting treatment of ARDS with non-invasive ventilation (NIV) are controversial [7, 8]. That is why in Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (2020), there was the statement: “The balance between benefit and harm when using NIPPV in adults with COVID-19 is unclear” [9].

Respiratory therapy itself may cause damage of lungs. There are described ventilator-induced lung injury (VILI) and patient self-inflicted lung injury (P-SILI) phenomena that may influence the course of ARDS. We cannot exclude the fact that VILI is one of the causes for adverse outcome of invasive ventilation and P-SILI occurs during spontaneous and assisted breathing. Continuous positive airway pressure (CPAP) technology may reduce negative effects of P-SILI, and decrease the requirements of invasive ventilation, thus preventing VILI [12]. High positive end-expiratory pressure (PEEP) has lung-protective effect and may reduce fluctuations of transpulmonary pressure [13].

At the same time, the delay of intubation when indicated is one of the main risks of NIV in acute respiratory failure [14]. Ineffective NIV may be an independent risk factor of increased mortality in COVID-19 patients [8]. That is why recommendations of using NIV in COVID-19 patients are still controversial [15]. Forrest I. et al. comparing invasive and noninvasive ventilation in 688 ARDS patients revealed mortality of 85 % (128/154) in invasive ventilation vs 32 % (171/534) in NIV [16]. Daniel P. et al. examined 222 COVID-19 patients, 30-day mortality in those who were primarily intubated was 82 % (75/91) vs 84 % (37/44) in people, who were intubated after ineffective NIV. In patients on NIV, mortality rate was significantly lower, 69 % (60/87) [17]. Bonnesen B. et al. showed that there is enough evidence that in case of ineffective 6–15 l/min oxygen therapy through nasal cannula, CPAP with PEEP 10–12 cm H₂O is indicated for a long time [18]. A brief review by Radovanovic D. et al. included 23 manuscripts (4,776 patients). 46 % of patients received non-invasive respiratory support, of which 48.4 % with CPAP, 46 % with NIV, and 4 % with either CPAP or NIV. Non-invasive respiratory support failed in 47.7 % of patients, of which 26.5 % were intubated and 40.9 % died. In-hospital mortality was higher in patients treated with NIV compared to CPAP (35.1 vs. 22.2 %) [19]. As a result, CPAP is considered to be the most effective method of non-invasive respiratory support for COVID-19 patients. The same opinion have Pelosi P. et al. who state that CPAP should be the primary method of respiratory therapy in patients with L-phenotype ARDS, and it can decrease transpulmonary pressure and P-SILI [13].

Analyzing the above-mentioned publications, we revealed that evidence is based on clinical results, laboratory and instrumental investigations. Morphologic examination

of lung tissue is rarely described in publications regarding the course of disease but not the type of respiratory support [20, 21]. Having a significant own experience of treatment of COVID-19 patients, we decided to compare morphologic findings in those who had died from ARDS depending on respiratory therapy: low-flow oxygen therapy, CPAP, or invasive ventilation.

The purpose of the single center study was to determine the influence of different types of respiratory therapy on morphologic findings in lung tissue of patients, who had died from COVID-19.

Material and methods

The study was conducted from June 2020 to February 2021 in the intensive care unit of the Regional Clinical Infectious Diseases Hospital (Kharkiv). The investigation was performed in accordance with World Medical Association Declaration of Helsinki. The study was approved by the Biomedical Commission No. 1 of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education on 11.02.2021. All patients provided written informed consent during hospitalization. The diagnosis of coronavirus disease was confirmed by polymerase chain reaction nasal swab test of SARS-CoV-2 RNA. Verification of pneumonia was performed by computed tomography or chest radiography. The diagnosis of ARDS was made according to the Berlin Definition (2012). All patients underwent complete blood count (CBC), biochemical tests to assess the severity of COVID-19 and to evaluate the function of vital organs and systems. Body mass index (BMI) was calculated by the formula: $BMI = \text{body mass} / \text{height}^2 \text{ (kg/m}^2\text{)}$. Patients' monitoring (Comen C50) during intensive care included electrocardiography to determine heart rate, measurement of mean blood pressure by oscillometric method and pulse oximetry (SpO₂). The lactate dehydrogenase (LDH) level was evaluated by kinetic method. C-reactive protein (CRP) level was measured by the turbidimetric method (Biosystems kits, Spain). D-dimer was determined by ELISA (Vector-Best kits, Ukraine). Interleukin 6 (IL-6) and procalcitonin levels were evaluated by ELISA (eBioscience kits, USA). All biochemical studies were performed on a Chemray 120 Mindray analyzer. All patients (n = 30) were divided into three groups. Group 1 included those who received non-invasive lung ventilation in CPAP mode through a face mask (n = 10), group 2 consisted of patients who received oxygen therapy with a flow of 15 l/min through a rebreather mask (n = 10), and group 3 included people who underwent invasive lung ventilation through an endotracheal tube (n = 10).

NIV and mechanical ventilation were carried with same ventilators: Newport E 360t, Resvent RS 300, Monnal T75 and Tecme TS with assessment of ventilation parameters: Vt (ml), MV (l/min), f (for 1 min), Pin (cm H₂O), Pmean (cm H₂O), PEEP (cm H₂O), FiO₂ (%) using graphics monitors. Oxygen saturation index (OSI) was calculated by formula: $OSI = (FiO_2 \times Pmean \times 100) / SpO_2$, where FiO₂ is the oxygen fraction in the gas mixture, Pmean is the average airway pressure. The respiratory rate oxygenation (ROX) index was calculated by the formula: $ROX = (SpO_2 / FiO_2) / RR$, where RR is the respiratory rate [12]. Intensive care of

patients was carried out according to the relevant guidelines of the Ministry of Health of Ukraine and included anticoagulants, corticosteroids, restrictive fluid therapy, antibacterial drugs depending on indications, the use of sympathomimetics and sedatives as needed, treatment of comorbidities (coronary heart disease, hypertension, and diabetes mellitus) [24–28].

Microscopic examination of the lungs was performed using routine histological techniques. Samples of lung tissue taken during autopsy were fixed in 10% formalin, passed through alcohols in increasing concentration and imbedded into paraffin. The obtained sections with 5- μ m thickness were stained with hematoxylin and eosin and examined with a microscope Zeiss Axioskop 40 FL, HBO 50. Photomicrographs were taken using the program Zeiss ZEN Microscopy Software.

Statistical analysis of the results was performed using the program Statistica 10. Data are presented as M [25–75] and $P \pm Sp$. Significance of differences in parameters was assessed using the nonparametric Wilcoxon test and the parametric Student's test. The results were considered reliable at values of $p < 0.05$.

Results

Clinical characteristics of patients are reported in Table 1. There was no statistical difference in age and BMI between groups.

Initial CBC was performed upon admission to all patients. The results are shown in Table 2. In patients of group 1, CBC was normal, in group 2, a significantly lower level of platelets was found, and patients of group 3 had a significantly increased level of leucocytes.

Dynamics of CBC on the fourth day is shown in Table 3. According to the obtained data, leukocytosis was observed in patients of all groups.

Biochemical test upon admission (Table 4) demonstrated increased levels of LDH, CRP, IL-6, procalcitonin and D-dimer.

Obtained data are consistent with most publications and demonstrate severity of coronavirus disease with hyperinflammation that require intensive care.

At the beginning of respiratory therapy, we calculated OSI and ROX index. OSI was calculated for patients of group 1 and 3 as it requires the measurement of Pmean. In groups 1 and 3, OSI exceeded 12.3 (severe ARDS). In patients of

Table 1. General characteristics of patients, Me [25–75]

Variable	Group 1	Group 2	Group 3	P value
Age, years	64.0 [56.0–74.0]	70.0 [60.0–72.0]	70.0 [66.0–82.0]	> 0.05
BMI, kg/m ²	32.7 [28.7–34.9]	29.9 [26.3–31.1]	31.9 [25.1–39.2]	

Table 2. Changes in the complete blood count upon admission, Me [25–75]

Variable	Group 1	Group 2	Group 3	P value
Hemoglobin, g/l	129.0 [122.5–136.0]	111.0 [98.0–128.0]	129.5 [113.0–139.0]	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
Erythrocytes, $\times 10^{12}/l$	4.2 [4.1–4.4]	3.6 [2.8–4.2]	4.5 [3.5–4.6]	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
Hematocrit	0.4 [0.3–0.4]	0.4 [0.3–0.4]	0.4 [0.3–0.4]	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
Platelets, $\times 10^9/l$	174.0 [131.5–200.5]	115.5 [68.0–118.5]	247.0 [202.0–319.0]	$p_{1-2} = 0.008$ $p_{1-3} = 0.008$ $p_{2-3} = 0.008$
Leukocytes, $\times 10^9/l$	7.2 [5.9–10.2]	5.1 [3.7–6.6]	14.4 [8.6–17.6]	$p_{1-2} = 0.007$ $p_{1-3} = 0.007$ $p_{2-3} = 0.007$
Neutrophils, %	85.0 [77.0–90.0]	78.0 [74.0–80.0]	88.5 [85.0–91.0]	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
Lymphocytes, %	8.0 [7.0–20.0]	18.0 [17.0–20.0]	8.0 [5.0–13.0]	$p_{1-2} = 0.02$ $p_{1-3} = 0.04$ $p_{2-3} = 0.01$
Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	46.0 [35.0–56.5]	29.0 [22.5–43.5]	45.5 [25.0–56.0]	$p_{1-2} = 0.03$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} = 0.04$

Notes: here and in Tables 3–6: p_{1-2} — p value in groups 1 vs 2; p_{1-3} — p value in groups 1 vs 3; p_{2-3} — p value in groups 2 vs 3.

group 3, OSI was highest because of high Pmean during invasive mechanical ventilation.

ROX index was calculated to understand indications for invasive ventilation to maintain target oxygenation (Table 5).

Initial level of FiO₂ and PEEP in patients of groups 1 and 3 did not differ ($p > 0.05$). Individuals of groups 1 and 2 had tachypnea, patients of group 3 had tachypnea more than 40 min⁻¹ before intubation. Pmean and Ppeak were highest in patients of group 3, who were on invasive ventilation in the pressure controlled ventilation mode (Table 6).

Patients of group 1 were admitted to the hospital on day 11.5 [8–13] of disease, group 2 — on 12.5 [9–14], and group 3 — on day 11 [8–16]. Average time of respiratory support in the intensive care unit was 7 [4–14] days in group 1, 3 [3–8] days in group 2, and 7.5 [5–10] days in group 3. Length of hospital stay in patients of group 1 was 22 [18–25] days, in group 2 — 14 [13–18] days, in group 3 — 21 [14–23] days.

The most frequent morphological findings among patients with different type of respiratory support are presented in Table 7.

Table 3. Changes in the complete blood count on the fourth day, Me [25–75]

Variable	Group 1	Group 2	Group 3	P value
Hemoglobin, g/l	132.0 [126.0–152.0]	112.0 [74.0–128.5]	118.2 [111.0–128.0]	$p_{1-2} = 0.03$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
Erythrocytes, $\times 10^{12}/l$	4.3 [4.1–4.9]	3.4 [2.1–4.2]	4.1 [3.8–4.4]	$p_{1-2} = 0.03$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} = 0.05$
Hematocrit	0.4 [0.3–0.4]	0.4 [0.3–0.4]	0.4 [0.3–0.4]	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
Platelets, $\times 10^9/l$	253.0 [120.0–303.0]	114.5 [69.5–122.0]	271.0 [203.0–331.0]	$p_{1-2} = 0.008$ $p_{1-3} = 0.02$ $p_{2-3} = 0.008$
Leukocytes, $\times 10^9/l$	12.0 [9.8–13.1]	17.0 [5.0–30.2]	12.3 [9.1–19.1]	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} = 0.02$ $p_{2-3} > 0.05$
Neutrophils, %	91.0 [88.0–93.0]	92.0 [84.0–96.5]	92.0 [89.0–94.0]	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
Lymphocytes, %	6.0 [5.0–8.0]	6.5 [2.5–14.5]	5.0 [4.0–6.0]	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	38.0 [24.0–55.0]	63.0 [43.0–71.0]	37.0 [21.0–46.0]	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$

Table 4. Biochemical markers of COVID-19 severity upon admission to the intensive care unit, Me [25–75]

Variable	Group 1	Group 2	Group 3	P value
LDH, u/l	1262.0 [1156.0–1491.0]	884.0 [470.0–1244.0]	1259.5 [914.0–1353.0]	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
CRP, g/l	172.2 [62.2–262.8]	72.3 [50.6–113.6]	218.8 [63.1–299.4]	$p_{1-2} = 0.01$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} = 0.008$
Procalcitonin, ng/ml	0.4 [0.3–0.7]	0.5 [0.3–0.5]	0.4 [0.2–1.4]	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
IL-6, pg/ml	58.0 [40.0–129.0]	105.5 [75.5–111.0]	80.0 [48.0–119.0]	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
D-dimer, ng/ml	1047.0 [869.0–3100.0]	482.0 [165.0–4800.0]	895.5 [450.0–2775.5]	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
Albumin, g/l	32.1 [29.6–35.7]	31.4 [31.0–40.4]	33.6 [30.7–35.2]	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$

Table 5. Severity of respiratory disorders upon admission, Me [25–75]

Variable	Group 1	Group 2	Group 3	P value
OSI	12.8 [10.6–14.1]	–	17.4 [15.9–19.1]	$p_{1-3} = 0.008$
ROX index	3.3 [3.1–3.5]	8.9 [8.2–9.4]	–	$p_{1-2} = 0.008$
SpO ₂ , %	94.0 [92.0–96.0]	92.0 [91.0–94.0]	94.0 [93.0–97.0]	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$

Table 6. Characteristics of respiratory support upon admission, Me [25–75]

Variable	Group 1	Group 2	Group 3	P value
RR, min ⁻¹	30.0 [28.0–31.0]	25.5 [24.0–26.0]	15.0 [14.0–16.0]	$p_{1-2} = 0.02$ $p_{1-3} = 0.02$ $p_{2-3} = 0.01$
MV, l/min	18.1 [16.7–19.3]	–	7.7 [6.1–8.9]	$p_{1-3} = 0.01$
FiO ₂ , %	100.0 [90.0–100.0]	60.0	100.0 [90.0–100.0]	$p_{1-2} = 0.02$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} = 0.02$
PEEP, mbar	12.0 [11.0–12.0]	–	13.0 [12.0–14.0]	$p_{1-3} > 0.05$
Pmean, mbar	11.4 [11.0–12.0]	–	16.5 [14.9–17.2]	$p_{1-3} = 0.008$
Ppeak, mbar	14.7 [14.0–15.1]	–	28.5 [28.0–30.0]	$p_{1-3} = 0.008$

Table 7. Characteristics of morphologic changes in lung tissue of patients, P ± Sp%

Morphologic changes	Group 1	Group 2	Group 3	P value
Edema and hemorrhagic syndrome	100.0 ± 10.0	90.0 ± 10.0	90.0 ± 10.0	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
Thromboembolic syndrome	80.0 ± 13.0	60.0 ± 16.0	80.0 ± 13.0	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
Interstitial pneumonia with epithelial desquamation	90.0 ± 10.0	100.0 ± 10.0	10.0 ± 10.0	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} < 0.001$ $p_{2-3} < 0.001$
Hyaline membrane formation	80.0 ± 13.0	60.0 ± 16.0	10.0 ± 10.0	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} < 0.01$ $p_{2-3} < 0.01$
Proliferation of type II alveolocytes	80.0 ± 13.0	60.0 ± 16.0	40.0 ± 16.0	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
Atelectasis and dystelectasis	30.0 ± 15.0	90.0 ± 10.0	30.0 ± 15.0	$p_{1-2} < 0.01$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} < 0.01$
Emphysema	10.0 ± 10.0	70.0 ± 15.0	40.0 ± 16.0	$p_{1-2} < 0.001$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} < 0.01$
Interstitial pneumonia with signs of organization and productive alveolitis	30.0 ± 15.0	0.0 ± 10.0	90.0 ± 10.0	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} < 0.01$ $p_{2-3} < 0.01$
Fibrosing alveolitis	10.0 ± 10.0	0.0 ± 10.0	90.0 ± 10.0	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} < 0.001$ $p_{2-3} < 0.001$
Bacterial pneumonia	0.0 ± 10.0	0.0 ± 10.0	50.0 ± 17.0	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} < 0.05$ $p_{2-3} < 0.05$

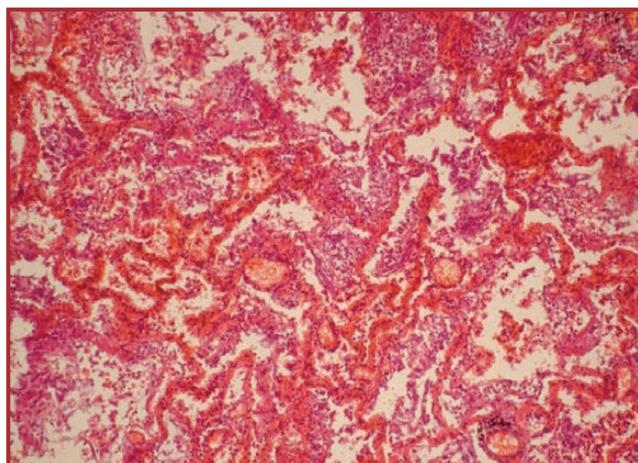


Figure 1. Polymorphic cellular exudate in the lumen of the alveoli, sharp congestion of pulmonary arteries of various calibers and capillaries of the interalveolar walls. Staining with hematoxylin and eosin, 100× magnification

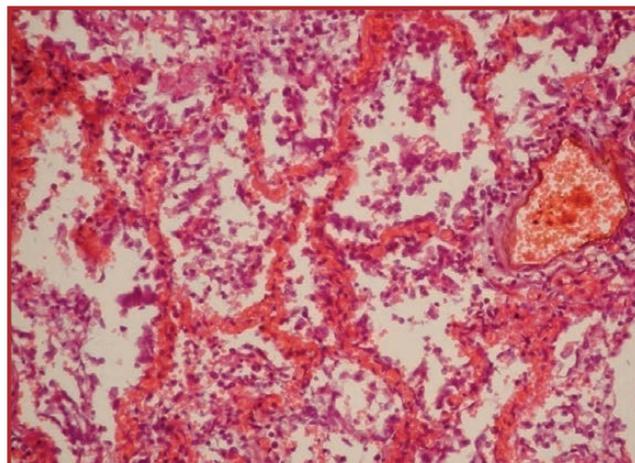


Figure 2. Polymorphic cellular exudate in the alveoli, thickening of the interalveolar walls due to mononuclear infiltration mixed with erythrocytes, fibrin thrombi formation in the arterial lumen. Staining with hematoxylin and eosin, 200× magnification

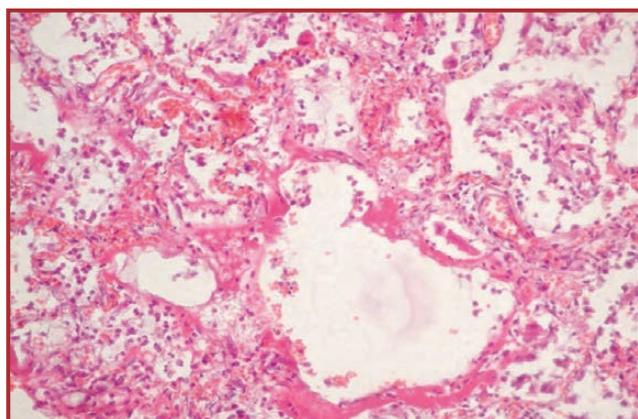


Figure 3. Hyperemia of interalveolar wall capillaries, lympho-plasmocytic exudate and fibrin in the lumen of the alveoli with hyaline membrane formation. Staining with hematoxylin and eosin, 200× magnification

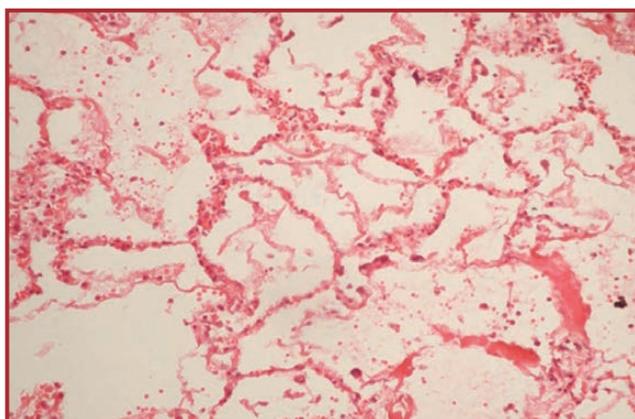


Figure 4. The lumens of the alveoli are dilated, the interalveolar walls are sharply thinned and broken. Staining with hematoxylin and eosin, 200× magnification

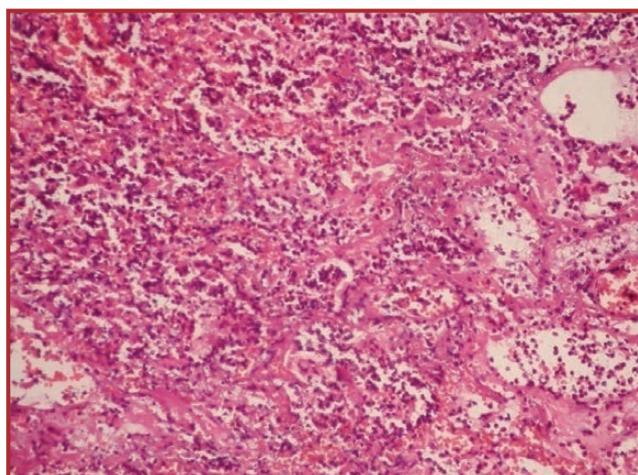


Figure 5. An area of focal purulent bronchopneumonia with an accumulation of a large number of neutrophilic leukocytes and fibrin in the lumen of the alveoli. Staining with hematoxylin and eosin, 200× magnification

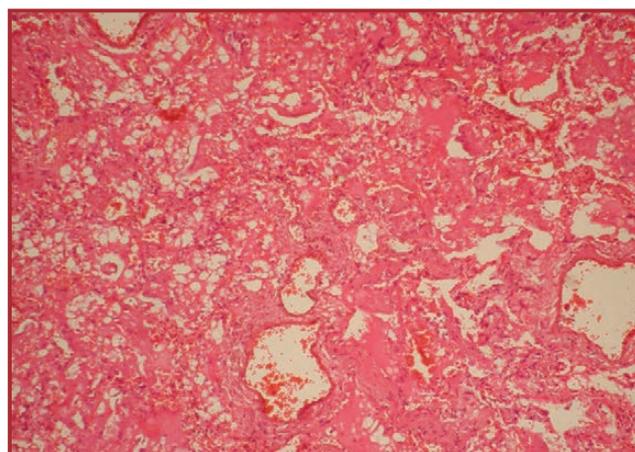


Figure 6. An area of pneumonia in the stage of organization, disturbances of alveolar architecture due to focal fibrosis of the alveolar walls, proliferation of fibroblasts and soft granulation tissue formation. Staining with hematoxylin and eosin, 100× magnification

Morphologic structure of lungs in patients of group 1 represented exudative phase of diffuse alveolar damage (DAD) with significant edema and hemorrhagic syndrome, desquamative interstitial pneumonia and hyaline membrane formation. Despite prolonged treatment, morphologic changes were characteristic of the early phase of DAD; the signs of fibrosing alveolitis were found only in one patient. Lung tissue was dense, dark cherry, with focal dystelectasis, massive hemorrhages and hemorrhagic infarcts. Numerous parietal and occluding thrombi and thromboemboli were found in pulmonary artery branches and veins. Polymorphic cellular exudate with lymphocytes, plasmacytes, monocytes, single neutrophils and huge amounts of erythrocytes were found microscopically in lung tissue (Fig. 1).

Dense eosinophilic masses covered alveolar epithelium with formation of typical hyaline membranes and were separately present in the alveolar lumen but sometimes, in 75 % of cases, were phagocyted by alveolar macrophages. Desquamated alveolar epithelium with metaplastic changes and proliferation of type II alveolocytes were found in some observations. Mononuclear inflammatory infiltration by lymphocytes, plasmacytes and macrophages as well as erythrocytes were identified in 87.5 % cases in alveolar walls thickened due to edema (Fig. 2).

Crash alveolar hemorrhagic syndrome with perivascular and interalveolar hemorrhages were identified in the lung of all patients in this group.

Lung tissue of the patients of group 2 was dense, dark red with huge areas of atelectasis in the lower parts and emphysema in the anterior parts. Interalveolar edema mixed with erythrocytes, lymphocytes, alveolar macrophages as well as desquamated alveolar and bronchial epithelium were found microscopically. Formation of typical hyaline membranes was noted in 50 % of cases (Fig. 3). Mononuclear infiltration and edema determined thickening of the alveolar wall that is a typical manifestation of interstitial proliferative pneumonia. Hyperemia in all branches of pulmonary arteries with thrombi formation as well as focal hemorrhagic infarctions were also observed. Focal atelectasis in the terminal parts of respiratory parenchyma, emphysematous dilated bronchioles and alveoli lead to thinning and sometimes rupture of the alveolar walls in 86 % cases (Fig. 4).

Airless, dense, rusty color lung tissue with huge hemorrhagic areas, fibrin plaques on pleura and fibrinopurulent exudate in pleural cavities were detected in the patients of group 3. Arterial and venous hyperemia, focal hemorrhagic infarctions and huge amounts of occluding fibrin thrombi were found microscopically most often. The alveoli were filled in with polymorphic cellular inflammatory exudate mixed with erythrocytes and fibrin, signs of focal bacterial bronchopneumonia complicated with fibrinopurulent pleurites were detected in 50 % of cases (Fig. 5). We also found areas of obliterative productive bronchiolitis with soft granulation tissue growth as well as areas of fibrosing alveolitis and lung carnification (Fig. 6).

Discussion

The course of ARDS in COVID-19 patients has three stages according to the clinical and morphological dynamics of lung tissue damage.

1. Exudative stage with formation of fulminant COVID-19 interstitial pneumonia.

2. Proliferative stage with persistent COVID-19 interstitial pneumonia.

3. Fibrotic stage with formation of fibrotic COVID-19 interstitial pneumonia [19, 20].

Each of these stages develops in different periods of disease and is characterized by typical macro- and microscopic changes. Exudative stage represents acute phase of DAD with the development of pulmonary edema and hyaline membrane formation. This stage lasts typically 10 days after the disease beginning.

Proliferative stage (up to 20 days after the disease onset) is characterized by a wide range of morphologic changes, a combination of persistent signs of exudative stage with hyperplastic, reactive and disreeneration changes, initial signs of fibrosis.

Morphologic signs of fibrotic stage (21–45 days of disease) represent disregulatory metaplastic and dysplastic changes, multiple fibrosis and fibrotic remodeling of lung tissue [19, 20].

Our data revealed some representative features of the DAD manifestations depending on the type of respiratory support.

Morphological features of lungs in the group 1 patients were prevalence of edema and hemorrhagic changes, discrepancy of DAD manifestations and duration of the disease. So, morphological manifestations of exudative phase of DAD was found even after 14 days of disease, and interstitial pneumonia with fibrosing alveolitis were observed only in 12.5 % of patients.

The presence of dystelectasis, compensatory emphysema and thinning of the alveolar wall were typical morphological findings in patients of group 2. Numerous hyaline membranes, which covered alveolar walls, lead to a decrease in gas exchange area, alveolar-capillary block and were the cause of impaired lung ventilation function.

Morphological signs of proliferative phase of DAD in patients of group 3 were accompanied by the development of alveolar fibrosis and secondary bacterial bronchopneumonia, especially in the those with prolonged invasive lung ventilation.

Conclusions

The obtained data have some controversy with previous publications. As the length of hospital stay and time in the intensive care unit did not differ between groups, our data allow making a conclusion about the influence of respiratory therapy on morphologic changes in lung tissue. We believe that low-flow oxygen therapy may lead to P-SILI phenomena, thus, to the progression of respiratory failure due to self-damaging of intact lung tissue.

We have also revealed negative impact of invasive pulmonary ventilation on a number of bacterial complications and fibrosis stimulation.

The most “favorable” morphologic changes were found in patients of group 1 (non-invasive CPAP ventilation). We can make a precursory conclusion as to the advantages of this type of respiratory therapy for COVID-19 patients regarding its minimal influence on lung tissue.

References

- Hosseini S.E., Kashani N.R., Nikzad H., Azadbakht J., Bafrani H.H., Kashani H.H. The Novel Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of Action, Detection and Recent Therapeutic Strategies. *Virology*. 2020. 551. 1-9. doi: 10.1016/j.virol.2020.08.011.
- Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*. 2020. 19(3). 141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.
- Tzotzos S.J., Fischer B., Fischer H., Zeitlinger M. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey. *Critical Care*. 2020. 24(1). 516. doi: 10.1186/s13054-020-03240-7.
- Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P. et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020. 46(6). 1099-1102. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.
- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>.
- Hua J., Qian C., Luo Z., Li Q., Wang F. Invasive mechanical ventilation in COVID-19 patient management: the experience with 469 patients in Wuhan. *Crit. Care*. 2020. 24(1). 348. doi: 10.1186/s13054-020-03044-9.
- Mukhtar A., Lotfy A., Hasanin A., El-Hefnawy I., El Adawy A. Outcome of non-invasive ventilation in COVID-19 critically ill patients: a retrospective observational study. *Anaesth. Crit. Care Pain Med*. 2020. 39(5). 579-580. doi: 10.1016/j.accpm.2020.07.012.
- Ferreiro B.L., Angriman F., Munshi L. et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2020. 324(1). 57. doi: 10.1001/jama.2020.9524.
- Alhazzani W., Møller M.H., Yaseen 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. 854-887. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.
- Bellani G., Laffey J.G., Pham T. et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017. 195(1). 67-77. doi: 10.1164/rccm.201606-1306OC.
- Attanasi M., Pasini S., Caronni A. et al. Inpatient care during the COVID-19 pandemic: a survey of Italian physicians. *Respiration*. 2020. 99(8). 667-677. doi: 10.1159/00050900.
- Yoshida T., Grieco D.L., Brochard L., Fujino Y. Patient self-inflicted lung injury and positive end-expiratory pressure for safe spontaneous breathing. *Current Opinion Critical Care*. 2019. 25. doi: 10.1097/MCC.0000000000000691.
- Pelosi P., Tonelli R., Torregiani C. et al. Different Methods to Improve the Monitoring of Noninvasive Respiratory Support of Patients with Severe Pneumonia/ARDS Due to COVID-19: An Update. *J. Clin. Med*. 2022. 11. 1704. doi: 10.3390/jcm11061704.
- Agarwal R., Aggarwal A.N., Gupta D. Role of noninvasive ventilation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a proportion meta-analysis. *Respir. Care*. 2010. 55(12). 1653-1660.
- Wang Z., Wang Y., Yang Z. et al. The use of non-invasive ventilation in COVID-19: a systematic review. *International Journal of Infectious Diseases* 2021. 106. 254-261. doi: 10.1016/j.ijid.2021.03.078.
- Forrest I.S., Jaladanki S.K., Paranjpe I., Glicksberg B.S., Nadkarni G.N., Do R. Non-invasive ventilation versus mechanical ventilation in hypoxemic patients with COVID-19. *Infection*. 2021. 49. 989-997. doi: 10.1007/s15010-021-01633-6.
- Daniel P., Mecklenburg M., Massiah C. et al. Non-invasive positive pressure ventilation versus endotracheal intubation in treatment of COVID-19 patients required ventilatory support. *American Journal of Emergency Medicine*. 2021. 43. 103-108. doi: 10.1016/j.ajem.2021.01.068.
- Bonnesen B., Jensen J.-U.S., Jeschke K.N. et al. Management of COVID-19-Associated Acute Respiratory Failure with Alternatives to Invasive Mechanical Ventilation: High-Flow Oxygen, Continuous Positive Airway Pressure, and Noninvasive Ventilation. *Diagnostics*. 2021. 11. 2259. doi: 10.3390/diagnostics11122259.
- Radovanovic D., Coppola S., Franceschi E. et al. Mortality and clinical outcomes in patients with COVID-19 pneumonia treated with non-invasive respiratory support: a rapid review. *Journal of Critical Care*. 2021. 65. 1-8. doi: 10.1016/j.jccr.2021.05.007.
- Batah S.S., Fabro A.T. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: a pathological review for clinicians. *Respiratory Medicine*. 2021. 176. 106239. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106239.
- Sekhawat V., Green A., Mahadeva U. COVID-19 Autopsies: Conclusions from International Studies. *Diagnostic Histopathology*. 2021. 27(3). 103-107. doi: 10.1016/j.mpdhp.2020.11.008.

Received 02.04.2023

Revised 13.04.2023

Accepted 21.04.2023

Information about authors

Volodymyr Korsunov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Anaesthesiology, Intensive Care and Pediatric Anaesthesiology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: korsunoff@ukr.net, dr.korsunov@gmail.com; phone: +380503000516; <https://orcid.org/0000-0002-4570-8817>

T.V. Bocharova, MD, PhD, Associated Professor of the Professionally Oriented Disciplines Department, Kharkiv International Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: bochata73@gmail.com; Scopus Author ID: 57200104268; <https://orcid.org/0000-0002-2264-1744>

V.S. Skoryk, PhD, Kharkiv Regional Clinical Hospital, Kharkiv, Ukraine; e-mail: Vitaskoryk@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2639-4039>

M.A. Georgiyants, MD, PhD, Professor of the Department of Anaesthesiology, Intensive Care and Pediatric Anaesthesiology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: mgeorgiyants@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-1373-7840>

Mykola Lyzohub, MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: nlizogub@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4776-1635>

I.Y. Odynets, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Anaesthesiology, Intensive Care and Pediatric Anaesthesiology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: iy.odynets@knu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0003-4468-8740>

K.I. Lyzohub, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine and Disasters Medicine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: kslizogub@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9149-7208>

Y.O. Lisiienko, Assistant of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pediatric Anesthesiology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: yo.lisiienko@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0007-1961-6238>

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. Research work was completed at the Department of Anaesthesiology, Intensive Care and Pediatric Anesthesiology of Kharkiv National Medical University within the framework of the scientific project "Anesthesiologic management and improvement of intensive care strategy in perioperative period and in critically ill patients" (state registration number 0120U002110) the implementation of which is financed from the state budget funds of the Ministry of Health of Ukraine.

Authors' contribution. Korsunov V., Georgiyants M. — study design and gathering, editing and approval of final draft; Bocharova T. — study design and gathering, writing and submitting manuscript; Skoryk V. — study design and gathering; Lyzohub M., Odynets I., Lyzohub K., Lisiienko Y. — writing and submitting manuscript.

Корсунов В.А.¹, Бочарова Т.В.², Скорик В.С.³, Георгіянц М.А.¹, Лизогуб М.В.⁴, Одинець І.Ю.¹, Лизогуб К.І.¹, Лісієнко Ю.О.¹

¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

²Харківський міжнародний медичний університет, м. Харків, Україна

³Харківська обласна клінічна лікарня, м. Харків, Україна

⁴ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України, м. Харків, Україна

Морфологічні зміни легеневої тканини в пацієнтів із COVID-індукованим гострим респіраторним дистрес-синдромом залежно від варіанта респіраторної терапії

Резюме. *Актуальність.* Морфологічні дослідження легеневої тканини в пацієнтів із COVID-індукованим гострим респіраторним дистрес-синдромом наведені в літературі переважно для опису перебігу хвороби, а не відповідно до типу респіраторної підтримки. *Мета:* проаналізувати вплив різних варіантів респіраторної терапії на морфологічні зміни легеневої тканини пацієнтів, які померли від COVID-19. *Матеріали та методи.* Досліджені пацієнти з COVID-індукованим респіраторним дистрес-синдромом (n = 30) були розподілені на 3 групи. Група 1 включала хворих, які отримували неінвазивну вентиляцію в режимі постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP) через лицеву маску (n = 10), група 2 — осіб на низькопоточної кисневій терапії 15 л/хв через лицьову маску (n = 10), група 3 — пацієнтів, яким проводилась інвазивна вентиляція легень через інтубаційну трубку (n = 10). *Результати.* Морфологічна будова легень пацієнтів групи 1 відповідала ексудативній фазі дифузного альвеолярного ушкодження (ДАУ) з вираженим набряково-геморагічним синдромом, а також характеризувалася невідповідністю його класичних стадій тривалості захворювання. Так, у частині спостережень зміни в легенях, характерні для ранньої ексудативної стадії, були виявлені після 14 діб від початку захворювання за відсутності змін, специфічних для пізньої проліферативної стадії. Ознаки інтерстиціальної пневмонії з формуванням фіброзуючого альвеоліту спостерігалися лише в 12,5 % хворих. Морфологічною особливістю структури ле-

гень у пацієнтів групи 2 була наявність великих вогнищ ателектазів, що супроводжувалося витонченням альвеолярних перетинок, а також їх розривом. Крім того, спостерігалися сформовані гіалінові мембрани, які блокували поверхню альвеол, що призводило до різкого зменшення площі газообміну й розвитку альвеолярно-капілярного блоку. Це, можливо, стало причиною порушення вентиляційної функції легень. У пацієнтів групи 3 в легеневій тканині спостерігалася картина проліферативної фази ДАУ з ознаками інтерстиціальної пневмонії, потовщенням альвеолярних перетинок за рахунок мононуклеарної інфільтрації та інтерстиціального фіброзу й розвитком вогнищового фіброзуючого альвеоліту. Крім того, в окремих випадках були виявлені ознаки вогнищової бактеріальної та зливної бронхопневмонії за рахунок приєднання вторинної бактеріальної інфекції, особливо на тлі тривалої механічної вентиляції. *Висновки.* Низькопоточкова киснева терапія може призводити до прогресування дихальної недостатності внаслідок самоушкодження інтактної легеневої тканини. Ми також виявили негативний вплив інвазивної вентиляції на кількість бактеріальних ускладнень та стимуляцію фіброзу. Найсприятливіша морфологічна картина спостерігалася у пацієнтів, які отримували неінвазивну вентиляцію в режимі CPAP.

Ключові слова: COVID-асоційований гострий респіраторний дистрес-синдром; морфологія легеневої тканини; респіраторна терапія

УДК 617.58-089.5-031.3

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.4.2023.1590>Гавриков О.Є.^{1,2}, Купін В.І.², Коломаченко В.І.^{1,2}¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна²КНП ХОР «Обласна клінічна травматологічна лікарня», м. Харків, Україна

Порівняння ефективності найвіддаленіших підходів до аналгезії після тотальної артропластики кульшового суглоба

Резюме. Актуальність. Останнім часом запропоновано два блоки, один з яких є найбільш проксимальним і зветься *erector spine plane (ESP) block*; інший є найбільш дистальним і зветься *pericapsular nerve group (PENG) block*. Обидві методики виконуються під ультразвуковим контролем, позиціонуються як ефективні й безпечні, без м'язової слабкості. **Мета роботи:** оцінка клінічної ефективності найвіддаленіших підходів (*ESP* і *PENG* блоки) до знеболювання за адекватністю аналгезії та фізичною активністю пацієнтів після артропластики кульшового суглоба. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 70 пацієнтів ASA II–III, середній вік пацієнтів становив $64,6 \pm 10,7$ року, 40 жінок і 30 чоловіків, яким у плановому порядку було виконано первинне тотальне ендопротезування кульшового суглоба з приводу захворювання або перелому під спінальною анестезією. Після операції в I групі ($n = 35$) виконували *ESP* блок, у II групі ($n = 35$) — *PENG* блок, вводили 30 мл 0,25% розчину бупівакаїну. Оцінювалися здатність долати дистанцію 30 метрів без обмежень за часом, максимальна інтенсивність болювого синдрому, потреба в опіоїдах (налбуфін), тривалість блоку і кількість пацієнтів з післяопераційними ускладненнями. **Результати.** Тривалість *PENG* блоку становила в середньому 8,6 (5,6–9,8) год, що статистично вірогідно перевищувало цей показник у пацієнтів, які отримали *ESP* блок — середня тривалість 5,0 (3,8–6,0) год ($p < 0,001$). При порівнянні аналгезії в обох групах пацієнтам, які отримали *PENG* блок, знадобилося для подолання 30-метрової дистанції менше часу після операції — 31,0 (27,0–47,0) год порівняно з тими, хто мав *ESP* блок, — 45,0 (32,0–54,0) год ($p = 0,006$). 28,6 % пацієнтів не потребували призначення опіоїдів у післяопераційному періоді в II групі, а кількість таких пацієнтів у I групі становила лише 8,5 % ($p = 0,036$), що продемонструвало кращий аналгетичний потенціал *PENG* блоку. **Висновки.** З огляду на простоту виконання і безпечність обох регіонарних методик, а також ефективність *PENG* блок видається реальною альтернативою іншим регіонарним методикам у даній категорії пацієнтів.

Ключові слова: *PENG* блок; *ESP* блок; артропластика кульшового суглоба; регіонарна анестезія

Вступ

Тотальна артропластика кульшового суглоба є другою за поширеністю операцією із заміни суглобів у світі, прогнозується, що повна заміна суглобів стане найпоширенішою хірургічною процедурою найближчого десятиліття [1]. Ефективний контроль болю має вирішальне значення для швидкого післяопераційного відновлення. Дискусія про оптимальний метод аналгезії при цій операції триває вже багато десятиліть [2, 3]. Проте лікування післяопераційного болю після такого

втручання часто залишається недостатнім, і немає згоди щодо пріоритетного методу знеболювання, зважаючи на складну іннервацію кульшового суглоба. Забезпечити ефективне знеболювання після операції на ньому з використанням будь-якої єдиної методики регіонарної анестезії досить складно, тому при виборі підходу лікарі керуються принципом: чим проксимальніше, тим ефективніше, чим дистальніше, тим безпечніше. На сьогодні найбільш часто виконують блокади поперекового сплетення або стегнового нерва, що забезпечують досить

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanj»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Коломаченко Віталій Іванович, доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та дитячої анестезіології, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: vitaliykolomachenko@gmail.com; тел.: +380(50)8440888

For correspondence: Vitaliy Kolomachenko, MD, PhD, Professor at the Department of anesthesiology, intensive care and pediatric anesthesiology, Kharkiv National Medical University, Ukraine, Nauky Ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: vitaliykolomachenko@gmail.com; phone: +380(50)8440888

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

добру післяопераційну аналгезію, але можуть викликати м'язову слабкість і затримувати відновлення пацієнтів. Останнім часом запропоновано два блоки, один з яких є найбільш проксимальним і називається *egestor spine plane (ESP) block*, виконується на поперековому рівні; інший є найбільш дистальним і називається *regicapsular nerve group (PENG) block*. Обидві методики виконуються під ультразвуковим контролем, позиціонуються як ефективні й безпечні, без м'язової слабкості.

ESP блок уперше був описаний у 2016 році як між-фасціальний блок для лікування тяжкого торакального нейропатичного болю [4]. А вже у 2017–2018 роках було описано успішне застосування ESP блоку в різних клінічних ситуаціях і на різних рівнях хребта, включно з тотальним ендопротезуванням кульшового суглоба [5, 6]. Оскільки ESP блок не пов'язує зі слабкістю чотириголового м'яза [7], це дає змогу вводити місцевий анестетик у будь-який час незалежно від фізичної активності пацієнта, а отже, може покращити якість його відновлення.

Блок перикапсулярної групи нервів був уперше описаний у 2018 році для лікування до- і післяопераційного болю в пацієнтів з переломами стегна як новий метод лікування болю шляхом анестезії кінцевих чутливих суглобових нервових гілочок стегнового, затульного й додаткового затульного нервів [8]. Гістологічні дослідження показали, що передня капсула має переважно ноцицептивні волокна, тоді як задня капсула в основному складається з механорецепторів [9], тому він позиціонується як ідеальна методика, що повинна забезпечувати адекватне знеболювання кульшового суглоба без м'язової слабкості.

З появою нових регіональних методик, які здаються більш безпечними, виникає необхідність зрозуміти й порівняти їхній аналгетичний потенціал і вплив на швидкість відновлення після артропластики кульшового суглоба, про що й йдеться в останніх оглядах, присвячених PENG і ESP блокам [10–12].

Мета роботи: оцінка клінічної ефективності найвіддаленіших підходів (ESP і PENG) до знеболювання за адекватністю аналгезії та фізичною активністю пацієнтів після артропластики кульшового суглоба.

Матеріали та методи

Дослідження проведено в КНП ХОР «Обласна клінічна травматологічна лікарня» на 70 пацієнтах, яким із грудня 2020 по травень 2021 у плановому порядку було виконано первинне тотальне ендопротезування кульшового суглоба з приводу захворювання чи перелому. Інформована згода була отримана від всіх пацієнтів перед проведенням дослідження, на яке отримано дозвіл комісії з питань етики ХМАПО (протокол № 9 від 18.09.2020). Критеріями залучення в дослідження були: потреба в проведенні ендопротезування кульшового суглоба з приводу захворювання чи перелому проксимального відділу стегна, фізичний статус пацієнта ASA II–III, згода на регіонарну анестезію і участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження: фізичний статус вище III за ASA, наявність інтра- і післяопераційних хірургічних ускладнень. Пацієнти ви-

падковим чином були розподілені на дві групи ($n = 35$ у кожній групі) залежно від післяопераційної аналгезії (табл. 1). У всіх пацієнтів операція відбувалася в умовах спінальної анестезії, яка виконувалася на рівні L3–4 голкою G25 парамедіанним доступом у положенні на здоровому боці з уведенням 12 мг (2,4 мл) ізобаричного 0,5% бупівакаїну. Регіонарні блоки виконували відразу після закінчення операції залежно від статури пацієнта за допомогою високочастотного лінійного або низькочастотного конвексного датчика (Sonoscanner U-Lite (Франція)). У I групі виконували ESP блок, використовуючи техніку, описану в нещодавньому експериментальному дослідженні [13]. Ідентифікували поперечні відростки LII–LIII у парасагітальній площині, спінальну голку G22 вводили в площині датчика в краніальному напрямку через розгинач спини між двома поперечними відростками та вводили 30 мл 0,25% розчину бупівакаїну, спостерігаючи гідродисекцію м'яза від поперечного відростка і розширення ESP простору. У II групі (PENG) у положенні пацієнта на спині виконували PENG блок, використовуючи техніку, описану в дослідженні [14]. Спочатку датчик ставили нижче від пахвинної зв'язки для ідентифікації головки стегнової кістки. Потім його зміщували краніально, поки не візуалізується передня нижня клубова ость і клубово-лобкове підвищення клубової кістки. Спінальну голку G22 проводили в площині датчика в каудально-медіальному напрямку в субфасціальну площину, розташовану під сухожиллям клубово-поперекового м'яза і вище від клубової кістки, вводили 30 мл 0,25% розчину бупівакаїну. При коректному встановленні голки місцевий анестетик повинен підняти над клубовою кісткою сухожилля клубово-поперекового м'яза і поширитися в латеральному і медіальному напрямках. Усі пацієнти отримували внутрішньовенно за 30 хв до початку і через 12 год після операції 8 мг лорноксикаму, за 30 хв до закінчення і через 6 год після операції — 1000 мг ацетаминофену. За наявності больових відчуттів за ВАШ понад 4 бали до схеми аналгезії додавали налбуфін 10 мг. Інфільтрація шкіри й параартикулярних тканин місцевим анестетиком не проводилася.

Хворих спонукали до ранньої фізичної активності, їм дозволяли ходити на ортопедичних опорних ходунках або на милицях з навантаженням на прооперовану кінцівку 70 % уже в день операції. Оцінювалася здатність долати дистанцію в 30 метрів без обмежень за часом. Відлік часу починали з моменту проведення блоку. Результати оцінювалися вранці, в обід і ввечері у перші післяопераційні дні. Визначали максимальну інтенсивність больового синдрому (візуальна аналогова шкала (ВАШ)), потребу в опіодах (налбуфін) у післяопераційному періоді в міліграмах, кількість пацієнтів, які не потребували наркотиків після операції, тривалість блоку (час до першої додаткової ін'єкції знеболюючого препарату) і кількість пацієнтів, що потребували додаткової фармакологічної корекції або медичних втручань за шкалою Клавієна — Діндо.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою стандартного пакета Microsoft Excel 2013, що знаходиться у вільному доступі, і з ви-

користанням демонстраційної версії програмного забезпечення IBM SPSS 19.0. Аналіз досліджуваних параметрів щодо нормальності розподілу здійснювали за тестом Шапіро — Уїлка. Описову статистику для кількісних показників подавали у вигляді середнього арифметичного і стандартного відхилення $M \pm \sigma$, а за умови розподілу, відмінного від нормального, — у вигляді медіани і міжквартильного розмаху $Me [25\%; 75\%]$ або кількості (%). При дослідженні статистичних відмінностей показників у разі нормальних розподілів використовували t-критерій Стьюдента, якщо розподіл не відповідав нормальному закону, використовували U-критерій Манна — Уїтні. Порівняння якісних показників здійснювали за критерієм χ^2 . Відмінності вважали вірогідними при рівні статистичної значущості $p < 0,05$.

Результати

До дослідження було включено 70 пацієнтів віком від 36 до 86 років, середній вік пацієнтів становив $64,6 \pm 10,7$ року, серед них було 40 (57,2 %) жінок і 30 (42,8 %) чоловіків. Детальна характеристика пацієнтів і їх демографічні показники подані в табл. 1, статистично значущих відмінностей між пацієнтами в групах на передопераційному етапі не виявлено. Переважна більшість пацієнтів (81,4 %) були оперовані з приводу захворювання (коксартроз або асептичний некроз головки стегнової кістки). У передопераційному періоді 41,4 % пацієнтів відчували незначний біль (1–4 бали за ВАШ) і 45,7 % — помірний біль (5–7 балів за ВАШ), і

більшість з них (61,4 %) користувалися допоміжними засобами для пересування.

У післяопераційному періоді отримано такі результати (табл. 2).

Тривалість PENG блоку становила в середньому 8,6 год і коливалася в досить широких межах від 4 до 24 год, що статистично вірогідно перевищувало цей показник у пацієнтів, які отримали ESP блок із середньою тривалістю 5 год і коливаннями від 2,5 до 12 год ($p < 0,001$, U-критерій Манна — Уїтні) (рис. 1).

Післяопераційний біль значно поступався доопераційному за інтенсивністю в обох групах і статистично значуще не відрізнявся залежно від методу післяопераційної аналгезії. Але клінічна перевага була на боці PENG блоку, тому що кількість пацієнтів з незначним болем (1–4 бали за ВАШ) була нижчою на 8,5 % і з помірним болем (5–7 балів за ВАШ) — на 14,3 % порівняно з пацієнтами I групи (ESP).

У перші 24 год після операції подолати відстань у 30 м не вдалося пацієнтам жодної групи. На цей показник впливало багато факторів, але потрібно зазначити, що в жодного пацієнта з обох груп не спостерігалось м'язової слабкості, яка б заважала йому рухатися. У наступні 24 год в обох групах пацієнти змогли подолати цю дистанцію, але пацієнтам, які отримали PENG блок, знадобилося для цього практично на 14 год менше часу — 31,0 (27,0–47,0) порівняно з тими, хто мав ESP блок — 45,0 (32,0–54,0), зі статистично значною різницею між ними ($p = 0,006$; U-критерій Манна — Уїтні) (рис. 2).

Таблиця 1. Демографічні показники пацієнтів і їх характеристика

Показники	Групи		Значення p
	ESP блок (n = 35)	PENG блок (n = 35)	
Вік, роки	$62,8 \pm 10,7$	$66,5 \pm 10,5$	0,150 ¹
Стать (ч/ж)	13/22	17/18	0,334 ²
Зріст, см	$168,0 \pm 8,0$	$169,0 \pm 8,1$	0,676 ¹
Маса тіла, кг	$81,9 \pm 14,7$	$86,9 \pm 17,2$	0,191 ¹
Індекс маси тіла, кг/м ²	$28,9 \pm 4,5$	$30,4 \pm 5,7$	0,212 ¹
ASA, n (%)			
II	18 (51,4)	19 (54,3)	0,811 ²
III	17 (48,6)	16 (45,7)	
Мобільність, n (%)			
Самостійно	16 (45,7)	11 (31,4)	0,220 ²
Палиця/милиці	19 (54,3)	24 (68,6)	
Патологія, n (%)			
Перелом	8 (22,9)	5 (14,3)	0,357 ²
Захворювання	27 (7,7)	30 (85,7)	
Передопераційний біль (ВАШ), n (%)			
Відсутній (0)	2 (2,9)	3 (4,3)	0,643 ²
Незначний (1–4)	15 (21,4)	14 (20,0)	0,808 ²
Помірний (5–7)	15 (21,4)	17 (24,3)	0,631 ²
Сильний (8–10)	3 (4,3)	1 (1,4)	0,303 ²

Примітки: ¹ — критерій Стьюдента; ² — критерій χ^2 .

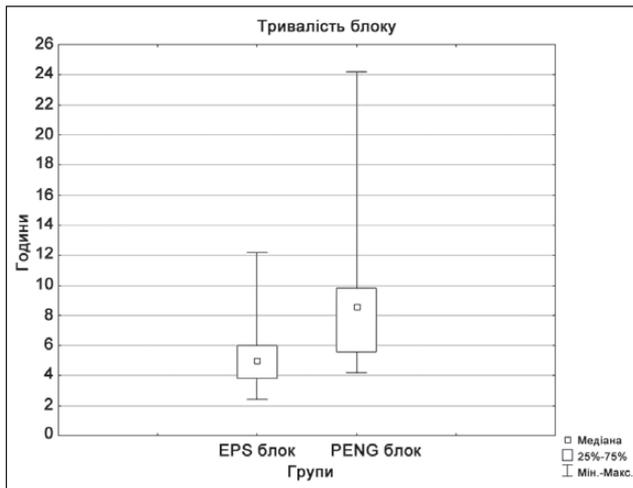


Рисунок 1. Тривалість блоку (години) залежно від післяопераційної аналгезії

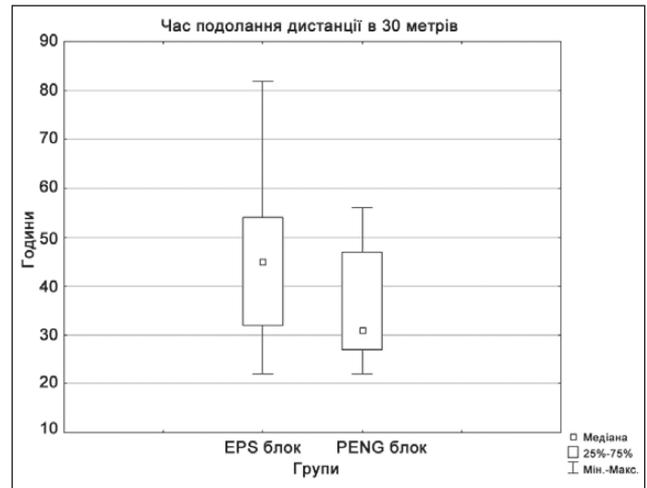


Рисунок 2. Час (години) після операції, за якого пацієнти були спроможні подолати відстань 30 м, залежно від післяопераційної аналгезії

У день операції пацієнти I групи потребували статистично значно більше опіоїдів порівняно з пацієнтами II групи ($p < 0,001$, U-критерій Манна — Уїтні). Така сама тенденція збереглася наступного дня ($p < 0,001$, U-критерій Манна — Уїтні), демонструючи кращий опіоїдзберігаючий ефект PENG блоку порівняно з ESP блоком. Потрібно зазначити, що на фоні стандартної схеми знеболювання 28,6 % пацієнтів не потребували призначення опіоїдів у післяопераційному періоді в II групі (PENG), а кількість таких пацієнтів у I групі (ESP) становила лише 8,5 % зі статистично значущою різницею між ними ($p = 0,036$, критерій χ^2). Кількість пацієнтів, які потребували додаткової фармакологічної корекції або медичних втру-

чань за шкалою Клав'єна — Діндо, статистично значно не відрізнялася між групами. Понад 74 % пацієнтів у післяопераційному періоді не потребували додаткових фармакологічних призначень або втручань. У решти пацієнтів проводилась додаткова фармакологічна корекція через анемію, якісні порушення свідомості або запалення легень.

Обговорення

На швидкість відновлення пацієнтів після артропластики кульшового суглоба впливає адекватний контроль болю без м'язової слабкості. Досягати ранньої мобілізації пацієнтів, що є одним з пріоритетів після повної заміни кульшового суглоба, без

Таблиця 2. Результати післяопераційного періоду

Показники	Групи		Значення p
	ESP блок (n = 35)	PENG блок (n = 35)	
Тривалість блоку, години	5,0 (3,8–6,0)	8,6 (5,6–9,8)	< 0,001 ¹
<i>Максимальний післяопераційний біль (ВАШ), n (%)</i>			
Відсутній (0)	3 (8,5)	8 (22,9)	0,100 ²
Незначний (1–4)	8 (22,9)	11 (31,4)	0,420 ²
Помірний (5–7)	18 (51,4)	13 (37,1)	0,228 ²
Сильний (8–10)	6 (17,1)	3 (8,5)	0,284 ²
Прогулянка понад 30 м, години	45,0 (32,0–54,0)	31,0 (27,0–47,0)	0,006 ¹
<i>Введення налбуфіну, мг</i>			
День операції	10 (10–20)	10 (0,0–10)	0,0009 ¹
I післяопераційний день	10 (10–20)	0 (0–0)	0,000013 ¹
Пацієнти без опіоїдів у післяопераційному періоді, n (%)	3 (8,5)	10 (28,6)	0,036 ²
<i>Ускладнення за шкалою Клав'єна — Діндо, n (%)</i>			
I	26 (74,3)	29 (82,9)	0,382 ²
II	8 (22,9)	4 (11,4)	0,205 ²
III	1 (2,9)	1 (2,9)	1,0 ²

Примітки: ¹ — U-критерій Манна — Уїтні; ² — критерій χ^2 .

використання регіонарної аналгезії практично неможливо. Регіонарна аналгезія є наріжним каменем у мультимодальному знеболюванні в періоді операційного періоду [15]. Після даного оперативного втручання є багато варіантів блокування болю, але ми зосередилися на двох найвіддаленіших підходах, що є найновішими. Вони мають цілу низку переваг перед іншими методиками: це простота виконання, до уваги беруться чіткі кісткові орієнтири; мала ймовірність неврологічних ускладнень через відсутність безпосереднього контакту кінчика голки з нервом; блокування лише чутливих гілочок нервів зі збереженням моторної функції, що позитивно впливає на ранню мобілізацію пацієнтів.

З упровадженням ультразвукової навігації відбувається ренесанс регіонарної анестезії, яка може бути виконана з більшою легкістю і безпечністю.

З моменту публікації стосовно ESP блоку у 2016 році їх кількість збільшується щороку [7]. Він використовувався для знеболювання в найрізноманітніших операціях на грудному, черевному відділі й опорно-руховому апараті, включно з кульшовим суглобом, але на сьогодні більшість цих публікацій — це повідомлення про випадки або серії. Дуже обмежена кількість статей описує клінічну ефективність ESP блоку порівняно з іншими регіонарними методиками [16]. Рентгенологічна оцінка й клінічні результати показали, що великий об'єм при використанні ESP блоку на поперековому рівні призводить до аналгезії, подібної до блокади поперекового сплетення [17, 18]. Одне з досліджень показало, що ESP блок, виконаний на поперековому рівні, має аналгетичний ефект, подібний до такого при застосуванні транс'язового QL блоку [19].

PENG блок — це новий погляд на знеболювання в хірургії кульшового суглоба за рахунок ефективного блокування чутливих суглобових гілочок стегнового, затульного і додаткового затульного нервів, що іннервують передню капсулу кульшового суглоба. У ретроспективному огляді, який вивчав аналгетичну користь PENG блоку після первинної тотальної артропластики кульшового суглоба, автори виявили, що його застосування було пов'язане зі скороченням цілодобового споживання гідроморфону [20].

Ми також спостерігали значне зниження інтенсивності післяопераційного болю порівняно з передопераційним рівнем і низьку потребу в опіоїдах в обох групах. Але потрібно відзначити, що тривалість блоку коливалася в досить широких межах — від 2,5 до 24 год, можливо, це пов'язано з тим, що важко оцінити моторний і сенсорний компоненти блокади і доводиться орієнтуватися лише на відчуття пацієнта. Застосування обох підходів є обнадійливим, тому що протягом перших 48 год після операції дозволило вертикалізувати пацієнтів, і в жодного з них не було м'язової слабкості. При цьому PENG і ESP блоки зарекомендували себе як безпечні, з низьким рівнем післяопераційних ускладнень, що не були безпосередньо пов'язані з регіонарними методиками.

У сучасній літературі демонструються надзвичайно послідовні результати при порівнянні перебігу післяопераційного періоду з використанням периферичних блоків нервів нижніх кінцівок і без них [21–23]. Регіонарні блоки дають значні переваги (наприклад, зменшення інтенсивності післяопераційного болю і споживання опіоїдів) для пацієнтів після артропластики кульшового суглоба, тому, на нашу думку, вони повинні застосовуватися якомога ширше. Хоча PENG і ESP блоки націлені на чіткі кісткові орієнтири (клубова кістка або поперековий відросток), що мінімізує ризик пошкодження судинних і/або нервових структур, цей мінімальний ризик не повністю виключає проблеми безпеки. Хоча й рідко, рухова слабкість, моторний блок і системна токсичність місцевого анестетика є серйозними ускладненнями, про які повідомлялося в літературі [24–26]. У нашому дослідженні перерахованих небажаних явищ та ускладнень ми не спостерігали, хоча ми завжди про них пам'ятаємо й готові до лікування, особливо такого загрозливого ускладнення, як системна токсичність місцевого анестетика.

Порівняння двох підходів у нашому дослідженні дає корисну інформацію саме про досягнутий функціональний результат і якість раннього післяопераційного періоду. Обидва вони продемонстрували свою ефективність і безпечність і спростували постулат, яким часто керуються лікарі у своїй діяльності: чим проксимальніше, тим ефективніше, чим дистальніше, тим безпечніше. Більш дистальний підхід у нашому дослідженні продемонстрував, при порівнянних об'ємах місцевого анестетика, кращий аналгетичний потенціал, більшу тривалість аналгезії і створив кращі умови для фізичного відновлення.

Висновки

Методики післяопераційної аналгезії справляли значний вплив на відновлення пацієнтів. PENG блок покращує перебіг післяопераційного періоду за рахунок кращого аналгетичного й опіоїдзберігаючого потенціалу і забезпечує більш сприятливі умови для фізичного відновлення пацієнтів порівняно з ESP блоком на поперековому рівні після артропластики кульшового суглоба. З огляду на простоту виконання, безпечність обох регіонарних методик та ефективність PENG блок здається реальною альтернативою іншим регіонарним методикам у даній категорії пацієнтів.

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

Внесок авторів. Гавриков О.Є. — концепція і дизайн дослідження; Купін В.І. — збирання й обробка матеріалів; Коломаченко В.І. — аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Maradit Kremers H., Larson D., Crowson C., Kremers W., Washington R., Steiner C. et al. Prevalence of Total Hip and Knee Replacement in the United States. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American*. 2015. Vol. 97(17). 1386–1397. <https://doi.org/10.2106/jbjs.n.01141>.

2. Johnson R., Kopp S., Burkle C., Duncan C., Jacob A., Erwin P. et al. Neuraxial vs general anaesthesia for total hip and total knee arthroplasty: a systematic review of comparative-effectiveness research. *British Journal of Anaesthesia*. 2016. 116(2). 163-176. <https://doi.org/10.1093/bja/aev455>.
3. Greimel F., Maderbacher G., Zeman F., Grifka J., Meisner W., Benditz A. No Clinical Difference Comparing General, Regional, and Combination Anesthesia in Hip Arthroplasty: A Multicenter Cohort-Study Regarding Perioperative Pain Management and Patient Satisfaction. *The Journal of Arthroplasty*. 2017. 32(11). 3429-3433. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.05.038>.
4. Forero M., Adhikary S., Lopez H., Tsui C., Chin K. The Erector Spinae Plane Block. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2016. 41(5). 621-627. <https://doi.org/10.1097/aap.0000000000000451>.
5. Singh S., Ranjan R., Lalin D. A new indication of erector spinae plane block for perioperative analgesia is total hip replacement surgery — A case report. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2019. 63(4). 310. https://doi.org/10.4103/ija.ija_25_19.
6. Tulgar S., Senturk O. Ultrasound guided Erector Spinae Plane block at L-4 transverse process level provides effective postoperative analgesia for total hip arthroplasty. *Journal of clinical anesthesia*. 2018. 44. 68. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.11.006>.
7. Tsui B., Fonseca A., Munshey F., McFadyen G., Caruso T. The erector spinae plane (ESP) block: A pooled review of 242 cases. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2019. 53. 29-34. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2018.09.036>.
8. Short A., Barnett J., Gofeld M., Baig E., Lam K., Agur A., Peng P. Anatomic Study of Innervation of the Anterior Hip Capsule. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2017. 1. <https://doi.org/10.1097/aap.0000000000000701>.
9. Bugada D., Bellini V., Lorini L., Mariano E. Update on Selective Regional Analgesia for Hip Surgery Patients. *Anesthesiology Clinics*. 2018. 36(3). 403-415. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2018.04.001>.
10. Del Buono R., Padua E., Pascarella G., Costa F., Tognù A., Terranova G. et al. Pericapsular nerve group block: an overview. *Minerva Anestesiologica*. 2021. 87(4). <https://doi.org/10.23736/s0375-9393.20.14798-9>.
11. Morrison C., Brown B., Lin D., Jaarsma R., Kroon H. Analgesia and anesthesia using the pericapsular nerve group block in hip surgery and hip fracture: a scoping review. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2020. 46(2). 169-175. <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-101826>.
12. Tulgar S., Aydin M., Ahiskalioglu A., De Cassai A., Gurkan Y. Anesthetic Techniques: Focus on Lumbar Erector Spinae Plane Block. *Local And Regional Anesthesia*. 2020. Vol. 13. 121-133. <https://doi.org/10.2147/lra.s233274>.
13. Elsharkawy H., Bajracharya G., El-Boghdadly K., Drake R., Mariano E. Comparing two posterior quadratus lumborum block approaches with low thoracic erector spinae plane block: an anatomic study. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2019. 44(5). 549-555. <https://doi.org/10.1136/rapm-2018-100147>.
14. Girón-Arango L., Peng P., Chin K., Brull R., Perlas A. Pericapsular Nerve Group (PENG) Block for Hip Fracture. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2018. 1. <https://doi.org/10.1097/aap.0000000000000847>.
15. Jakobsson J., Johnson M.Z. Perioperative regional anaesthesia and postoperative longer-term outcomes. *F1000Research*. 2016. 5. F1000 Faculty Rev-2501. <https://doi.org/10.12688/f1000research.9100.1>.
16. Taketa Y., Irisawa Y., Fujitani T. Comparison of ultrasound-guided erector spinae plane block and thoracic paravertebral block for postoperative analgesia after video-assisted thoracic surgery: a randomized controlled non-inferiority clinical trial. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2019. 45(1). 10-15. <https://doi.org/10.1136/rapm-2019-100827>.
17. Tulgar S., Selvi O., Senturk O., Ermis M., Cubuk R., Ozer Z. Clinical experiences of ultrasound-guided lumbar erector spinae plane block for hip joint and proximal femur surgeries. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2018. 47. 5-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2018.02.014>.
18. Celik M., Tulgar S., Ahiskalioglu A., Alper F. Is high volume lumbar erector spinae plane block an alternative to transforaminal epidural injection? Evaluation with MRI. *Regional anesthesia and pain medicine*. Advance online publication. 2019. <https://doi.org/10.1136/rapm-2019-100514>.
19. Tulgar S., Kose H. C., Selvi O., Senturk O., Thomas D.T., Ermis M.N., Ozer Z. Comparison of Ultrasound-Guided Lumbar Erector Spinae Plane Block and Transmuscular Quadratus Lumborum Block for Postoperative Analgesia in Hip and Proximal Femur Surgery: A Prospective Randomized Feasibility Study. *Anesthesia, essays and researches*. 2018. 12(4). 825-831. https://doi.org/10.4103/aer.AER_142_18.
20. Mysore K., Sancheti S., Howells S., Ballah E., Sutton J., Uppal V. Postoperative analgesia with pericapsular nerve group (PENG) block for primary total hip arthroplasty: a retrospective study. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien D'anesthésie*. 2020. 67(11). 1673-1674. <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01751-z>.
21. Siddiqui Z., Cepeda S., Denman W., Schumann R., Carr D. Continuous Lumbar Plexus Block Provides Improved Analgesia With Fewer Side Effects Compared With Systemic Opioids After Hip Arthroplasty. *Regional Anesthesia And Pain Medicine*. 2007. 32(5). 393-398. doi: 10.1097/00115550-200709000-00006.
22. Wiesmann T., Steinfeldt T., Wagner G., Wulf H., Schmitt J., Zoremba M. Supplemental single shot femoral nerve block for total hip arthroplasty: impact on early postoperative care, pain management and lung function. *Minerva Anestesiologica*. 2014. 80(1). 48-57.
23. Desmet M., Vermeylen K., Van Herreweghe I., Carlier L., Soetens F., Lambrecht S., Croes K., Pottel H., Van de Velde M. A Longitudinal Supra-Inguinal Fascia Iliaca Compartment Block Reduces Morphine Consumption after Total Hip Arthroplasty. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2017. 42(3). 327-333. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000543>.
24. Selvi O., Tulgar S. Ultrasound guided erector spinae plane block as a cause of unintended motor block. Bloqueo en el plano del erector de la columna ecoguiado como causa de bloqueo motor inadvertido. *Revista española de anestesiología y reanimación*. 2018. 65(10). 589-592. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2018.05.009>.
25. De Cassai A., Fasolo A., Geraldini F., Munari M. Motor block following bilateral ESP block. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2020. 60. 23. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.08.029>.
26. Karaca O., Pinar H.U. Is high dose lumbar erector spinae plane block safe? *Journal of clinical anesthesia*. 2020. 62. 109721. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.109721>.

Отримано/Received 03.04.2023

Рецензовано/Revised 14.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 22.04.2023

Information about authors

Oleksandr Gavrikov, PhD, Associate Professor at the Department of emergency medicine and disaster medicine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: gavrikov@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6711-3689>

Volodimir Kupin, Head of the Department of Orthopedics and Traumatology, KNE KRC "Regional Clinical Traumatology Hospital", Kharkiv, Ukraine; e-mail: vkupin@hotmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-6821-6910>

Vitaliy Kolomachenko, MD, PhD, Professor at the Department of anesthesiology, intensive care and pediatric anesthesiology, Kharkiv National Medical University, Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vitaliykolomachenko@gmail.com; phone: +380(50)8440888; <https://orcid.org/0000-0003-4740-091X>

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. O.Y. Gavrykov — research concept and design; V.I. Kupin — collection and processing of materials; V.I. Kolomachenko — analysis of the received data, writing the text.

O.Y. Gavrykov^{1,2}, V.I. Kupin², V.I. Kolomachenko^{1,2}

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²MNPE KhRC "Regional Clinical Trauma Hospital", Kharkiv, Ukraine

Comparison of the efficiency of the remote approaches for analgesia after total hip arthroplasty

Abstract. Background. Recently, two blocks have been proposed: one of which is the most proximal and is called the erector spinae plane (ESP) block, the other is the most distal and is called pericapsular nerve group (PENG) block. Both techniques are performed under ultrasound control, are positioned as effective and safe, without muscle weakness. The purpose of the work: to evaluate the clinical effectiveness of the most remote approaches (ESP and PENG) for anesthesia in terms of the adequacy of analgesia and physical activity of patients after hip arthroplasty. **Materials and methods.** The study included 70 ASA II–III patients: 40 women and 30 men with an average age of 64.6 ± 10.7 years who underwent planned primary total hip arthroplasty for disease or fracture under spinal anesthesia. After the surgery, ESP block was performed in group I (n = 35), PENG block in group II (n = 35), 30 ml of 0.25% bupivacaine solution was injected. The ability to cover a distance of 30 meters without time limits, the maximum severity of the pain syndrome, the need for opioids (nalbuphine), the duration of the

block and the number of patients with postoperative complications were evaluated. **Results.** The duration of PENG block was on average 8.6 (5.6–9.8) hours, which statistically significantly exceeded this indicator in patients who received ESP block with an average duration of 5 (3.8–6.0) hours ($p < 0.001$). With comparable analgesia in both groups, patients who received PENG block required less time to walk the 30-meter distance — 31.0 (27.0–47.0) hours compared to those who received ESP block — 45.0 (32.0–54.0) hours ($p = 0.006$). In group II, 28.6 % of patients did not need opioids in the postoperative period, and this indicator in group I was only 8.5 % ($p = 0.036$), demonstrating the better analgesic potential of PENG block. **Conclusions.** Given the ease of implementation and safety of both regional methods, as well as the effectiveness of PENG block, it appears to be a real alternative to other regional methods in this category of patients.

Keywords: PENG block; ESP block; total hip arthroplasty; regional anesthesia

УДК 616.001.4-002:355.415.6

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.4.2023.1591>Кріштафор Д.А.¹, Кріштафор А.А.¹, Галушак А.Я.², Минка В.Ю.², Селезньова У.В.², Грабова Г.Ю.³¹Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна²Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова, м. Дніпро, Україна³Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, м. Київ, Україна

Антибіотикотерапія при вогнепальній бойовій травмі: вісім років по тому (ретроспективне обсерваційне дослідження)

Резюме. Актуальність. Для вогнепальних бойових поранень характерні масивна деструкція тканин і значне забруднення. Інфекційні ускладнення є причиною смерті 80 % поранених, які померли у пізні терміни після бойової травми. Тому боротьба з рановою інфекцією є одним із пріоритетних завдань у лікуванні бойової травми. **Мета дослідження:** визначити зміни у складі бактеріальної мікрофлори вогнепальних бойових поранень та її чутливості до антибактеріальних препаратів між 2014 та 2022 роками. **Матеріали та методи.** Нами обстежено 167 поранених із вогнепальною бойовою травмою, з них 29 надійшли 2014 року, а 138 — 2022 року. За результатами бактеріологічних досліджень ран, виконаних при надходженні поранених до стаціонару III рівня, ми вивчали частоту колонізації ран, характер колонізації (контамінація/інфікування), характер виявленої мікрофлори та її чутливість до антибактеріальних препаратів. **Результати.** Із виконаних бактеріологічних досліджень 2014 року не виявлено росту у 27,6 %, 2022 року — 41,3 % ($p = 0,168$). Серед позитивних результатів у 2014 році відповідали критеріям інфікування ($\geq 10^4$ колонієутворюючих одиниць, КУО) 30,8 % збудників, у 2022 році — 63,8 % ($p < 0,001$). 2014 року серед збудників переважали *A. baumannii* (21,4 %), *S. haemolyticus* (19,0 %), бактерії кишкової групи (19,0 %) та *P. aeruginosa* (11,9 %). 2022 року найчастіше виявлялися *Vacillus spp.* (28,4 %), *A. baumannii* (19,6 %), бактерії кишкової групи (14,2 %) та *K. pneumoniae* (10,1 %). При цьому у 71,1 % випадків виділення *Vacillus spp.* кількість бактерій відповідала критеріям інфікування. Загальна чутливість у 2014 та 2022 роках складала відповідно: до карбапенемів — 33,3–35,7 та 6,4–23,2 % ($p < 0,05$); до цефалоспоринов — 18,8–61,5 та 8,3–46,7 %; до фторхінолонів — 15,4–44,4 та 31,3–87,1 % ($p < 0,05$); до пеніцилінів — 0,0–12,5 та 5,3–66,7 % ($p < 0,05$); до аміноглікозидів — 22,2–50,0 та 33,3–46,3 %; до ванкомицину та доксицикліну — 64,7 та 100,0 %; до кліндаміцину — 27,3 та 94,3 % ($p < 0,05$); до тайгецикліну — 90,0 та 94,4 %; до лінезоліду — 91,7 та 97,1 %. Чутливість *Vacillus spp.* до фторхінолонів, лінезоліду та ванкомицину складала 97,7–100,0 %, до карбапенемів — 16,7 %. **Висновки.** Порівняно з 2014 роком у 2022-му частота контамінації ран зменшилася, а серед ранової мікрофлори почали домінувати *Vacillus spp.* Це може пояснюватися широким застосуванням для обробки ран пробіотичних спреїв. Утім, зважаючи на велику кількість КУО *Vacillus spp.* та розвинування ними стійкості до деяких груп препаратів (як-от карбапенемів), ефективність застосування цих спреїв потребує подальшого вивчення. Загальна чутливість збудників до карбапенемів та цефалоспоринов знизилася, до фторхінолонів та аміноглікозидів — підвищилася; високою залишається чутливість до препаратів резерву (тайгециклін, доксициклін, ванкомицин, лінезолід), дуже низькою — до пеніцилінів. Це ще раз підкреслює необхідність диференційованого підходу до антибактеріальної терапії та подальших досліджень у цьому напрямку.

Ключові слова: вогнепальні бойові поранення; антибактеріальні препарати; антибіотики; чутливість

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojnij»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Кріштафор Дар'я Артурівна, кандидат медичних наук, асистент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, факультет післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: shredderine@gmail.com; тел.: +380 (66) 407-84-84

For correspondence: Daria Krishtafor, PhD, Assistant at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: shredderine@gmail.com; phone: +380 (66) 407-84-84

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

Вступ

За даними звітів Організації об'єднаних націй (ООН), від початку конфлікту в Україні 6 квітня 2014 року до 31 січня 2022 загинуло понад 13 250 осіб (з них 3107 цивільні), ще понад 31 200 отримали поранення (з них понад 7000 цивільні) [1]. Для порівняння: у дорожньо-транспортних пригодах в Україні за 2021 рік загинуло 3238 осіб, травмовано 29 738 [2]. Від 24 лютого 2022 до 21 травня 2023 року ООН підтверджена загибель 8895 цивільних осіб, ще 15 117 було поранено. Реальні цифри, ймовірно, набагато вищі, оскільки в місцях активних зіткнень наразі об'єктивна оцінка неможлива [3].

Бойові вогнепальні поранення є більш складними та важкими порівняно з травмами, що отримують у мирний час. Високоенергетичні снаряди не лише спричиняють масивну деструкцію кісток і м'яких тканин, але й призводять до значного забруднення ран та можливого пошкодження судин і нервів [4]. «Нестерильні» умови отримання травми, затримки з евакуацією поранених, наявність зон первинного та вторинного некрозу навколо ранового каналу призводять до високої частоти інфікування ран. Тому сьогодні вогнепальні поранення розглядають як первинно інфіковані [5, 6].

Інфекційні ускладнення розвиваються у 27–34 % поранених на полі бою; серед поранених, які потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії, ця частка зростає до 50 %. Частота високих ампутацій при цьому досягає 20 %, летальність — 9–28 %. Інфекційні ускладнення є причиною смерті 80 % поранених, які померли у пізні терміни після бойової травми [7, 8]. Це вкотре підтверджує, що боротьба з рановою інфекцією є одним із пріоритетних завдань у лікуванні бойової травми.

Попередній досвід

На початку бойових дій 2014 року в Україні були майже відсутні нормативні документи, які б регламентували надання допомоги при вогнепальних пораненнях. Єдиними документами такого плану були накази МОЗ № 317 від 13.06.2008 (хребтово-спинномозкові поранення) та № 245 від 25.04.2006 (поранення м'яких тканин голови та черепно-мозкові поранення) [9, 10]. При цьому жодний протокол не давав рекомендацій щодо вибору антибактеріальних препаратів, дозувань і тривалості терапії. Це спонукало до розробки локальних протоколів антибактеріальної терапії, що базувалися на американському керівництві четвертого перегляду «Emergency War Surgery» 2013 року [11]. Переклад цих рекомендацій ми публікували 2015 року [12]. У п'ятому перегляді цього керівництва (2018 рік) ці рекомендації залишилися незмінними [13].

Того ж року ми проводили обсерваційне дослідження ефективності різних тактик стартової емпіричної антибактеріальної терапії при бойовій травмі, у рамках якого вивчали і характер ранової мікрофлори. У 2014–2015 роках при госпіталізації у виділеннях з рани виявляли *Escherichia coli*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Proteus mirabilis*. Починаючи з 7-ї доби спостерігалася контамінація стійкою госпітальною мікрофлорою на тлі успішної елімінації вихідної мікрофлори антибактеріальними препаратами [14].

Метою нашого дослідження було визначити зміни у складі бактеріальної мікрофлори вогнепальних бойових поранень та її чутливості до антибактеріальних препаратів між 2014 та 2022 роками.

Матеріали та методи

Нами обстежено 167 поранених із вогнепальною бойовою травмою, які проходили лікування у відділеннях інтенсивної терапії КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР. 1-шу групу склали 29 поранених, які надійшли з 09.05.2014 р. по 31.12.2014 р. Середній час від моменту отримання поранення до надходження до стаціонару III рівня у цій групі був $13,6 \pm 1,7$ год. 2-гу групу склали 138 поранених, які надійшли з 24.02.2022 р. по 31.03.2023 р. Середній час від моменту отримання поранення до надходження до стаціонару у цій групі був $14,7 \pm 1,4$ год, що вірогідно не відрізнялося від 1-ї ($p = 0,343$).

Критерії включення у дослідження: пацієнти з вогнепальними бойовими пораненнями, які надійшли до відділення інтенсивної терапії впродовж перших 24 годин з моменту отримання травми.

Критерії виключення з дослідження:

- надходження через 24 і більше години після отримання травми;
- невогнепальні бойові травми.

Усім хворим на попередніх етапах евакуації надавалася допомога у вигляді первинної хірургічної обробки ран, інфузійно-трансфузійної терапії, введення першої дози антибіотика (цефазолін або цефтріаксон 2000 мг).

За результатами бактеріологічних досліджень ран, виконаних при надходженні поранених до стаціонару III рівня, ми вивчали частоту колонізації ран, характер колонізації (контамінація/інфікування), характер виявленої мікрофлори та її чутливість до антибактеріальних препаратів.

Аналіз отриманих результатів проводився за допомогою параметричних (ANOVA) та непараметричних методів статистики з визначенням вірогідності відмінностей за критеріями Стьюдента та χ^2 [15]. Розрахунки виконували за допомогою програми Microsoft Excel 2016.

Результати та обговорення

Із виконаних бактеріологічних досліджень у 2014 році не було відмічено росту у 27,6 %, у 2022 — 41,3 % ($p = 0,168$). Розподіл виявлених бактерій наведений на рис. 1.

Серед виявлених бактерій критерієм інфікування ($\geq 10^4$ колонієутворюючих одиниць, КУО) у 2014 році відповідали 30,8 %, у 2022 році — 63,8 % ($p < 0,001$). Розподіл бактерій, кількість яких відповідала критеріям інфікування, між 2014 та 2022 роками вірогідно змінився (рис. 2).

Аналіз чутливості виявленої мікрофлори до антибактеріальних препаратів також показав вірогідні відмінності між 2014 та 2022 роками (табл. 1–3).

Характер мікрофлори

Через малу кількість бактеріологічних досліджень, які виконувалися 2014 року, за багатьма показниками довести вірогідність різниці було пробле-

матично. Утім, аналіз отриманих результатів показав наступне.

Хоча 2022 року відсоток позитивних результатів зменшився, серед цих позитивних результатів вірогідно ($p = 0,014$) збільшилася доля бактерій, кількість яких відповідала критеріям інфікування. Тобто загалом стало менше контамінованих ран, але відносно зросла кількість інфікованих.

Вірогідно змінився характер мікрофлори, яка виявлялася у ранах. 2014 року найчастіше виявляли бактерії кишкової групи, стафілококи та стрептококи, що є

умовно-патогенною мікрофлорою шкіри, кишечника та порожнини рота; також значною була доля *A. baumannii* та *P. aeruginosa*. Останні два види належать до групи поширених нозокоміальних патогенів, причому якщо *P. aeruginosa* зустрічається у воді та ґрунті, то ареал поширення *A. baumannii* майже виключно представлений госпітальним середовищем [16].

2022 року характер вихідної ранової мікрофлори став іншим. Хоча частота виявлення бактерій кишкової групи, *A. baumannii* та *P. aeruginosa* вірогідно не змінилася, для *S. haemolyticus* вона зменшилася у 10 разів

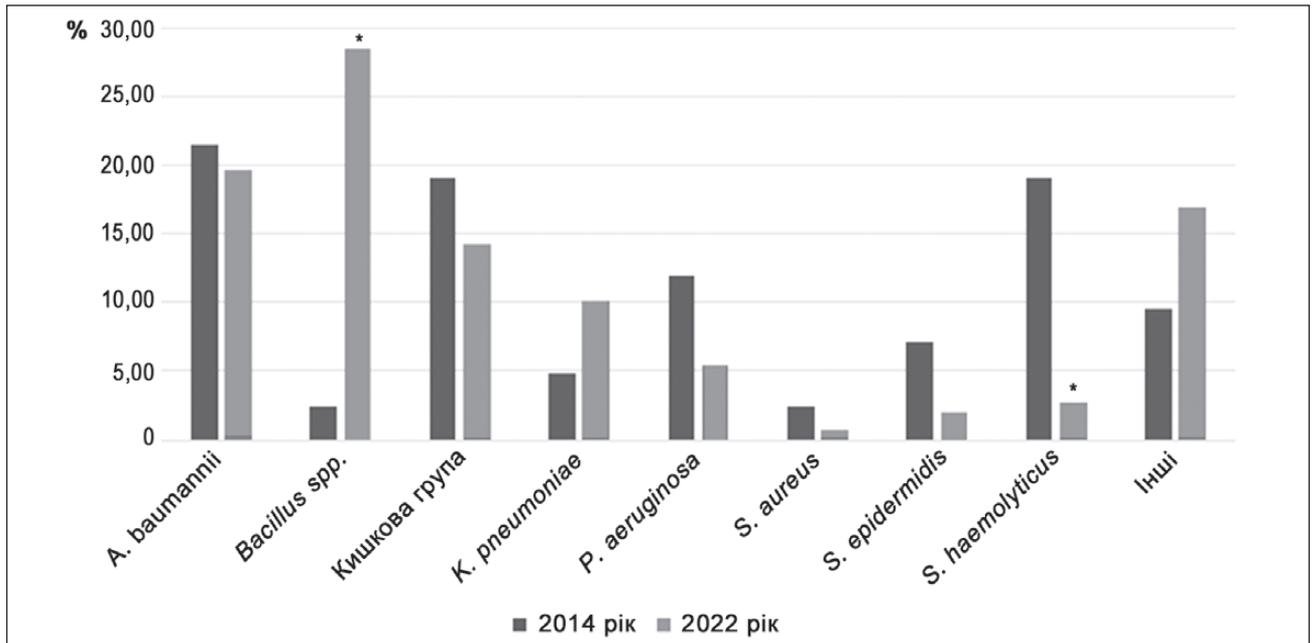


Рисунок 1. Розподіл бактерій, виявлених у ранах

Примітка: * — $p < 0,05$ між групами за критерієм χ^2 .

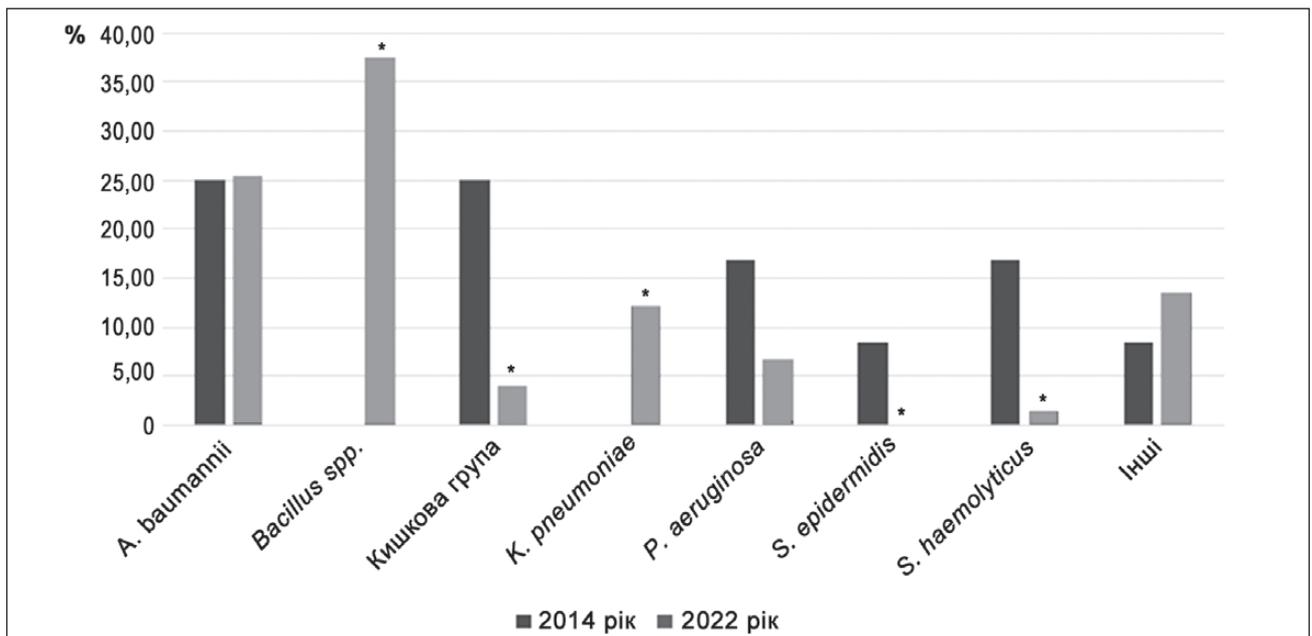


Рисунок 2. Розподіл бактерій, виявлених у ранах в кількості $\geq 10^4$ КУО

Примітка: * — $p < 0,05$ між групами за критерієм χ^2 .

Таблиця 1. Загальна чутливість виявлених бактерій до антибактеріальних препаратів, %

Препарат	Група 1 (2014 рік)	Група 2 (2022 рік)
Меропенем	35,7	23,2
Іміпенем	33,3	6,4*
Норфллоксацин	44,4	87,1*
Левовфллоксацин	25,0	37,7
Ципрофллоксацин	15,4	31,3
Амікацин	35,7	46,3
Гентаміцин	22,2	44,2
Ванкоміцин	64,7	100,0*
Еритроміцин	25,0	31,4
Кліндаміцин	27,3	94,3*
Тобраміцин	50,0	33,3
Тайгециклін	90,0	94,4
Лінезолід	91,7	97,1
Бензилпеніцилін	11,1	12,5
Піперацилін/тазобактам	12,5	11,8
Цефепім	23,5	17,9
Цефтазидим	18,8	20,5
Цефтазидим/авібактам	Не тестували	46,7
Цефоперазон/сульбактам	61,5	Не тестували
Триметоприм-сульфаметоксазол	45,5	30,0
Цефтріаксон	22,2	8,3
Ампіцилін	11,1	39,4
Амоксицилін/клавуланат	0,0	5,3
Тетрациклін	26,7	50,0
Хлорамфенікол	0,0	60,0*
Оксацилін	7,7	66,7*
Доксициклін	66,7	100,0

Примітка: * — $p < 0,005$ між групами за критерієм χ^2

Таблиця 2. Чутливість окремих видів бактерій до різних груп препаратів (група 1, 2014 рік), %

Збудник	Карба- пенеми	Фтор- хінолони	Аміно- глікозиди	Тетра- цикліни	Пеніци- ліни	Цефало- спорини	Ліне- золід	Ванко- міцин
<i>A. baumannii</i>	20,0	0,0	14,3	100,0	14,3	0,0 — I, II, IV покоління 50,0 — III покоління	Н/т	Н/т
Кишкова група (<i>E. coli</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>)	Н/т	40,0	40,0	85,7 (переваж- но тайгециклін; тетрациклін — 20,0)	20,0	83,3	100,0	100,0
<i>P. aeruginosa</i>	40,0	25,0	20,0	66,7	0,0	60,0 (захи- щені)	Н/т	Н/т
<i>S. haemolyticus</i>	Н/т	12,5	0,0	37,5 (тайгеци- клін — 100,0)	0,0	н/т	100,0	33,3
Інші [#]	50	25,0	36,4	33,3 (тайгеци- клін — 85,7)	25,0	25	80,0 4/5	66,7

Примітки: Н/т — не тестували; [#] — *Bacillus spp.*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophytus*, *S. xylosoyus*, *St. maltophilia*.

($p < 0,001$). Водночас найпоширенішим виявився мікроорганізм, який майже не зустрічався у 2014 році: бактерії роду *Bacillus*.

Бактерії роду *Bacillus* (*Bacillus* spp.) є спороутворюючими грампозитивними паличкоподібними рухливими бактеріями, які можуть бути аеробами або факультативними анаеробами та здатні формувати біоплівку. Їх природним середовищем існування є ґрунт; також вони зустрічаються в органічній матерії, що розкладається (наприклад, їжі), пилу, воді, на овочах [17–20]. За винятком окремих видів (як-от *B. anthracis*), вони не мають патогенного потенціалу та не асоціюються з захворюваннями у людини [18].

В останнє десятиріччя *Bacillus* spp. привернули увагу багатьох дослідників як потенційні пробіотики. Пробиотичний ефект штамів цього роду забезпечується двома факторами: властивістю синтезувати численні антибактеріальні речовини (зокрема, сурфактини та фенгіцини; такі відомі антибіотики, як бацитрацин та поліміксин, отримують саме від *Bacillus* spp.) та властивістю формувати біоплівку, яка не пропускає патогенні мікроорганізми в рану [18, 21, 22]. Сьогодні *Bacillus* spp. як пробіотики застосовуються у сільськогосподарському рослинництві, ветеринарії та медицині [23–26].

У медицині пробіотики на основі *Bacillus* spp. використовуються як внутрішньо, так і зовнішньо. В Україні доступний широкий спектр препаратів, що містять *Bacillus* spp.: Ендоспорин (у ветеринарії), Резістин, Лактіале мульті й інші застосовуються внутрішньо для відновлення складу кишкової мікрофлори [27–29]. Для обробки ран при опіках і вогнепальних пораненнях широко використовуються спреї, що містять *Bacillus* spp., найвідомішим з яких є спрей Ардерма (*Bacillus subtilis* $> 5 \times 10^7$ КУО/мл; *Bacillus megaterium* $> 5 \times 10^7$ КУО/мл; дидецилдиметиламоніум хлорид 0,1 %). Спреї з *Bacillus* spp. продемонстрували високу ефективність в експерименті та клініці за рахунок зниження інфікування пато-

генною мікрофлорою (включно з мультирезистентними штамми) та позитивного впливу на процеси епітелізації [22, 30–32].

Серед виділених із вогнепальних ран *Bacillus* spp. 22,7 % склали *B. megaterium*, 9,1 % — *B. mycoides*, 4,5 % — *B. laterosporus*, 63,6 % не були типовані. Хоча у нас відсутні дані стосовно частоти використання пробіотиків для обробки ран на попередніх етапах евакуації, відомо, що ці препарати в Україні використовуються досить широко [31]. Ймовірно, вірогідне зменшення частки таких патогенів, як *S. haemolyticus*, та збільшення частки негативних посівів пояснюється саме цим.

Проте очевидно, що особливості використання *Bacillus* spp. для обробки ран ще слід дослідити. При бактеріологічному дослідженні ран *Bacillus* spp. виділялися у 31,9 % поранених, причому в більшості з цих випадків (71,1 %) кількість бацил у зразку дорівнювала або перевищувала 10^4 , тобто вони відповідали критеріям інфікування. До завдань нашого дослідження не входило вивчення клініки інфікування *Bacillus* spp., але, можливо, це слід дослідити у майбутньому. Згідно з літературними даними, у більшості випадків наявність *Bacillus* spp. не свідчить про серйозне захворювання і не потребує підбору антибактеріальних препаратів. Але в деяких випадках (зокрема, у пацієнтів з імунодефіцитними станами різного генезу) можуть розвиватися пневмонії, панофтальміти, вісцеральні абсцеси та некрози тканин [33].

Таким чином, за 8 років бойових дій вірогідно змінився характер мікрофлори вогнепальних бойових поранень, що, ймовірно, пояснюється новими підходами до місцевого лікування ран. Якщо тактика антибактеріальної терапії змінилася мало, у місцевому лікуванні ран були впроваджені нові елементи, як-от використання пробіотичних спреїв. У результаті зменшилася частота виявлення в ранах патогенних мікроорганізмів, але водночас значно зросла частота виявлення *Bacillus* spp., що потребує подальшого дослідження.

Таблиця 3. Чутливість окремих видів бактерій до різних груп препаратів (група 2, 2022 рік), %

Збудник	Карбапенеми	Фторхінолони	Аміноглікозиди	Тетрацикліни	Пеніциліни	Цефалоспорины	Лінезолід	Ванкомицин
<i>A. baumannii</i>	17,2 (лише меропенем)	20,7	41,4	88,5	0,0	0,0	Н/т	Н/т
<i>Bacillus</i> spp.	16,7 (переважно меропенем)	97,7	Н/т	Н/т	Н/т	Н/т	100,0	100,0
Кишкова група (<i>E. coli</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>)	20,8	78,9	40,0 (амікацин — 80,0)	100,0	Н/т	25,0*	94,4	100,0
<i>K. pneumoniae</i>	21,4	13,3	53,3	100,0	7,7 (захищені)	13,3 (захищені — 42,9)	Н/т	Н/т
<i>P. aeruginosa</i>	0,0	12,5	25,0	Н/т	0,0	28,6	Н/т	Н/т
Інші [#]	57,1 (переважно меропенем)	57,1	73,9*	85,7	37,5 (переважно захищені)	66,7	85,7	100,0

Примітки: Н/т — не тестували; * — $p < 0,005$ між групами за критерієм χ^2 ; # — *A. lwoffii*, *Kl. oxytoca*, *Pr. mirabilis*, *P. species*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *St. hominis*, *St. maltophilia*.

Антибактеріальна терапія

Вісім років лікування вогнепальних бойових поранень антибактеріальними препаратами не могли також вплинути на характер чутливості збудників до препаратів. У 2014–2015 роках, коли досвіду лікування вогнепальних поранень в Україні майже не було, стартова емпірична антибіотикотерапія часто розпочиналася з препаратів резерву — карбапенемів. Це призвело до того, що вже через 8–10 місяців від початку конфлікту чутливість збудників у вогнепальних ранах до карбапенемів впала до 10,6 %. До цефоперазону/сульбактаму чутливими були 40,4 % збудників. Це спонукало нас рекомендувати захищені цефалоспорины як першу лінію стартової емпіричної антибіотикотерапії [14].

Аналіз даних 2022 року показав, що світова тенденція зростання антибіотикорезистентності, на жаль, актуальна і для вогнепальних бойових поранень.

Чутливість до карбапенемів продовжила знижуватися, причому для іміпенему вона знизилася у 5 разів ($p = 0,049$). Практично не змінилася чутливість до цефалоспоринів, незважаючи на їх широке використання; але до простих цефалоспоринів вона залишається низькою, чутливі лише близько 20 % збудників. До захищених цефалоспоринів, утім, чутливість вища: 58,3 % до цефоперазону/сульбактаму у 2014 році та 46,7 % до цефтазидиму/авібактаму у 2022 році.

Цікава ситуація склалася з фторхінолонами, чутливість до яких зросла вдвічі ($p = 0,002$). Це, найімовірніше, пов'язано з тим, що між 2014 та 2022 роками у багатьох відділеннях інтенсивної терапії витримувалася пауза у використанні фторхінолонів, що було пов'язано з низькою чутливістю до них [34]. Отримані нами дані показують, що ця пауза мала ефективність і сприяла зростанню чутливості ранової мікрофлори до фторхінолонів.

З огляду на отримані нами дані, використання піперациліну/тазобактаму як стартової терапії не є виправданим: чутливість до нього залишається дуже низькою. Аналогічна ситуація з бензилпеніциліном. Але до ампіциліну й оксациліну, які використовуються досить рідко, чутливість вірогідно зросла ($p = 0,011$).

Аміноглікозиди (як-от: амікацин, гентаміцин та тобраміцин) за ці роки при вогнепальних пораненнях застосовувалися рідко. В основному використовували гентаміцин для місцевої обробки ран [35]. Утім, вірогідних змін чутливості до цієї групи препаратів не спостерігалось.

Пильна увага до запобігання зловживанням препаратами резерву дала свої плоди. Чутливість до таких препаратів, як ванкоміцин та кліндаміцин, вірогідно ($p < 0,001$) зросла та досягла майже стовідсоткової. Серед усіх збудників зберігається високий рівень чутливості до тайгецикліну, доксицикліну та лінезоліду. Таким чином, незважаючи на тривалий період лікування вогнепальних бойових поранень, при неефективності стандартних препаратів ми все ще можемо надійно покладатися на препарати резерву.

Аналіз чутливості окремих збудників до окремих груп препаратів провести складно через малий об'єм вибірки, але ті дані, які були доступні, вказують, що

детальна картина чутливості принципово не змінилася. *A. baumannii* залишається стійким до всіх груп препаратів, окрім тетрациклінів; чутливість до фторхінолонів поступово відновлюється, але вірогідність цих змін з наявним об'ємом вибірки підтвердити неможливо. *K. pneumoniae* також є чутливою переважно до тетрациклінів. *P. aeruginosa*, незважаючи на помітне зменшення частоти її виявлення, є стійкою до більшості антибактеріальних препаратів, причому чутливість її до всіх груп препаратів з роками зменшилася. Бактерії кишкової групи залишаються чутливими до фторхінолонів, але їх чутливість до цефалоспоринів знизилася більш ніж утричі ($p = 0,049$). Серед інших збудників (*A. lwoffii*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*, *P. species*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. maltophilia*) загальна картина чутливості не змінилася: більшість із них були стійкими до пеніцилінів, майже половина — до карбапенемів і фторхінолонів, причому розподіл чутливості не залежав від тінкторіальних властивостей.

Цікавою видається чутливість штамів бактерій роду *Bacillus*. Майже в усіх випадках вони були чутливими до фторхінолонів, лінезоліду та ванкоміцину. Але рівень чутливості *Bacillus* spp. до карбапенемів складав усього 16,7 %, що підтверджує дані літератури відносно низької чутливості їх до бета-лактамних антибіотиків [33]. Чутливість *Bacillus* spp. до більшості інших груп препаратів не вивчалася; імовірно, в майбутньому це питання доцільно дослідити.

Висновки

За 8 років бойових дій та з переходом до повномасштабного вторгнення вихідний характер ранової мікрофлори при вогнепальній бойовій травмі вірогідно змінився. Частота контамінації ран при надходженні до стаціонару III рівня зменшилася, а серед ранової мікрофлори замість бактерій кишкової групи та поширених нозокоміальних патогенів почали домінувати аеробні спороутворюючі бактерії роду *Bacillus* (28,4 %). Ймовірно, це пояснюється поширенням в останні роки пробіотичних спреїв, що застосовуються для обробки ран. Утім, зважаючи на високу кількість КУО *Bacillus* spp. та розвинення ними стійкості до деяких груп препаратів (як-от карбапенемів), особливості застосування цих спреїв потребують подальшого вивчення.

Динаміка чутливості збудників до антибактеріальних препаратів мала передбачуваний характер: знизилася чутливість до препаратів, які використовувалися широко (карбапенемів, цефалоспоринів); підвищилася чутливість до препаратів, які використовувалися рідше (фторхінолонів, аміноглікозидів); високою залишається чутливість до препаратів резерву (тайгецикліну, доксицикліну, ванкоміцину, лінезоліду), дуже низькою — до пеніцилінів (окрім рідко застосовуваних оксациліну й ампіциліну). Це вкотре підкреслює необхідність диференційованого підходу до антибактеріальної терапії та подальших досліджень у цьому напрямку.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Етика дослідження. Усі процедури, які виконувалися, відповідали етичним стандартам закладу щодо клінічної практики, Гельсінській декларації 1964 р. з поправками і «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Робота схвалена комісією з питань біомедичної етики ДДМУ (протокол № 9 від 24.05.2023 р.).

Внесок авторів. Криштафор Д.А. — концептуалізація, формальний аналіз, написання оригінального тексту; Криштафор А.А. — методологія, редагування; Галушак А.Я., Минка В.Ю., Селезньова У.В. — ресурси; Грабова Г.Ю. — редагування.

Список літератури

- Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights. Report on the human rights situation in Ukraine: 1 August 2021 to 31 January 2022. URL: <https://www.ohchr.org/en/documents/country-reports/report-human-rights-situation-ukraine-1-august-2021-31-january-2022>.
- Патрульна поліція України. Статистика ДТП в Україні за період з 01.01.2021 по 31.12.2021. URL: <https://patrolpolice.gov.ua/statystyka/>.
- Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights. Ukraine: civilian casualty update 22 May 2023. URL: <https://www.ohchr.org/en/news/2023/05/ukraine-civilian-casualty-update-22-may-2023>.
- Bhandari P.S., Maurya S., Mukherjee M.K. Reconstructive challenges in war wounds. *Indian J. Plast. Surg.* 2012. Vol. 45(2). P. 332-339. doi: 10.4103/0970-0358.101316.
- Йовенко І.О., Кобеляцький Ю.Ю., Царьов О.В. та ін. Практика інфузійно-трансфузійної терапії кровотеч при тяжкій вогнепальній травмі: питання вибору препаратів та цільових кінцевих точок. *Медицина невідкладних станів.* 2015. № 2(65). С. 164-170. doi: 10.22141/2224-0586.2.65.2015.79500.
- Gray R. War wounds: basic surgical management. Geneva, Switzerland, 1994. 48 p.
- Weintrob A.C., Murray C.K., Xu J. et al. Early Infections Complicating the Care of Combat Casualties from Iraq and Afghanistan. *Surg. Infect. (Larchmt)*. 2018. Vol. 19(3). P. 286-297. doi: 10.1089/sur.2017.240.
- Yun H.C., Blyth D.M., Murray C.K. Infectious Complications After Battlefield Injuries: Epidemiology, Prevention, and Treatment. *Curr. Trauma Rep.* 2017. Vol. 3. P. 315-323. doi: 10.1007/s40719-017-0102-2.
- Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із відкритими пошкодженнями хребта та спинного мозку. Затверджений Наказом МОЗ № 317 від 13.06.2008 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нейрохірургія». Київ, 2008. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0317282-08#Text>.
- Протокол надання медичної допомоги хворим із збройними непроникаючими пораненнями голови мирного часу. Наказ МОЗ № 245 від 25.04.2006 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нейрохірургія». Київ, 2006. URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/87829_679328.
- Emergency War Surgery. Fourth United States Revision. Ed. by M.A. Cubano. San-Antonio, 2013. 589 p.
- Йовенко І.О., Криштафор Д.А., Кобеляцький Ю.Ю. та ін. Бактеріальний контроль при тяжкій вогнепальній травмі. *Медицина невідкладних станів.* 2015. № 2. С. 171-175. doi: 10.22141/2224-0586.2.65.2015.79515.
- Emergency War Surgery. Fifth United States Revision. Ed. by M.A. Cubano. San-Antonio, 2018. 605 p.
- Криштафор Д.А., Йовенко І.О., Криштафор А.А., Минка В.Ю. Антибіотикотерапія при вогнепальній бойовій травмі: ретроспективне обсерваційне дослідження. *Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря.* 2015. № 2. С. 47-50.
- Peacock J.L., Peacock P.L. Oxford Handbook of Medical Statistics (2nd ed.) Oxford University Press, UK, 2020. 640 p. doi: 10.1093/med/9780198743583.001.0001.
- Almasaudi S.B. Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance features. *Saudi J. Biol. Sci.* 2018. Vol. 25(3). P. 586-596. doi: 10.1016/j.sjbs.2016.02.009.
- Haque M.A., Wang F., Chen Y. et al. Bacillus spp. Contamination: A Novel Risk Originated from Animal Feed to Human Food Chains in South-Eastern Bangladesh. *Front. Microbiol.* 2022. Vol. 12. Article No. 783103. doi: 10.3389/fmicb.2021.783103.
- Turnbull P.C.B. Bacillus. In: Baron S., editor. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996. Chapter 15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7699/>.
- Alou M.T., Rathored J., Khelajia S. et al. Bacillus rubiinfantis sp. nov. strain mt2T, a new bacterial species isolated from human gut. *New Microbes New Infect.* 2015. Vol. 8. P. 51-60. doi: 10.1016/j.nmni.2015.09.008.
- Kotb E. Purification and partial characterization of serine fibrinolytic enzyme from Bacillus megaterium KSK-07 isolated from kishk, a traditional Egyptian fermented food. *Appl. Biochem. Microbiol.* 2015. Vol. 51. P. 34-43. doi: 10.1134/S000368381501007X.
- Gonzalez D.J., Haste N.M., Hollands A. et al. Microbial competition between Bacillus subtilis and Staphylococcus aureus monitored by imaging mass spectrometry. *Microbiology.* 2011. 157. 2485. doi: 10.1099/mic.0.048736-0.
- Ben David N., Mafi M., Nyska A. et al. Bacillus subtilis in PVA Microparticles for Treating Open Wounds. *ACS Omega.* 2021. Vol. 6(21). P. 13647-13653. doi: 10.1021/acsomega.1c00790.
- Elshaghabee F.M.F., Rokana N., Gulhane R.D., Sharma C., Panwar H. Bacillus as potential probiotics: status, concerns, and future perspectives. *Front. Microbiol.* 2017. Vol. 8. P. 1490. doi: 10.3389/fmicb.2017.01490.
- Cui Y., Märtlbauer E., Dietrich R., Luo H., Ding S., Zhu K. Multifaceted toxin profile, an approach toward a better understanding of probiotic Bacillus cereus. *Crit. Rev. Toxicol.* 2019. Vol. 49. P. 342-356. doi: 10.1080/10408444.2019.1609410.
- Gupta R.C., Srivastava A., Lall R. Nutraceuticals in Veterinary Medicine. Cham: Springer Nature Switzerland AG. 2019. P. 271-285. doi: 10.1007/978-3-030-04624-8.
- Haque M.A., Quan H., Zuo Z., Khan A., Siddique N., He C. Pathogenicity of feed-borne Bacillus cereus and its implication on food safety. *Agrobiol. Rec.* 2021. Vol. 3. P. 1-16. doi: 10.47278/journal.abr/2020.015.
- Сафронова Л.А. Біологічна активність пробіотичних штамів бацил, основи препарату ендоспорину. *Збірник доповідей НАН України.* 2015. № 6. С. 138-146.
- Марушко П.В. Спороутворюючі пробіотики та їх застосування у дітей. *Сучасна педіатрія.* 2015. 4(68). 77-84. doi: 10.15574/SP.2015.68.77.

29. Лезега К.Н., Чаплинський В.Я., Сорокулова І.Б., Якімова С.В., Грицаєнко А.М. Застосування біоспориу при лікуванні кишкових інфекцій. *Сучасна педіатрія*. 2013. № 5. С. 172–174.

30. Algburi A., Al-Hasani H.M., Ismael T.K. et al. Antimicrobial Activity of *Bacillus subtilis* KATMIRA1933 and *Bacillus amyloliquefaciens* B-1895 Against *Staphylococcus aureus* Biofilms Isolated from Wound Infection. *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2021. Vol. 13(1). P. 125–134. doi: 10.1007/s12602-020-09673-4.

31. Бойко В.В., Кравцов О.В., Лихман В.М., Кравцова О.О. Місцеве лікування опікових ран із застосуванням пробіотиків. *Харківська хірургічна школа*. 2022. № 4–5 (115–116). С. 6–10. Doi: 10.37699/2308-7005.4-5.2022.01.

32. Chen G., Wang F., Zhang X., Shang Y., Zhao Y. Living microecological hydrogels for wound healing. *Sci. Adv.* 2023. Vol. 9(21). P. eadg3478. doi: 10.1126/sciadv.adg3478.

33. Sliman R., Rehm S., Shlaes D.M. Serious infections caused by *Bacillus* species. *Medicine (Baltimore)*. 1987. Vol. 66(3). P. 218–223. doi: 10.1097/00005792-198705000-00005.

34. Redgrave L.S., Sutton S.B., Webber M.A., Piddock L.J.V. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends in Microbiology*. 2014. Vol. 22. № 8. P. 438–445. doi: 10.1016/j.tim.2014.04.007.

35. Бур'янов О.А., Ярмолюк Ю.О., Лось Д.В., Вакулич М.В. Сучасні хірургічні методи лікування постраждалих з вогнепальними пораненнями кінцівок. *Травма*. 2017. Т. 18. № 2. С. 30–35. doi: 10.22141/1608-1706.2.18.2017.102555.

Отримано/Received 04.04.2023

Рецензовано/Revised 15.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 23.04.2023

Information about authors

Daria Krishtafor, PhD, Assistant at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: shredderine@gmail.com; phone: +380 (66) 407-84-84; http://orcid.org/0000-0003-0942-4099

Arthur Krishtafor, MD, PhD, Associate Professor at the Department of anesthesiology, intensive care, Dnipro State Medical University, Dnipro, , Ukraine; e-mail: a.krishtafor@dma.dp.ua; http://orcid.org/0000-0002-1717-4889

Halushchak Anatolii Yaroslavovych, Head of the Department of Anesthesiology for Emergency Medical Care with Polytrauma Intensive Care Beds, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

Mynka Volodymyr Yuriiyovych, anesthesiologist, Department of Anesthesiology for Emergency Medical Care with Polytrauma Intensive Care Beds, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

Seleznova Uliana Valeriivna, anesthesiologist, Department of Anesthesiology for Emergency Medical Care with Polytrauma Intensive Care Beds, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

Grabova Ganna Yuliivna, Research Fellow at the Department of Antibiotics, Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Akademika, Kyiv, Ukraine; http://orcid.org/0000-0001-8094-7488

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 research has no external funding.

Research ethics. All procedures performed were in accordance with the institution's ethical standards for clinical practice, the Helsinki Declaration of 1964, as amended, and the Universal Declaration of Bioethics and Human Rights (UNESCO). The work was approved by the commission on biomedical ethics of the State Medical University (protocol No. 9 dated May 24th, 2023).

Authors' contribution. D.A. Krishtafor — Conceptualization, Formal Analysis, Writing Original Draft; A.A. Krishtafor — Methodology, Review & Editing; A.Y. Halushchak, V.Y. Mynka, U.V. Seleznova — Resources; G.Y. Grabova — Review & Editing.

D.A. Krishtafor¹, A.A. Krishtafor¹, A.Y. Halushchak², V.Y. Mynka², U.V. Seleznova², G.Y. Grabova³

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

³Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Antibacterial therapy for combat gunshot trauma: eight years after (retrospective observational study)

Abstract. Background. Combat gunshot wounds are characterized by massive tissue destruction and significant contamination. Infectious complications are the cause of death of 80 % victims who died late after a combat injury. Therefore, the fight against wound infection is one of the priority tasks in the treatment of combat trauma. The purpose of our study was to determine the changes in the composition of the bacterial microflora of combat gunshot wounds and its sensitivity to antibacterial drugs between 2014 and 2022. **Materials and methods.** We examined 167 patients with gunshot combat injuries, of which 29 were admitted in 2014, and 138 in 2022. Based on the results of bacteriological examinations of wounds performed upon admission to a third-level hospital, we studied the frequency of wounds colonization, its nature (contamination/infection), the nature of the identified microflora and its sensitivity to antibacterial drugs. **Results.** Of the bacteriological studies performed in 2014, no growth was found in 27.6 % of cases, in 2022 — in 41.3 % (p = 0.168). Among the positive results in 2014, 30.8 % of pathogens met the criteria for infection ($\geq 10^4$ colony-forming units; in 2022, 63.8 % (p < 0.001). In 2014, *A.baumannii* (21.4 %), *S.haemolyticus* (19.0 %), gut bacteria (19.0 %) and *P.aeruginosa* (11.9 %) prevailed among pathogens. In 2022, the *Bacillus* spp. (28.4 %), *A.baumannii* (19.6 %), gut bacteria (14.2 %) and *K.pneumoniae* (10.1 %) were detected most frequently. At the same time, in 71.1 % of cases, the number of *Bacillus* spp. bacteria met the criteria for infection. The

overall sensitivity in 2014 and 2022, respectively, was: to carbapenems — 33.3–35.7 and 6.4–23.2 % (p < 0.05); to cephalosporins — 18.8–61.5 and 8.3–46.7 %; to fluoroquinolones — 15.4–44.4 and 31.3–87.1 % (p < 0.05); to penicillins — 0.0–12.5 and 5.3–66.7 % (p < 0.05); to aminoglycosides — 22.2–50.0 and 33.3–46.3 %; to vancomycin and doxycycline — 64.7 and 100.0 %, to clindamycin — 27.3 and 94.3 % (p < 0.05), to tigecycline — 90.0 and 94.4 %, to linezolid — 91.7 and 97.1 %. *Bacillus* spp. was sensible to fluoroquinolones, linezolid and vancomycin in 97.7–100.0 % cases, to carbapenems — in 16.7 %. **Conclusions.** Compared to 2014, the frequency of wound contamination in 2022 decreased, and *Bacillus* spp. began to dominate among the wound microflora. This is probably due to the widespread use of probiotic sprays for the treatment of wounds. However, given the large number of *Bacillus* spp. colony-forming units and development of their resistance to some groups of drugs (such as carbapenems), the effectiveness of these sprays requires further study. The general sensitivity of pathogens to carbapenems and cephalosporins decreased, to fluoroquinolones and aminoglycosides — increased; sensitivity to reserve drugs (tigecycline, doxycycline, vancomycin, linezolid) remains high, to penicillins — very low. This once again emphasizes the need for a differentiated approach to antibacterial therapy and further research in this direction.

Keywords: gunshot combat wounds; antibacterial drugs; antibiotics; sensitivity

УДК 616.127-089.844

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.4.2023.1592>Більченко О.В.¹, Мехтієва Фатма Барат кизи^{1,2}, Більченко А.О.³¹Харківський національний медичний університет МОЗ України, м. Харків, Україна²Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 1, м. Харків, Україна³ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої» НАМН України, м. Харків, Україна

Зв'язок механічної дисинхронії міокарда лівого шлуночка зі ступенем оклюзії коронарних артерій у хворих із коронарною хворобою серця

Резюме. Актуальність. Поширеність хронічної серцевої недостатності (ХСН) у світі зростає, проте в розвинених країнах вона стабілізувалася завдяки ефективному лікуванню перш за все гострого коронарного синдрому (ГКС) та впровадженню стратегії ревазуляризації. За даними рандомізованих досліджень, менш ефективною вважається ревазуляризація у хворих із хронічним коронарним синдромом (ХКС) без ознак дисфункції міокарда. Відповідно, дедалі актуальнішим стає відбір потенційних кандидатів на ревазуляризацію, і одним з перспективних методів оцінки систолічної та діастолічної функцій лівого шлуночка вважається оцінка механічної та електричної дисинхронії міокарда. **Мета дослідження:** оцінити зв'язок механічної дисинхронії міокарда зі ступенем оклюзії коронарних артерій (КА) у хворих з коронарною хворобою серця, яким проводилася процедура ревазуляризації. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 134 хворі із ХКС, яким проводилася процедура ревазуляризації. Показаннями для ревазуляризації були інфаркт міокарда у 35 хворих і хронічні коронарні синдроми у 99 хворих. За результатами коронароангіографії хворі були поділені на 3 групи: 12 хворих з незмінними КА (1-ша група), 17 хворих з атеросклеротичним ураженням КА без ознак оклюзії (2-га група) та 105 хворих з оклюзією КА (3-тя група), серед яких 10 мали оклюзію менше ніж 50 %, 26 — від 50 до 80 %, 36 — більше ніж 80 %, 33 хворих мали повну оклюзію хоча б однієї коронарної артерії. Усім хворим проводилося визначення параметрів механічної дисинхронії міокарда (ДМ) ультразвуковим методом. **Результати.** У першій групі 3 хворі (25 %) мали механічну ДМ, у другій — 4 хворі (23,5 %). У групі з оклюзією коронарних артерій 42 хворих (40 %) мали механічну ДМ, але серед хворих із повною оклюзією КА половина мала ознаки ДМ. Показник затримки активації задньобічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) не відрізнявся вірогідно у групах порівняння, проте вірогідно зростає у хворих із повною оклюзією КА до $64,8 \pm 43,2$ мс порівняно з $40,8 \pm 13,1$ мс у групі хворих із незмінними КА ($p < 0,05$). Зв'язок показника затримки активації задньобічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) зі ступенем оклюзії КА підтверджувався також даними кореляційного аналізу ($r = 0,254$, $p = 0,009$). Також за рахунок вірогідного зростання часу передвигнання в аорту (APEI) у групі хворих з повною оклюзією КА до $125,1 \pm 35,4$ мс ($p < 0,05$) вірогідно збільшилась інтравентрикулярна механічна затримка (IVMD) до $61,3 \pm 40,5$ мс порівняно з $33,4 \pm 3,4$ мс у хворих із незмінними КА ($p < 0,05$). Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) був вірогідно меншим у групі хворих із повною оклюзією КА порівняно з групами хворих із неповною оклюзією КА та хворими з незмінними КА ($47,3 \pm 10,4$ проти $54,2 \pm 5,7$ мс відповідно, $p < 0,05$), тоді як час вигнання з лівого шлуночка (LVET) не відрізнявся вірогідно між групами порівняння, проте мав вірогідну кореляцію зі ступенем оклюзії КА ($r = 0,241$, $p = 0,013$). Час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT), час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (T_0) не відрізнялися вірогідно, тоді як час до піку систолічної швидкості (T_s) був вірогідно більшим у групі з повною оклюзією КА ($32,6 \pm 8,5$ мс) та мав вірогідну кореляцію зі ступенем оклюзії КА ($r = 0,26$, $p = 0,007$). **Висновки.** Таким чином, третина хворих із ХКС, включених

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Більченко Олександр Вікторович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри терапії № 1, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти Харківського національного медичного університету, м. Харків, пр. Науки, 4, 61002, Україна; e-mail: bilchenko.post@gmail.com; тел. +380 (95) 899-17-60

For correspondence: Oleksandr Bilchenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy 1, Institute of Postgraduate Education of the Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Nauka av., 4, 61002, Ukraine; e-mail: bilchenko.post@gmail.com; tel. +380 (95) 899-17-60

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

у дослідження, мали ДМ, проте при повній оклюзії КА частота виявлення ДМ значно збільшувалась і діагностувалась у половини хворих. У хворих із повною оклюзією КА ДМ проявлялася вірогідною затримкою активації задньобічної стінки лівого шлуночка, збільшенням часу передвигнання в аорту та, як наслідок, вірогідним збільшенням інтервентрикулярної механічної затримки. Також у групі хворих з повною оклюзією КА виявлено збільшення часу до піку систолічної швидкості. ДМ, пов'язана з діастолічною дисфункцією ЛШ, виявлена у групі хворих з повною оклюзією КА, яка проявлялася скороченням часу наповнення лівого шлуночка.

Ключові слова: коронарна хвороба серця; реваскуляризація; хронічна серцева недостатність; дисинхронія міокарда; обструкція коронарних артерій; систолічна функція; діастолічна функція

Вступ

Поширеність хронічної серцевої недостатності (ХСН) загалом у світі зростає внаслідок збільшення кількості людей похилого віку, але в індустріально розвинених країнах має тенденцію до стабілізації завдяки більш ефективному лікуванню серцево-судинних захворювань, зокрема гострого коронарного синдрому (ГКС) [1]. Але, незважаючи на досягнення в лікуванні та запобіганні, смертність і захворюваність залишаються доволі високими, а якість життя хворих з ХСН — низькою [2].

Якщо у хворих з ГКС ефективність реваскуляризації, включно щодо смертності та госпіталізації через ХСН, не викликає сумнівів [3], то у хворих із хронічним коронарним синдромом (ХКС) без ознак дисфункції лівого шлуночка, за даними дослідження ISCHEMIA, реваскуляризація коронарних артерій не мала переваг перед фармакотерапією [4]. Дослідження REVIVED-BCIS2 також не змогло довести переваг реваскуляризації у хворих із ХКС порівняно з фармакотерапією щодо впливу на смертність і госпіталізацію внаслідок ХСН [5], але викликало багато запитань, зокрема, як співвідносилася дисфункція лівого шлуночка з ураженням коронарних артерій у хворих, які були включені в дослідження, та наголошувалося на необхідності проведення додаткових досліджень для прийняття рішення про реваскуляризацію [6].

Одним із перспективних методів раннього виявлення дисфункції міокарда є оцінка дисинхронії міокарда (ДМ). Механічна ДМ лівого шлуночка (ЛШ) означає нерівномірність механічного скорочення та розслаблення в різних сегментах шлуночка [7]. ДМ лівого шлуночка відіграє значну роль у систолічному та діастолічному показниках ЛШ і пов'язана з гемодинамічними факторами та внутрішньошлуночковою провідністю. Було показано, що гемодинамічними факторами, пов'язаними з ДМ, є скорочувальна здатність, постнавантаження та частота серцевих скорочень, однак співвідношення між цими факторами відрізнялося протягом серцевого циклу [8].

Поширеність і прогностичне значення діастолічної та систолічної ДМ у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та серцевою недостатністю або ХКС недостатньо вивчені [9]. За даними обмеженої кількості досліджень, майже одна третина пацієнтів з ХКС мала значну ДМ, причому дисинхронія асоціювалася з попереднім інфарктом міокарда та наявністю ішемії міокарда. Тоді як попереднє черезшкірне коронарне втручання й аортокоронарне шунтування не були незалежними предикторами дисинхронії [10]. Геометрія ЛШ і дисинхронія пов'язані з ремоделюванням ЛШ після гострого інфаркту міокарда (ГІМ) [11]. Також окремі дані свід-

чать про зв'язок ДМ з кількістю уражених коронарних артерій, зокрема, механічна дисинхронія міокарда лівого шлуночка розглядається як потенційний новий маркер ураження 3 коронарних артерій у хворих з коронарною хворобою серця [12].

Важливим є прогностичне значення ДМ у хворих з ХКС та ХСН. Було показано, що нормалізація дисинхронії ЛШ після реваскуляризації може допомогти передбачити майбутні великі серцево-судинні події і, отже, бути корисним показником для прогнозування поліпшення прогнозу у пацієнтів з ХКС [13, 14]. Також було показано, що ДМ є предиктором подій в короткому періоді спостереження у хворих після аортокоронарного шунтування [15]. Крім того, аналіз Каплана — Майєра виявив значно вищу частоту великих несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів з необструктивною коронарною хворобою серця та ДМ порівняно з хворими без дисинхронії [16].

Концептуально патофізіологічним субстратом для відновлення функції лівого шлуночка при черезшкірних втручаннях (ЧШВ) є гібернізований міокард, живий, але дисфункціональний [17]. Одним з основних завдань реваскуляризації є відновлення скорочувальності міокарда. Однак на сьогодні не розроблені методи індивідуалізованої оцінки скорочувальності міокарда, прийнятні для рутинної клінічної практики [18, 19]. Одним із перспективних методів, який інтенсивно вивчається, є оцінка ДМ механічної та/або електричної. Узагальнення опублікованих досліджень доводить, що механічна дисинхронія міокарда недостатньо вивчена у хворих із коронарною хворобою серця, зокрема, відсутні роботи з оцінки зв'язку механічної дисинхронії та ступеня оклюзії коронарних артерій. З іншого боку, зростає кількість даних про потенційну користь оцінки ДМ для прогнозування перебігу ХКС та ефективності реваскуляризації.

Мета роботи: оцінити зв'язок механічної дисинхронії міокарда зі ступенем оклюзії коронарних артерій у хворих із коронарною хворобою серця, яким проводилася процедура реваскуляризації.

Матеріали та методи

Дослідження одноцентрове, нерандомізоване, проведене на клінічній базі Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 1. У дослідження були включені 134 хворі, яким проводилася процедура коронароангіографії з подальшою реваскуляризацією коронарних артерій згідно з рекомендаціями щодо реваскуляризації Європейського товариства кардіологів 2018 року [18, 19].

Серед включених у дослідження хворих було 29 жінок (21,6 %) та 105 чоловіків (78,4 %), середній вік хворих становив $56,2 \pm 9,7$ року. Показаннями для реваскуляризації були інфаркт міокарда у 35 хворих і хронічні коронарні синдроми у 99 хворих. У 76 хворих (56,7 %) діагностована ХСН, у 86 (64,1 %) — артеріальна гіпертензія та у 59 хворих (44,0 %) — супутній цукровий діабет 2-го типу. Всі хворі самостійно підписали інформовану згоду на участь у науковому неінтервенційному клінічному дослідженні.

Усім хворим проводилось ультразвукове дослідження серця на апараті SiemensAcUSONSC 2000 (США), згідно з рекомендаціями Американської спільноти з вивчення ехокардіографії та Європейської асоціації кардіоваскулярного зображення [20], з метою діагностики механічної дисинхронії міокарда та визначення морфофункціональних характеристик міокарда лівого шлуночка. Визначалися наступні показники: затримка активації задньобічної стінки лівого шлуночка (SPWMD), час передвигнання в аорту (APEI), час передвигнання в легеневу артерію (PPEI), інтервентрикулярна механічна затримка (IVMD) — різниця між APEI і PPEI — показник міжшлуночкової дисинхронії, час наповнення ЛШ (LVFT), час вигнання з лівого шлуночка (LVET), час ізвольомічного розслаблення ЛШ (IVRT), час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT), час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (T_0), час до піку систолічної швидкості (T_s). Визначали T_0 і T_s для всіх 16 сегментів міокарда з подальшим обчисленням середньоквадратичного відхилення часу до початку систолічної швидкості ЛШ — T_0 -SD, середньоквадратичного відхилення часу до піку систолічної швидкості ЛШ — T_s -SD (індекс Yu). Трансмітральний кровообіг визначали доплерівським методом за оцінкою піків А та Е і відношення між ними.

Всі отримані дані внесені до електронної бази даних, також проводили аналіз за допомогою пакета статистичних програм Excel for Windows та Jamovi-2.3.26.0. Для перевірки гіпотези нормальності розподілення використовували тест Колмогорова — Смірнова, заснований на функції емпіричного розподілу. З метою перевірки рівності середніх значень у двох вибірках при нормальному розподілі використовували t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок, а при відмінному від нормального розподілі використовували критерій Краскела — Уолліса. Кореляційний аналіз проводився з використанням коефіцієнта кореляції рангу Спірмена. Довірчий інтервал встановлювався на рівні 95 %.

Результати

За результатами коронароангіографії хворі були розподілені на 3 групи: у першу ввійшли 12 хворих, у яких не було виявлено ураження коронарних артерій; у другу групу включені 17 хворих з атеросклеротичним ураженням коронарних артерій без оклюзії; третю групу склали 105 хворих із різним ступенем оклюзії коронарних артерій внаслідок їх атеросклеротичного ураження. У першій групі 3 хворі (25 %) мали механічну ДМ, у

другій — 4 (23,5 %), у групі з оклюзією коронарних артерій — 42 (40 %). Також у цій групі вірогідно нижчою була фракція викиду ЛШ (табл. 1).

Показник затримки активації задньобічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) не відрізнявся вірогідно у групах порівняння. Час передвигнання в аорту (APEI) мав тенденцію до збільшення у хворих з оклюзією коронарних артерій, проте ця тенденція не досягла рівня вірогідності, тоді як час передвигнання у легеневу артерію (PPEI) не відрізнявся у групах порівняння. Проте інтервентрикулярна механічна затримка (IVMD) була вірогідно більшою у групі хворих з оклюзією коронарних артерій порівняно з хворими без ознак уражень КА та мала тенденцію до збільшення у групі хворих з атеросклеротичним ураженням КА без оклюзії порівняно з хворими без ознак уражень КА (група 1), яка не сягнула рівня вірогідності. Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) та час вигнання з лівого шлуночка (LVET) не відрізнялися вірогідно між групами порівняння, хоча спостерігалася тенденція до зменшення цих показників у групі 3 (хворі з оклюзією КА внаслідок атеросклеротичного ураження). Час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT), час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (T_0) та час до піку систолічної швидкості (T_s) не відрізнялися вірогідно у групах порівняння. Співвідношення Е/А було вірогідно більшим у групі 3 (хворі з оклюзією КА внаслідок атеросклеротичного ураження) порівняно з групами 1 і 2 внаслідок збільшення кількості хворих із «псевдонормальним» та «рестриктивним» типами діастолічної дисфункції.

Також проведено порівняння хворих із різним ступенем оклюзії коронарних артерій. Залежної від ступеня оклюзії коронарних артерій хворі були поділені на 4 групи: у першу включені 11 хворих з оклюзією < 50 % КА, у другу ввійшли 29 хворих з оклюзією КА від 50 до 80 %, у третю — 36 хворих з оклюзією > 80 % КА, у четверту — 33 хворих із повною оклюзією КА.

У першій групі механічну ДМ мали 3 хворі (30 %), у другій — 9 хворих (34 %), у групі з оклюзією > 80 % КА — 12 хворих (33,3 %), у групі з повною оклюзією КА — 18 хворих (53 %).

У групі хворих з повною оклюзією КА була вірогідно нижчою фракція викиду ЛШ порівняно з групою хворих з оклюзією КА < 50 % (табл. 2).

Показник затримки активації задньобічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) вірогідно збільшувався у групі хворих з повною оклюзією КА порівняно з групою 2 та мав тенденцію до збільшення порівняно з групами 1 і 3, проте різниця не досягла рівня вірогідності.

Зв'язок показника затримки активації задньобічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) зі ступенем оклюзії КА підтверджувався також даними кореляційного аналізу (табл. 3).

Час передвигнання в аорту (APEI) також вірогідно збільшувався у групі хворих з повною оклюзією КА порівняно з групою 2 та мав тенденцію до збільшення порівняно з групами 1 і 3, проте різниця не досягла рівня вірогідності, тоді як час передвигнання в легене-

ву артерію (PPEI) не відрізнявся у групах порівняння. Унаслідок цієї різниці інтервентрикулярна механічна затримка (IVMD) була більшою у групі хворих з повною оклюзією КА порівняно з хворими із неповною оклюзією КА, але різниця сягнула рівня вірогідності порівняно з групою 2 та мала тенденцію до збільшення порівняно з групами 1 і 3, яка не сягнула рівня вірогідності. Зв'язок показника IVMD зі ступенем оклюзії КА підтверджують також дані кореляційного аналізу ($r = 0,253$, $p = 0,009$). Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) вірогідно був меншим у групі хворих із повною оклюзією КА порівняно з групами хворих із неповною оклюзією КА, тоді як час вигнання з лівого шлуночка (LVET) хоч і мав тенденцію до збільшення, але вона не досягла ступеня вірогідності між групами порівняння.

Проте кореляційний аналіз показав наявність вірогідної кореляції показника LVET зі ступенем оклюзії КА ($r = 0,241$, $p = 0,013$). Час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT), час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (T_0) не відрізнялися вірогідно, тоді як час до піку систолічної швидкості (T_s) був вірогідно більшим у групі хворих із повною оклюзією КА порівняно з групою 2. Також зв'язок показника T_s зі ступенем оклюзії КА підтверджувався даними кореляційного аналізу ($r = 0,260$, $p = 0,007$). Співвідношення E/A було вірогідно більшим у групі 4 (хворі з повною оклюзією КА) порівняно з групами 1, 2 і 3 внаслідок збільшення кількості хворих із «псевдонормальним» і «рестриктивним» типами діастолічної дисфункції.

Таблиця 1. Показники механічної ДМ у хворих з ХКС залежно від атеросклеротичного ураження коронарних артерій за даними коронароангіографії ($M \pm sd$)

Показники	Стан коронарних артерій			p
	Група 1	Група 2	Група 3	
	Без змін (n = 12)	Атеросклеротичне ураження без оклюзії (n = 17)	Атеросклеротичне ураження з оклюзією (n = 105)	
EF LV, %	60,7 ± 5,9	59,9 ± 8,7	55,4 ± 8,0	$p_{1-2} = 0,38$ $p_{1-3} = 0,02$ $p_{2-3} = 0,01$
SPWMD, мс	40,8 ± 13,1	49,0 ± 31,2	55,1 ± 40,0	$p_{1-2} = 0,19$ $p_{1-3} = 0,11$ $p_{2-3} = 0,24$
APEI, мс	103,2 ± 16,7	112,1 ± 31,1	117,7 ± 32,8	$p_{1-2} = 0,18$ $p_{1-3} = 0,07$ $p_{2-3} = 0,23$
PPEI, мс	66,5 ± 3,1	66,0 ± 5,6	65,4 ± 9,7	$p_{1-2} = 0,40$ $p_{1-3} = 0,36$ $p_{2-3} = 0,38$
IVMD, мс	33,4 ± 3,4	46,7 ± 31,7	52,7 ± 38,1	$p_{1-2} = 0,07$ $p_{1-3} = 0,04$ $p_{2-3} = 0,24$
LVFT, мс	54,2 ± 5,7	51,3 ± 9,4	49,8 ± 9,4	$p_{1-2} = 0,17$ $p_{1-3} = 0,06$ $p_{2-3} = 0,23$
LVET, мс	330,6 ± 18,6	332,5 ± 24,9	328,7 ± 26,7	$p_{1-2} = 0,40$ $p_{1-3} = 0,41$ $p_{2-3} = 0,26$
IVRT, мс	77,0 ± 6,9	78,3 ± 2,9	74,5 ± 9,4	$p_{1-2} = 0,33$ $p_{1-3} = 0,19$ $p_{2-3} = 0,04$
DT, мс	217,2 ± 14,7	218,3 ± 24,8	210,1 ± 30,3	$p_{1-2} = 0,44$ $p_{1-3} = 0,21$ $p_{2-3} = 0,11$
T_0 -SD, мс	14,8 ± 2,0	15,6 ± 3,7	16,2 ± 4,3	$p_{1-2} = 0,24$ $p_{1-3} = 0,14$ $p_{2-3} = 0,26$
T_s -SD, мс	27,9 ± 5,4	29,0 ± 8,4	30,3 ± 8,9	$p_{1-2} = 0,33$ $p_{1-3} = 0,18$ $p_{2-3} = 0,25$
E/A	0,71 ± 0,22	0,73 ± 0,26	0,95 ± 0,6	$p_{1-2} = 0,43$ $p_{1-3} = 0,10$ $p_{2-3} = 0,05$

Таблиця 2. Показники механічної ДМ у хворих із ХКС залежно від ступеня оклюзії коронарних артерій за даними коронароангіографії (M ± sd)

Показники	Ступінь оклюзії коронарних артерій				p
	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	
	< 50% (n = 10)	50–80 % (n = 26)	> 80 % (n = 36)	Повна оклюзія (n = 33)	
1	2	3	4	5	6
EF LV, %	59,6 ± 7,2	59,3 ± 8,2	56,6 ± 7,6	53,9 ± 8,4	p ₁₋₂ = 0,45 p ₁₋₃ = 0,13 p ₁₋₄ = 0,02 p ₂₋₃ = 0,09 p ₂₋₄ = 0,006 p ₃₋₄ = 0,07
SPWMD, мс	45,5 ± 25,8	42,2 ± 27,0	51,6 ± 36,0	64,8 ± 43,2	p ₁₋₂ = 0,36 p ₁₋₃ = 0,3 p ₁₋₄ = 0,08 p ₂₋₃ = 0,12 p ₂₋₄ = 0,009 p ₃₋₄ = 0,08
APEI, мс	110,6 ± 30,8	107,0 ± 25,4	112,9 ± 29,5	125,1 ± 35,4	p ₁₋₂ = 0,35 p ₁₋₃ = 0,4 p ₁₋₄ = 0,11 p ₂₋₃ = 0,19 p ₂₋₄ = 0,01 p ₃₋₄ = 0,06
PPEI, мс	66,3 ± 7,0	65,5 ± 6,2	64,7 ± 8,9	64,6 ± 11,3	p ₁₋₂ = 0,22 p ₁₋₃ = 0,12 p ₁₋₄ = 0,06 p ₂₋₃ = 0,34 p ₂₋₄ = 0,35 p ₃₋₄ = 0,48
IVMD, мс	43,0 ± 26,6	41,6 ± 27,1	49,6 ± 35,1	61,3 ± 40,5	p ₁₋₂ = 0,44 p ₁₋₃ = 0,28 p ₁₋₄ = 0,08 p ₂₋₃ = 0,15 p ₂₋₄ = 0,01 p ₃₋₄ = 0,10
LVFT, мс	52,1 ± 8,3	51,7 ± 7,3	52,0 ± 9,1	47,3 ± 10,4	p ₁₋₂ = 0,44 p ₁₋₃ = 0,48 p ₁₋₄ = 0,08 p ₂₋₃ = 0,45 p ₂₋₄ = 0,03 p ₃₋₄ = 0,02
LVET, мс	324,0 ± 20,6	327,1 ± 22,2	329,8 ± 24,0	337,5 ± 30,3	p ₁₋₂ = 0,34 p ₁₋₃ = 0,23 p ₁₋₄ = 0,08 p ₂₋₃ = 0,32 p ₂₋₄ = 0,06 p ₃₋₄ = 0,12
IVRT, мс	76,8 ± 5,8	75,4 ± 7,6	75,8 ± 9,7	74,9 ± 10,5	p ₁₋₂ = 0,29 p ₁₋₃ = 0,37 p ₁₋₄ = 0,28 p ₂₋₃ = 0,43 p ₂₋₄ = 0,41 p ₃₋₄ = 0,35
DT, мс	218,8 ± 20,3	214,9 ± 23,5	213,6 ± 28,2	208,6 ± 34,6	p ₁₋₂ = 0,27 p ₁₋₃ = 0,25 p ₁₋₄ = 0,16 p ₂₋₃ = 0,42 p ₂₋₄ = 0,20 p ₃₋₄ = 0,25
To-SD, мс	15,5 ± 3,6	15,5 ± 4,2	15,7 ± 4,0	16,9 ± 4,3	p ₁₋₂ = 0,48 p ₁₋₃ = 0,44 p ₁₋₄ = 0,17 p ₂₋₃ = 0,43 p ₂₋₄ = 0,11 p ₃₋₄ = 0,12

1	2	3	4	5	6
Ts-SD, мс	28,9 ± 8,4	28,5 ± 8,9	30,4 ± 7,8	32,6 ± 8,5	$p_{1-2} = 0,45$ $p_{1-3} = 0,28$ $p_{1-4} = 0,10$ $p_{2-3} = 0,17$ $p_{2-4} = 0,03$ $p_{3-4} = 0,13$
E/A	0,67 ± 0,25	0,92 ± 0,48	0,88 ± 0,5	1,10 ± 0,6	$p_{1-2} = 0,05$ $p_{1-3} = 0,10$ $p_{1-4} = 0,02$ $p_{2-3} = 0,37$ $p_{2-4} = 0,12$ $p_{3-4} = 0,07$

Таблиця 3. Дані кореляційного аналізу зв'язків показників механічної дисинхронії міокарда та ступеня оклюзії коронарних артерій

Показники	Коефіцієнт кореляції (n = 105)	р
EF LV, %	-0,239	p = 0,014
SPWMD, мс	0,254	p = 0,009
APEI, мс	0,135	p = 0,169
PPEI, мс	-0,032	p = 0,749
IVMD, мс	0,253	p = 0,009
LVFT, мс	-0,131	p = 0,181
LVET, мс	0,241	p = 0,013
IVRT, мс	-0,007	p = 0,947
DT, мс	-0,043	p = 0,66
To-SD, мс	0,149	p = 0,13
Ts-SD, мс	0,260	p = 0,007
E/A	0,210	p = 0,031

Обговорення

Загалом третина хворих із ХКС, включених у наше дослідження, мали ДМ, що відповідає даним інших дослідників [10]. Отримані дані дозволяють стверджувати, що хворі з обструкцією коронарних артерій мають більшу частоту ДМ лівого шлуночка порівняно із хворими з інтактними коронарними артеріями та хворими з атеросклеротичним ураженням КА без обструкції, проте при повній оклюзії КА частота виявлення ДМ значно збільшувалась і діагностувалась у половини хворих.

Дослідження Н. Hämäläinen та співавторів (2022) показало, що у хворих з ХКС ДМ розвивається до симптомної СН і залежить від розміру рубця після інфаркту міокарда [21]. У нашому дослідженні розвиток ДМ у хворих з повною оклюзією КА відбувався ще до формування рубця на етапі ішемії міокарда.

ДМ у хворих із повною оклюзією КА проявлялася затримкою активації задньобічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) та збільшенням часу передвигнання в аорту (APEI) і, як наслідок, вірогідним збільшенням інтервентрикулярної механічної затримки (IVMD). Аналогічні зміни були показані в дослідженні R.M. Hamdy та співавторів (2022) у хворих з ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка й електричною дисинхро-

нією [22]. Збільшення інтервентрикулярної механічної затримки й затримка активації задньобічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) є потенційною терапевтичною мішенню для стимуляції зони ніжок пучка Гіса [23], яка в кілька разів зменшувала тривалість IVMD, за даними дослідження А. Mirolo та співавторів (2023), у хворих з електричною дисинхронією міокарда лівого шлуночка [24]. Аналогічні результати щодо скорочення тривалості IVMD при ресинхронізуючій терапії були отримані раніше в дослідженні W. Zhang та співавторів (2019) у хворих з ХСН [25]. Дані, отримані в нашому дослідженні, дозволяють розглядати потенційних кандидатів серед хворих з повною оклюзією КА зі збільшенням тривалості IVMD для проведення стимуляції провідної системи, яка приводить до зменшення проявів дисинхронії міокарда та є більш фізіологічною, ніж бівентрикулярна стимуляція [26]. Ефективність такого підходу має бути вивчена в окремому дослідженні. Також у групі хворих з повною оклюзією КА спостерігалось вірогідне збільшення часу до піку систолічної швидкості (Ts), що відповідало у них проявам систолічної дисфункції лівого шлуночка.

Скорочення часу наповнення лівого шлуночка (LVFT), яке в нашому дослідженні було виявлено у хво-

рих з повною оклюзією КА, розглядається як ознака збільшення тиску в лівому шлуночку та спостерігається у хворих з гострою серцевою недостатністю [27]. З іншого боку, скорочення LVFT є проявом діастолічної дисфункції, яка підтверджувалася більшою кількістю хворих із «псевдонормальним» і «рестриктивним» типами дисфункції у групі хворих з повною оклюзією КА.

Загалом значне збільшення проявів механічної ДМ спостерігалось тільки у групі хворих із повною оклюзією КА, тоді як неповна оклюзія, включно з оклюзією у хворих КА > 80 %, не призводила до вірогідного збільшення проявів механічної ДМ порівняно із хворими без оклюзії КА.

Висновки

1. Виявлено вірогідне збільшення частоти механічної дисинхронії міокарда ЛШ у хворих із ХКС, яким проводилася процедура реваскуляризації при повній оклюзії КА. При неповній оклюзії КА частота ДМ не відрізнялася вірогідно порівняно із хворими з незмінними КА та хворими з атеросклеротичним ураженням КА без оклюзії.

2. У хворих з повною оклюзією КА ДМ, пов'язана зі систолічною дисфункцією ЛШ, проявлялася затримкою активації задньобічної стінки лівого шлуночка (SPWMD), яка вірогідно збільшувалася, збільшенням часу передвищення в аорту (APEI) і, як наслідок, вірогідним збільшенням інтервентрикулярної механічної затримки (IVMD). Також у групі хворих з повною оклюзією КА виявлено збільшення часу до піку систолічної швидкості (Ts).

3. ДМ, пов'язана з діастолічною дисфункцією ЛШ, виявлена у групі хворих із повною оклюзією КА, яка проявлялася скороченням часу наповнення лівого шлуночка (LVFT).

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

Інформація про фінансування. Дослідження не фінансувалося спонсорами.

Список літератури

1. Savarese G., Becher P.M., Lund L.H., et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc. Res.* 2023. 118. 3272-3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013.
2. Rosano G.M.C., Seferovic P., Savarese G., et al. Impact analysis of heart failure across European countries: an ESC-HFA position paper. *ESC Hear Fail.* 2022. 9. 2767-2778. doi: 10.1002/ehf2.14076.
3. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021. 42. 3599-3726. doi: 10.1002/ehf.2333.
4. Maron D.J., Hochman J.S., Reynolds H.R., et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 1395-1407. doi: 10.1056/NEJMoa1915922.
5. Perera D., Clayton T., O'Kane P.D., et al. Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2022. 387. 1351-1360. doi: 10.1056/NEJMoa2206606.
6. Kirtane A.J. REVIVE-ing a Weak Heart — Details Matter. *N. Engl. J. Med.* 2022. 387. 1426-1427. doi: 10.1056/NEJMe2210183.

7. Fudim M., Dalgaard F., Fathallah M., et al. Mechanical dyssynchrony: How do we measure it, what it means, and what we can do about it. *J. Nucl. Cardiol.* 2021. 28. 2174-2184. doi: 10.1007/s12350-019-01758-0.

8. Monge Garcia M.I., Jian Z., Hatib F., et al. Relationship between intraventricular mechanical dyssynchrony and left ventricular systolic and diastolic performance: An in vivo experimental study. *Physiol. Rep.* 11. Epub ahead of print 17 February 2023. doi: 10.14814/phy2.15607.

9. Fudim M., Fathallah M., Shaw L.K., et al. The prognostic value of diastolic and systolic mechanical left ventricular dyssynchrony among patients with coronary artery disease and heart failure. *J. Nucl. Cardiol.* 2020. 27. 1622-1632. doi: 10.1007/s12350-019-01843-4.

10. Hämläinen H., Corvaci A., Laitinen J., et al. Myocardial ischemia and previous infarction contribute to left ventricular dyssynchrony in patients with coronary artery disease. *J. Nucl. Cardiol.* 2021. 28. 3010-3020. doi: 10.1007/s12350-020-02316-9.

11. Karuzas A., Rumbinaite E., Verikas D., et al. Accuracy of three-dimensional systolic dyssynchrony and sphericity indexes for identifying early left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Anatol. J. Cardiol.* 2019. 22. 13-20. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.02844.

12. Jalkh K., AlJaroudi W. Left ventricular mechanical dyssynchrony: A potential new marker for 3-vessel CAD. *J. Nucl. Cardiol.* Epub ahead of print 2 March 2023. doi: 10.1007/s12350-023-03232-4.

13. Fujito H., Yoda S., Hatta T., et al. Prognostic value of the normalization of left ventricular mechanical dyssynchrony after revascularization in patients with coronary artery disease. *Heart Vessels.* 2022. 37. 1395. 1410. doi: 10.1007/s00380-022-02045-8.

14. Fujito H., Yoda S., Hatta T., et al. Prognostic significance of left ventricular dyssynchrony assessed with nuclear cardiology for the prediction of major cardiac events after revascularization. *Intern. Med.* 2021. 60. 3679-3692. doi: 10.2169/internalmedicine.6995-20.

15. Liu J., Fan R., Li C.L., et al. Predictive value of left ventricular dyssynchrony for short-term outcomes in three-vessel disease patients undergoing coronary artery bypass grafting with preserved or mildly reduced left ventricular ejection fraction. *Front Cardiovasc. Med.* 9. Epub ahead of print 17 November 2022. doi: 10.3389/fcvm.2022.1036780.

16. Zhang H., Shi K., Fei M., et al. A Left Ventricular Mechanical Dyssynchrony-Based Nomogram for Predicting Major Adverse Cardiac Events Risk in Patients with Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease. *Front Cardiovasc. Med.* 9. Epub ahead of print 18 March 2022. doi: 10.3389/fcvm.2022.827231.

17. Vassiliki' Cousoumbas G., Casella G., Di Pasquale G. What is the role of coronary revascularization to recover the contractility of the dysfunctional heart? *Eur. Hear J. Suppl.* 2023. 25. B75-B78. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suad072.

18. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention.* 2020. 14. 1435-1534. doi: 10.4244/EIJY19M01_01.

19. Towashiraporn K. Current recommendations for revascularization of non-infarct-related artery in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease. *Front Cardiovasc. Med.* 9. Epub ahead of print 11 August 2022. doi: 10.3389/fcvm.2022.969060.

20. Edvardsen T., Asch F.M., Davidson B., et al. Non-invasive imaging in coronary syndromes: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography,

and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2022. 23. E6-E33. doi: 10.1093/ehjci/jeab244.

21. Hämläinen H., Laitinen T.M., Hedman M., et al. Cardiac remodelling in association with left ventricular dyssynchrony and systolic dysfunction in patients with coronary artery disease. *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. 2022. 42. 413-421. doi: 10.1111/cpf.12780.

22. Hamdy R.M., Osama H., Fereig H.M. Evaluation of Cardiac Mechanical Dyssynchrony in Heart Failure Patients Using Current Echo-Doppler Modalities. *J. Cardiovasc. Imaging*. 2022. 30. 307-319. doi: 10.4250/jcvi.2022.0061.

23. Liu X., Li W., Zhou X., et al. Clinical Outcomes of Left Bundle Branch Area Pacing in Comparison with Right Ventricular Septal Pacing in Patients with High Ventricular Pacing Ratio $\geq 40\%$. *Int. J. Gen. Med.* 2022. 15. 4175-4185. doi: 10.2147/IJGM.S360522.

24. Mirolo A., Chaumont C., Auquier N., et al. Left bundle branch area pacing in patients with baseline narrow, left, or right bundle branch block QRS patterns: insights into electrocardiographic

and echocardiographic features. *Europace*. 2023. 25. 526-535. doi: 10.1093/europace/euac223.

25. Zhang W., Huang J., Qi Y., et al. Cardiac resynchronization therapy by left bundle branch area pacing in patients with heart failure and left bundle branch block. *Hear Rhythm*. 2019. 16. 1783-1790. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.09.006.

26. Togashi I., Sato T. Conduction system pacing: Current status and prospects. *J. Cardiol.* 2023. 81. 413-419. doi: 10.1016/j.jicc.2023.01.011.

27. Tamaki Y., Iwano H., Murayama M., et al. Application of an echocardiographic scoring system of left ventricular filling pressure to diagnose acute heart failure in patients complaining dyspnea. *J. Cardiol. Epub ahead of print April 2023*. doi: 10.1016/j.jicc.2023.04.016.

Отримано/Received 22.04.2023

Рецензовано/Revised 08.05.2023

Прийнято до друку/Accepted 11.05.2023 ■

Information about authors

Oleksandr Bilchenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy 1, Institute of Postgraduate Education of the Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: bilchenko.post@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3313-2547>; Scopus Author ID: 6507008342

Mehtieva Fatma Barat kyzy, Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv Clinical Hospital on railway transport 1, Kharkiv, Ukraine

Anton Bilchenko, PhD, Researcher, Department of Prevention and Treatment of Emergency Conditions, Government Institution "L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: anton@bilchenko.com

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 study was not funded by sponsors.

O.V. Bilchenko¹, Fatma Barat kyzy Mehtieva^{1,2}, A.O. Bilchenko³

¹Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv Clinical Hospital on Railway Transport 1, Kharkiv, Ukraine

³SI "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

The relationship between mechanical dyssynchrony of the left ventricular myocardium and the degree of coronary artery occlusion in patients with coronary artery disease

Abstract. Background. The prevalence of chronic heart failure in the world is increasing; however, it is stabilizing in developed countries. One of the reasons for this stabilization is an improvement of acute coronary syndrome treatment and revascularization. Revascularization in patients with chronic coronary syndromes without signs of the left ventricular dysfunction is less effective. One of the promising methods for assessing left ventricular dysfunction is the detection of electrical and mechanical dyssynchrony of the myocardium (DM). However, mechanical dyssynchrony of the myocardium has not been sufficiently studied in patients with coronary artery (CA) disease. The purpose was to assess the relationship between mechanical myocardial dyssynchrony and the degree of coronary artery occlusion in patients with coronary artery disease who underwent revascularization. **Materials and methods.** One hundred and thirty-four patients with coronary artery disease (35 with myocardial infarction and 99 with chronic coronary syndromes) who underwent coronary angiography and revascularization of coronary arteries were included in the study. According to the results of coronary angiography, patients were divided into 3 groups: 12 had unchanged CA (group 1), 17 had atherosclerotic lesions of CA without signs of occlusion (group 2), and 105 patients were with CA occlusion. Among those with CA occlusion, 10 people had an occlusion of less than 50 %, 26 patients had occlusion from 50 to 80 %, 36 had more than 80 %, and 33 patients had complete occlusion of at least one coronary artery. In all patients, parameters of mechanical DM were determined by ultrasound method. **Results.** In the first group, 3 patients (25 %) had mechanical DM, in the second — 4 patients (23.5 %), in the group with coronary artery occlusion, 42 patients (40 %) had mechanical DM. In the group with complete CA occlusion, mechanical DM was detected in 18 (53 %) cases. Septal to posterior wall motion delay (SPWMD) did not differ significantly in the comparison groups; however, it increased signifi-

cantly to 64.8 ± 43.2 ms in patients with complete CA occlusion compared with 40.8 ± 13.1 ms in the group with unchanged CA ($p < 0.05$). SPWMD had a significant correlation with the degree of CA occlusion ($r = 0.254$, $p = 0.009$). The interventricular mechanical delay increased significantly, to 61.3 ± 40.5 ms compared with 33.4 ± 3.4 ms in patients with unchanged CA ($p < 0.05$). Left ventricular filling time was significantly shorter in the group with complete CA occlusion compared to the patients with incomplete CA occlusion and those with unchanged CA (47.3 ± 10.4 ms vs. 54.2 ± 5.7 ms, respectively; $p < 0.05$). Left ventricular ejection time was not significantly different between comparison groups, but correlated significantly with the degree of CA occlusion ($r = 0.241$, $p = 0.013$). The early ventricular time deceleration, the time from the beginning of the QRS complex to the beginning of the peak systolic velocity did not differ significantly. The time to the peak systolic velocity was significantly longer in the group with complete CA occlusion (32.6 ± 8.5 ms), and had a significant correlation with the degree of CA occlusion ($r = 0.26$, $p = 0.007$). **Conclusions.** A third of patients with chronic coronary syndrome included in the study had DM. In the group with complete CA occlusion, the frequency of DM detection increased significantly and was diagnosed in half of cases. In patients with complete CA occlusion, DM manifested itself in a significant SPWMD, an increase in the period of pre-ejection into the aorta and, as a result, a significant increase in the interventricular mechanical delay. An increase in the time to peak systolic velocity was also found in the group of patients with complete CA occlusion. DM associated with left ventricular diastolic dysfunction was detected in a group of patients with complete CA occlusion and manifested itself in a reduced left ventricular filling time. **Keywords:** coronary artery disease; revascularization; chronic heart failure; myocardial dyssynchrony; coronary artery obstruction; systolic function; diastolic function

УДК 615.212.7.03:617.57/.58-001.45-089.873

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.4.2023.1593>Кучин Ю.А.¹, Кузнецов А.Д.^{1,2}, Гибало Р.В.², Слободянюк А.Т.², Мервінський Н.С.², Драч С.О.², Горошко В.Р.^{1,2}¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна

Особливості організації знеболювання опіодними анагетиками в пацієнтів з фантомними болями після ампутації кінцівок унаслідок вогнепальних поранень

Резюме. Актуальність. З початком широкомасштабної війни на території України частота ускладнень кінцівок становила 40 %, із них 15 % — це пацієнти з пораненням верхніх кінцівок і 25 % — нижніх кінцівок, значно зросла частка пацієнтів, які втратили кінцівки внаслідок поранень. У таких пацієнтів фантомний біль зустрічається в понад 60 % випадків. Такий біль надзвичайно складно піддається лікуванню стандартними підходами. Зазвичай лікування такого болю потребує призначення опіодних анагетиків, проте немає даних щодо їх ефективності в комплексній терапії фантомного болю, який з'являється внаслідок ампутації кінцівки і є однією з найскладніших клінічних проблем сьогодення. Автори статті порівняли застосування оксикодону й трамадолу з метою визначення ефективнішого лікарського препарату. **Мета роботи:** вивчити ефективність трамадолу й оксикодону в таблетованих формах у комплексній терапії пацієнтів з фантомними болями після ампутації кінцівок унаслідок вогнепальних поранень. **Матеріали та методи.** У нашому дослідженні взяли участь 57 пацієнтів. Діагноз фантомного болю встановлювали на основі даних клінічної картини й опису пацієнта. Інтенсивність болю вивчали за допомогою візуальної аналогової шкали. Для визначення нейропатичного компонента болю використана шкала DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions). Для перевірки розподілу кількісних показників на нормальність використано критерій Шапіро — Уїлка і критерій Стьюдента. **Результати.** За даними візуальної аналогової шкали вірогідної статистичної різниці між групою 1 і 2 не виявлено ($p > 0,05$). Дані опитувальника DN4 вказують на те, що в групі 1 статистично результати кращі, ніж у групі 2 ($p < 0,05$). **Висновки.** Результати знеболювання пацієнтів з фантомними болями після ампутації кінцівок унаслідок вогнепальних поранень свідчать про те, що застосування в комплексній терапії оксикодону дає кращий результат, ніж трамадолу.

Ключові слова: лікування болю; етапи лікування; фантомний біль; вогнепальні поранення; мінно-вибухові поранення; опіодні анагетики; знеболювання

Вступ

Фантомний біль після ампутації кінцівок унаслідок вогнепальних поранень — це складний і невивчений патологічний стан, який може впливати на якість життя пацієнтів після ампутації [1, 3, 4]. Хоча самі поранення можуть бути виліковними, біль може тривати, нагадуючи про трагічні події та обмежуючи фізичні й психологічні можливості пора-

неного [2, 5, 8]. У місці ампутованої кінцівки може виникати тривале відчуття фантомного болю високої інтенсивності, що заважає повсякденним справам, ранній реабілітації та спричиняє значні страждання [6, 7, 9]. З метою поліпшення якості життя пацієнтів з фантомним болем було розроблено різноманітні методики знеболювання. Серед них засоби медикаментозної терапії, психотерапія, акупунктура,

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Кузнецов Андрій Дмитрович, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, вул. Госпітальна, 18, м. Київ, 01133, Україна; e-mail: oldmenkuza@icloud.com

For correspondence: Kuznetsov A.D., National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Bogomolets National Medical University, Hospitalna st., 18, Kyiv, 01133, Ukraine; e-mail: oldmenkuza@icloud.com

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

електростимуляція та інші методи [8, 10]. Знеболювання цих пацієнтів є важливим завданням клінічної медицини. Щоб досягти успіху в лікуванні фантомного болю, необхідно використовувати комплексний підхід, який включає не тільки фармакотерапію, але й фізіотерапію, психотерапію та інші методи [3, 9]. Останнім часом знеболювання пацієнтів із цієї проблемою стало одним з найбільш актуальних завдань в Україні через значне збільшення поранених у результаті бойових дій.

Порівняння ефективності застосування в комплексній терапії трамадолу й оксикодону в пацієнтів з фантомними болями після ампутації кінцівок унаслідок вогнепальних поранень може допомогти покращити результати їх лікування.

Мета роботи: вивчити ефективність трамадолу й оксикодону в таблетованих формах у комплексній терапії пацієнтів з фантомними болями після ампутації кінцівок унаслідок вогнепальних поранень.

Матеріали та методи

Дослідження ретроспективне. Використано дані з історій хвороби пацієнтів, які лікувались у Національному військово-медичному клінічному центрі «Головний військовий клінічний госпіталь», за період з 2022 по 2023 рік. Усі пацієнти були з ампутуваними кінцівками внаслідок отриманого поранення під час війни з росією. Відібрано 57 пацієнтів з ампутуваними кінцівками внаслідок вогнепальних поранень. Збір даних щодо

знеболювання здійснювався на етапі спеціалізованого хірургічного лікування між повторними етапними хірургічними обробками. Інтенсивність болю вивчали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ). Для визначення нейропатичного компонента болю використаний опитувальник DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions).

Для статистичного аналізу результатів дослідження був використаний статистичний пакет EZR v. 1.35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Для перевірки розподілу кількісних показників на нормальність використано критерій Шапіро — Уїлка. Закон розподілу не відрізнявся від нормального, для подання кількісних показників наводилось середнє значення і стандартне відхилення, порівняння показників у двох групах проводилось за критерієм Стьюдента. При проведенні аналізу в усіх випадках критичний рівень значимості прийнятий рівним 0,05.

Усіх пацієнтів були розподілено на 2 групи: група 1 (n = 30) для знеболювання отримувала оксикодон у дозі 20 мг 2 рази на добу, група 2 (n = 27) як основний компонент знеболювання отримувала трамадол по 100 мг 3 рази на добу. Додаткові призначення відповідали мультимодальному підходу до знеболювання: до первинної консультації всі вони отримували декскетопрофен 50 мг 3 рази на добу, прегабаліні 150 мг 2 рази на добу, гідазепам 0,2 мг 3 рази. Також у пацієнтів використовували: під час етапних оперативних втручань на верхніх кінцівках — регіо-

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів з фантомними болями після поранень (наведено середнє значення і стандартне квадратичне відхилення)

Показник	Група 1 (n = 30)	Група 2 (n = 27)	Рівень значимості відмінності, p
Вік	35,16 ± 11,60	33,9 ± 10,4	> 0,05
Маса тіла	78,0 ± 2,0	79,0 ± 1,8	> 0,05
Кількість операцій	5,5 ± 0,4	5,4 ± 0,5	> 0,05
Кількість спостережень	5,5 ± 0,4	5,4 ± 0,5	> 0,05
Тривалість лікування (дів)	21,0 ± 2,7	15,0 ± 2,1	> 0,05

Таблиця 2. Значення показників ВАШ і DN4 при первинному огляді в пацієнтів з фантомними болями після поранень у групах 1 і 2 (середнє значення і стандартне квадратичне відхилення)

Показник	Група 1 (n = 30)	Група 2 (n = 27)	Рівень значимості відмінності, p
ВАШ	7,63 ± 1,44	7,70 ± 0,21	< 0,05
DN4	5,10 ± 0,25	4,79 ± 0,09	< 0,05

Таблиця 3. Середнє значення показників ВАШ і DN4 у пацієнтів з фантомними болями після поранень у групах 1 і 2 на момент виписки (середнє значення і стандартне квадратичне відхилення)

Показник	Група 1 (n = 30)	Група 2 (n = 27)	Рівень значимості відмінності, p
ВАШ	3,00 ± 1,24	5,00 ± 0,28	< 0,05
DN4	3,34 ± 0,31	4,10 ± 0,77	> 0,05

нарні блокади розчином бупівакаїну 0,5% 20 мл; на нижніх кінцівках — пролонговану епідуральну аналгезію розчином бупівакаїну 0,25% зі швидкістю 4–8 мл/год.

Результати та обговорення

У дослідженні поданий власний клінічний досвід знеболювання пацієнтів з фантомним болем з ампутуваними кінцівками після вогнепальних чи мінно-вибухових поранень під час бойових дій.

При статистичній обробці даних, отриманих у групі 1, показник болю за ВАШ становив у середньому $7,63 \pm 1,44$, за опитувальником DN4 — $5,10 \pm 0,25$, у групі 2 показник за ВАШ — $7,70 \pm 0,21$, за шкалою DN4 — $4,79 \pm 0,09$. Закон розподілу не відрізняється від нормального (наведені середні значення і стандартне відхилення).

Дані щодо загальної характеристики двох груп пацієнтів з фантомними болями після поранень наведено в табл. 1.

При проведенні аналізу не було виявлено статистично значущої різниці в групах за віком, масою тіла, кількістю оперативних етапних втручань і кількістю спостережень ($p > 0,05$). Для порівняння різниці в групі використаний коефіцієнт Стьюдента.

Середні значення показників ВАШ і DN4 у пацієнтів з фантомними болями після поранень у групах 1 і 2 подані в табл. 2.

Показники знеболювання за ВАШ та опитувальником DN4 у середньому становили $7,63 \pm 1,44$ у групі 1 і $7,7 \pm 0,21$ у групі 2, а за опитувальником DN4 — $5,10 \pm 0,25$ у групі 1 і $4,79 \pm 0,09$ у групі 2 ($p < 0,05$).

Закон розподілу не відрізнявся від нормального (наведені середні значення і стандартне відхилення). Для порівняння різниці застосований коефіцієнт Стьюдента (табл. 2).

Дані середніх значень показників ВАШ і DN4 у пацієнтів з фантомними болями після поранень групи 1 і 2 на момент виписки подані в табл. 3.

У групі 1 середні значення показника за ВАШ при виписці становили $3,00 \pm 1,24$, у групі 2 — $5,00 \pm 0,28$ ($p < 0,05$), а за опитувальником DN4 у групі 1 — $3,34 \pm 0,31$, у групі 2 — $4,10 \pm 0,77$ ($p > 0,05$).

Висновки

Результати дослідження демонструють, що в усіх пацієнтів з фантомними болями після поранень інтенсивність болю за ВАШ відповідає критерію «сильний біль». Також з'ясовано, що в усіх пацієнтів даної категорії присутній нейропатичний компонент болю. Дані результатів знеболювання в групі пацієнтів, у якій використовували оксикодон, за ВАШ і DN4 кращі, ніж у групі з трамадолом. Хочеться звернути увагу на те, що в групі пацієнтів, у якій використовувався трамадол, ми не спостерігали зниження показника DN4, що свідчить про відсутність позитивного результату впливу на нейропатичний компонент болю.

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

Внесок авторів. Кучин Ю.Л. — ідея та розробка дизайну дослідження; Кузнецов А.Д. — збір даних і статистичний аналіз; Гибало Р.В., Слободянюк А.Т., Мервінський Н.С., Драч С.О. — участь у підготовці та редагуванні рукопису; Горошко В.Р. — консультації щодо написання й подачі рукопису, допомога у формуванні висновків і структури рукопису.

Список літератури

1. Bielka K., Kuchyn I., Horoshko V. Intensive care units during the Ukraine war: challenges and opportunities. *Intensive Care Med.* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07117-5>.
2. Horoshko V. Value of the number of injured anatomical parts of the body and surgeries for pain chronicity in patients with gunshot wounds and blast injuries. *Emergency Medicine (Ukraine).* 2023. 19(3). 141-143. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.3.2023.1572>.
3. Kuchyn Iu., Horoshko V. Features of pain in patients with gunshot wounds depending on the location of injury at the stages of treatment. *Emergency Medicine (Ukraine).* 2023. 19(2). 76-82. DOI: 10.22141/2224-0586.19.2.2023.1561.
4. Kuchyn Iu., Horoshko V. Education of an anesthesiologist in the conditions of the russian-Ukrainian war and the results of pain treatment in patients with gunshot and mine-explosive wounds during the stages of treatment in the Armed Forces of Ukraine. *European Humanities Studies: State and Society.* 2022. 4. 140-155. <https://doi.org/10.38014/ehs-ss.2022.4.10>.
5. Horoshko V., Buhayi O. Experience with human normal immunoglobulin in patients with gunshot wounds and sepsis. *Emergency Medicine (Ukraine).* 2022. 18(6). 29-32. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.6.2022.1517>.
6. Kuchyn I., Horoshko V. Chronic pain in patients with gunshot wounds. *BMC Anesthesiol.* 2023. 47. <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02005-3>.
7. Kuchyn Iu.L., Horoshko V.R. Predictors of treatment failure among patients with gunshot wounds and post-traumatic stress disorder. *BMC Anesthesiol.* 2021. 21. 263. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01482-8>.
8. Riley J., Eisenberg E., Müller-Schwefe G., Drewes A.M., Arendt-Nielsen L. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Current medical research and opinion.* 2008. 24(1). 175-192. <https://doi.org/10.1185/030079908x253708>.
9. Ueberall M.A., Mueller-Schwefe G.H. Efficacy and tolerability balance of oxycodone/naloxone and tapentadol in chronic low back pain with a neuropathic component: a blinded end point analysis of randomly selected routine data from 12-week prospective open-label observations. *Journal of pain research.* 2016. 9. 1001-1020. <https://doi.org/10.2147/JPR.S112418>.
10. Collins K.L., Russell H.G., Schumacher P.J., Robinson-Freeman K.E., O'Connor E.C., Gibney K.D. et al. A review of current theories and treatments for phantom limb pain. *The Journal of clinical investigation.* 2018. 128(6). 2168-2176. <https://doi.org/10.1172/JCI94003>.

Отримано/Received 05.04.2023

Рецензовано/Revised 16.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 24.04.2023 ■

Information about authors

Kuchyn Iu.L., corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, doctor of medical sciences, professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, e-mail: kuchyn2@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9667-1911>

Kuznetsov A.D., National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: oldmenkuza@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0003-4577-7852>

Gybalo R.V., National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine, e-mail: dr.rostyslav71@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9527-6613>

Slobodianiuk A.T., National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine, e-mail: malinatarasovna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0961-027>

Mervynskiy N.S., National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine, e-mail: leaaaaf@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-0550-2185>

Drach S.O., National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine, e-mail: skaylz@ukr.net, <https://orcid.org/0009-0009-10323042>

Horoshko V.R., doctor of philosophy, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, e-mail: dr.horoshko@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-6305-7317>

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. Kuchyn Iu.L. — idea and design of the study; Kuznetsov A.D. — data collection and statistical analysis; Gybalo R.V., Slobodianiuk A.T., Mervynskiy N.S., Drach S.O. — participated in the preparation and editing of the manuscript; Horoshko V.R. — consultations on writing and submitting a manuscript, assistance in forming conclusions and manuscript structure.

Iu.L. Kuchyn¹, A.D. Kuznetsov^{1,2}, R.V. Gybalo², A.T. Slobodianiuk², N.S. Mervynskiy², S.O. Drach², V.R. Horoshko^{1,2}

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine

Features of opioid analgesia s in patients with phantom limb pain after amputation due to gunshot wounds

Abstract. Background. Since the beginning of the large-scale war on the territory of Ukraine, the incidence of limb injuries has reached 40 %: 15 % of them are upper limb injuries, 25 % are lower limb injuries, and the proportion of patients who have lost limbs due to trauma has increased significantly. In these patients, phantom pain occurs in more than 60 % of cases. Such pain is extremely difficult to treat with standard approaches. Usually, the prescription of opioid analgesics is required, but there is no data on their effectiveness in the comprehensive therapy of phantom pain, which appears as a result of limb amputation and is one of the most difficult clinical problems today. The authors of the article compared the use of oxycodone and tramadol to determine the most effective drug. The purpose was to study the efficacy of tramadol and oxycodone in tablet form in the comprehensive therapy of patients with phantom limb pain after amputation due to gunshot wounds. **Materials and methods.** Our

study involved 57 patients. The diagnosis of phantom pain was made based on the clinical picture and patient description. The severity of pain was studied using the visual analog scale. To determine the neuropathic component of pain, Douleur Neuropathique 4 questions were used. The distribution of quantitative indicators for normality was checked with the Shapiro-Wilk test and Student's test. **Results.** According to the visual analog scale data, no significant statistical difference was found between group 1 and 2 ($p > 0.05$). The data of Douleur Neuropathique 4 questions indicate that group 1 has statistically better results than group 2 ($p < 0.05$). **Conclusions.** The results of pain relief in patients with phantom limb pain after amputation due to gunshot wounds indicate that the use of oxycodone in comprehensive therapy shows a better result than tramadol.

Keywords: pain management; treatment stages; phantom pain; gunshot wounds; mine blast injuries; opioid analgesics; pain relief

УДК 616.24-002-091.8-052-053.18:578.834Covid-19(477)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.4.2023.1594>Яковенко О.К.^{1,3}, Гріфф С.Л.², Гоффманн С.², Ханін О.Г.³, Ходош Е.М.⁵, Дзюблик Я.О.⁴¹КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської облради, м. Луцьк, Україна²Інститут тканинної діагностики/патології, клініка Helios ім. Еміля фон Беринга, м. Берлін, Німеччина³Волинський національний університет ім. Лесі Українки, м. Луцьк, Україна⁴ДУ «Національний інститут фізіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського», м. Київ, Україна⁵Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Патоморфологічні зміни в легенях при тяжкому COVID-19

Резюме. Актуальність. Вивчення патогенезу та пошук факторів, що призводять до смертності від тяжкого COVID-19 та інвалідизації внаслідок постковідного інтерстиціального захворювання легень із постійним фізіологічним та функціональним дефіцитом, є актуальною та невирішеною проблемою сьогодення. **Мета дослідження.** Вивчити гістопатологію легень у пацієнтів, які померли від тяжкого COVID-19 у гострому та постгострому періоді захворювання, та визначити значущість гістологічних змін у паренхімі легень залежно від статі, тривалості захворювання й використання чи невикористання респіраторної підтримки. **Матеріали та методи.** У дослідженні були включені результати вивчення мікропрепаратів легень пацієнтів із тяжким COVID-19, які померли у періоді з червня по грудень 2020 року ($n = 10$) та із січня по грудень 2021 року ($n = 21$). У 61,3 % автопсія була проведена у пацієнтів, які померли в гострий період захворювання (до 28-го дня), та в 38,7 % — у пацієнтів, що померли у постгострий період захворювання (29–84-й день). 58 % ($n = 18$) хворих у гострому періоді перебували на респіраторній підтримці. **Результати.** У хворих з тяжким COVID-19, які не пережили гострого періоду захворювання (середня тривалість хвороби становила 17,31 дня, середній вік померлих — 66,1 року) та постгострого періоду (середня тривалість хвороби становила 43,22 дня, середній вік померлих — 67,8 року), були виявлені: наявність гіалінових мембран — у 70,9 %, капіляростаз (КС) — у 77,4 %, пневмонії, що організуються (ПО), — у 41,9 %, легеневий фіброз (ЛФ) — у 32,2 %, геморагії — у 38,7 %, тромбоз малих вен (ТМВ) — у 25,8 %, гістоспецифічні ознаки бактеріальної та грибової коінфекції — у 16,1 та 3,2 % відповідно, дифузні альвеолярні пошкодження — у 90,3 % (з гострою фібриною ПО — у 9,6 %). **Висновки.** Імовірність виникнення КС є значно вищою у постгострому періоді захворювання, ніж у гострому ($p = 1,7454$). Не було виявлено статистично значущого зв'язку між гострим ($p = 0,359$) та постгострим ($p = 0,146$) періодами захворювання та ймовірністю виникнення ЛФ. Також не виявлено значущого зв'язку між використанням респіраторної підтримки та зафіксованим ЛФ у гострому ($p = 0,238$) та постгострому ($p = 0,302$) періодах. З'ясовано, що гістопатологічні ознаки геморагій у легенях є однаковими в обох періодах, на відміну від ТМВ, ймовірність виникнення якого в гострому періоді є значно вищою, ніж у постгострому ($p = 0,05$). Виявлено, що в гострому періоді захворювання ймовірність бактеріальної коінфекції є значно нижчою за ймовірність її відсутності ($p = 0,001$). Ймовірність летального наслідку в гострий період захворювання серед чоловіків є суттєво вищою, ніж серед жінок ($p = 0,05$), тоді як у постгострий період статистично значущої залежності від статі не простежується.

Ключові слова: тяжкий COVID-19; гістопатологія; дифузні альвеолярні пошкодження; капілярний застій; легеневий фіброз

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh состоànij»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Яковенко Олег Костянтинович, кандидат медичних наук, завідувач відділення пульмонології КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради, м. Луцьк, Україна; Волинський національний університет ім. Л. Українки, пр. Грушевського, 21, м. Луцьк, 43005, Україна; e-mail: volyn_pulmo@ukr.net

For correspondence: Yakovenko Oleg Kostyantynovich, PhD, Head of the Department of pulmonology, KP "Volyn Regional Clinical Hospital" of the Volyn Regional Council, Lutsk, Ukraine; Volyn National University named after L. Ukrainky, Hrushevskyi ave., 21, Lutsk, 43005, Ukraine; e-mail: volyn_pulmo@ukr.net

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

Вступ

Пандемія коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19), спричинена тяжким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), охопила весь світ і привернула увагу всієї медичної спільноти [1]. Інфекція SARS-CoV-2 може спричиняти широкий спектр захворювань — від безсимптомного перебігу до летального наслідку [2]. Основним органом-мішенню при тяжкому COVID-19 є легені, а їх ураження — головна причина смерті переважної більшості пацієнтів. Ранні зміни проявляються набряком, пошкодженням епітелію та капіляритом/ендотелітом, які часто поєднуються з мікротромбозом, ексудативним дифузним альвеолярним пошкодженням (ДАП) з утворенням гіалінових мембран та гіперплазією пневмоцитів типу 2, що по-різному ускладнюється суперінфекцією та може прогресувати до стадії, що організується/фіброзної стадії ДАП. Однак ці особливості не є специфічними для COVID-19 і можуть бути виявлені при інших захворюваннях, зокрема інших вірусних інфекціях [3]. Прогресуюча дихальна недостатність (ДН) розвивається у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 невдовзі після появи задишки та гіпоксемії, і такі пацієнти зазвичай відповідають критеріям гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) [4]. Описані клінічні випадки пацієнтів із COVID-19 демонструють ДН із найтяжчими формами гострої травми легень (ГТЛ) та гістопатологічно асоціюються з різними проявами, такими як ДАП, гостра фібриноїдна пневмонія, що організується (ГФПО), і тромбоз малих вен (ТМВ) [1]. ДАП лежить у важкій частині спектра ГТЛ і є гістопатологічною картиною, яка зазвичай асоціюється з клінічним ГРДС. ДАП вважається традиційним гістопатологічним корелятом ГРДС, однак в одному великому дослідженні, проведеному Thille та ін., менше ніж половина пацієнтів із клінічним ГРДС, згідно з Берлінськими критеріями, мали ДАП [1]. У пацієнтів, які померли від COVID-19, під час автопсії виявляються такі гістопатологічні зміни: ураження ендотеліальних/інтерстиціальних клітин; ураження альвеолярних клітин — пневмоцитів I типу/пневмоцитів II типу; інтерстиціальний та/або альвеолярний набряк; ознаки крововиливу, наявність запальних клітин та вірусної інфекції в зразках тканини [5, 6], а також сильна забитість капілярів, яка супроводжується гіаліновими мембранами, реактивними змінами пневмоцитів і синцитіальними клітинами, що відповідає ексудативному ДАП [7]. Легеневий фіброз (ЛФ) є визнаним наслідком ГРДС, проте з приводу його клінічної значущості точаться дискусії [8, 9], незважаючи на описані стійкі аномалії паренхіми легень як пост-COVID інтерстиціальні захворювання легень [10] у вигляді фіброзоподібних змін у тих пацієнтів, що були підключені (75 %) та не були підключені (20 %) до апаратів штучної вентиляції легень (ШВЛ) [11], та які у понад третини пацієнтів спостерігаються й за 6 місяців після перенесеного тяжкого COVID-19 [12]. Частина ж пацієнтів після інфекції SARS-CoV-2 мають ознаки хронічних запальних захворювань легень із постійним фізіологічним та функціональним дефіцитом у вигляді пневмонії, що організується (ПО), та фіброзоподібних змін [13, 14], що, у свою чергу, є приводом для подаль-

шого вивчення гістопатологічних змін у легенях, щоб віднайти нові методи лікування тяжкого COVID-19 та його наслідків.

Мета роботи: вивчити гістопатологію легень у пацієнтів, які померли від тяжкого COVID-19 в гострому та постгострому періоді захворювання, та визначити значущість гістологічних змін у паренхімі легень залежно від статі, тривалості захворювання та використання чи невикористання респіраторної підтримки (ШВЛ).

Матеріали та методи

У дослідження були включені результати автопсії пацієнтів із тяжким COVID-19, які померли у періоді з червня по грудень 2020 року (n = 10) та із січня по грудень 2021 року (n = 21) в інфекційному стаціонарі КП «Волинська обласна клінічна лікарня».

Усім пацієнтам в гострий період захворювання були встановлені: діагноз COVID-19 — за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) до SARS-CoV-2, клінічний діагноз ГРДС з тяжкою ДН — 6 та більше балів за клінічною шкалою Всесвітньої організації охорони здоров'я [15], радіологічні зміни на рентгенограми та/або КТ органів грудної клітки у вигляді двобічної полісегментарної інтерстиціальної пневмонії з ураженням понад 50 % (CORADS-6). У 61,3 % випадків (n = 19) автопсію проводили у пацієнтів, які померли у гострий період захворювання (до 28-го дня), причому 68,4 % (n = 13) цих хворих перебували на респіраторній підтримці (ШВЛ). У 38,7 % (n = 12) автопсія проводилася в померлих у постгострий період (з 29-го по 84-й день), 41,6 % (n = 5) з яких у гострому періоді також мали респіраторну підтримку (ШВЛ).

Усі розтини проводились відповідно до вимог інфекційного контролю у проміжку 12–24 годин після констатації біологічної смерті. Шматочки легеневої тканини забиралися під час розтину й фіксувалися у 4% формаліні щонайменше 24 години. Після стандартної лабораторної проводки матеріалу робили зрізи та забарвлення гематоксилін-еозином. Місцевий патолог встановлював діагноз, після чого блоки передавалися в Інститут патології (Institut für Gewebediagnostik Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin), де робилися нові зрізи завтовшки 3–5 мікрметрів із подальшим забарвленням гематоксилін-еозином та за методом Ван Гізона. Мікропрепарати аналізувалися як за допомогою традиційного мікроскопа, так і з використанням системи дигітальної мікроскопії Philips (дозвіл FDA). На цій самій системі проводилася напівкількісна оцінка змін легеневої тканини (наприклад, ступінь оклюзії капілярів), а також виготовлялися фотографії.

Статистичний аналіз здійснювався за допомогою таких інструментів: обчислення вибірових числових характеристик, як-от середнє та середньоквадратичне (стандартне) відхилення; знаходження інтервальних оцінок (довірчих інтервалів) невідомих параметрів генеральної сукупності у тих випадках, коли приймалося рішення, що дані розподілені за нормальним законом; за критерієм Колмогорова — Смірнова для прийняття рішення щодо нормальності розподілу генеральної сукупності, з якої були отримані дані; за допомогою

біноміального тесту для порівняння спостережених часток; асимптотичного Т-тесту для порівняння спостережених часток як часток успіху в двох незалежних схемах випробувань Бернуллі (зауважимо, що в цьому випадку необхідність перевірки нормальності розподілу генеральної сукупності як передумови використання критерію відпадає, оскільки частка успіхів у схемі випробувань Бернуллі має асимптотичний нормальний розподіл). За використання критеріїв перевірки статистичних гіпотез у тих випадках, коли це не обумовлено окремо, перевірка здійснювалася на рівні значущості 5 %. Для статистичного аналізу було використане вільне програмне середовище R.

Дослідження схвалено комісією з питань етики при КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської облради (витяг з протоколу № 220 від 08.07.2021 р.), проводилося згідно з Гельсінською декларацією «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальною декларацією про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Результати

У 61,3 % випадків автопсія була проведена у пацієнтів, які померли у гострий період тяжкого COVID-19: 16 чоловіків та 3 жінки, середня тривалість захворювання становила 17,31 дня (мін. — 7 днів, макс. — 26 днів). Зауважимо, що в результаті перевірки на рівні значущості 5 % за допомогою критерію Колмогорова — Смірнова було відкинуто гіпотезу про те, що розподіл показника «вік хворого» не є нормальним із середнім 66,0 та стандартним відхиленням 15,2. Таким чином, вважаємо, що показник «вік хворого» має нормальний розподіл із параметрами (66,0; 15,2), що дає побудувати довірчий інтервал надійності 95 % для середнього значення віку хворих у генеральній сукупності: $66,1 \pm 8,8$ року (де 66,1 — вибіркове середнє, $S_{cp} = t_{0,05} * S / \sqrt{n} = 8,8$ — стандартне відхилення вибіркового середнього; S — вибіркове середньоквадратичне відхилення, n — об'єм вибірки, $t_{0,05}$ — 95% квантиль двостороннього розподілу Стьюдента з $n-1$ ступенем вільності). У 38,7 % випадків автопсію провели у пацієнтів, які померли в постгострий період тяжкого COVID-19 (29–84-й день): 5 чоловіків та 7 жінок, середня тривалість захворювання становила 43,22 дня (мін. — 29 днів, макс. — 68 днів). Відповідно до зауваження, зробленого вище, був побудований також довірчий інтервал надійності 95 % для генерального середнього віку померлих у постгострий період: $67,8 \pm 5,9$ року. В обох досліджуваних групах за допомогою мікроскопії мікропрепаратів легень були виявлені такі гістопатологічні зміни: гіалінові мембрани (ГМ, рис. 1) — в 70,9 % ($n = 22$), капілярний застій I–III ст. (КЗ, рис. 2–4) — у 77,4 % ($n = 24$), пневмонія, що організується (ПО, рис. 5), — у 41,9 % ($n = 13$), малий, середній та фокальний легеневий фіброз (ЛФ, рис. 6–8) — у 32,2 % ($n = 10$), крововиливи або геморагії (ГР, рис. 9) — у 38,7 % ($n = 12$), тромбоз малих вен (ТМВ, рис. 10) — у 25,8 % ($n = 8$), гістоспецифічні ознаки бактеріальної інфекції (рис. 11) — у 16,1 % ($n = 5$), гістоспецифічні ознаки грибової інфекції *Aspergillus* (рис. 12) — у 3,2 % ($n = 1$). Дифузне альвеолярне пошкодження виявлено

(рис. 13) у 90,3 % пацієнтів ($n = 28$), гостра фібриноїдна ПО (ГФПО, рис. 14) — у 9,6 % ($n = 3$). У групі пацієнтів із тяжким COVID-19, які померли в гострий період захворювання, виявлені такі гістопатологічні зміни: ГМ ($n = 15$), КЗ ($n = 13$), ПО ($n = 10$), малий ЛФ ($n = 7$), ГР ($n = 6$), ТМВ ($n = 7$), гістоспецифічні ознаки бактеріальної коінфекції ($n = 2$). ДАП виявлено у 89,4 % ($n = 17$), з ГФПО — у 10,5 % ($n = 2$). У групі пацієнтів з тяжким COVID-19, які померли у постгострому періоді захворювання, виявлені такі гістопатологічні зміни: ГМ ($n = 7$), КЗ ($n = 11$), ПО ($n = 3$), середній та фокальний ЛФ ($n = 3$), ГР ($n = 6$), ТМВ ($n = 1$), гістоспецифічні ознаки бактеріальної коінфекції ($n = 2$) та грибової (*Aspergillus*) коінфекції ($n = 1$). ДАП виявлено в 91,7 % ($n = 11$), з ГФПО — у 8,3 % ($n = 1$).

У результаті статистичного аналізу вибіркового часток, здійсненого за допомогою біноміального тесту, а також асимптотичного Т-тесту для часток успіху в двох незалежних схемах випробувань Бернуллі були зроблені наступні висновки стосовно відмінності показників для гострого ($n = 19$) та постгострого ($n = 12$) періоду тяжкого COVID-19, який призвів до летального наслідку (зауваження щодо перевірки статистичних гіпотез: перевірка відбувалася на рівні значущості 5 %; відповідне критичне значення одностороннього Т-розподілу Стьюдента з $19 + 12 - 2 = 29$ ступенями вільності становить 1,6991; використання одностороннього Т-тесту із правосторонньою критичною ділянкою обумовлене тим, що при порівнянні вибіркового часток від більшої ми віднімаємо меншу, тобто значення критерію є априорі не від'ємним, а у цьому випадку для обчислення критичного значення одностороннього критерію за допомогою табульованого двостороннього розподілу Стьюдента використовується подвійний рівень значущості, тобто замість рівня значущості 0,05 береться рівень $2 \times 0,05 = 0,1$, а отримане критичне значення дорівнює 1,6991). Частка чоловіків, у яких спостерігався гострий перебіг COVID-19, є значуще вищою, ніж частка чоловіків, у яких спостерігався постгострий перебіг (спостережене значення асимптотичного Т-критерію становить 2,5771 за критичного значення 1,6991). Ймовірність летального наслідку серед чоловіків є значуще вищою за відповідну ймовірність серед жінок (спостережене значення асимптотичного Т-критерію становить 4,0895 за критичного значення одностороннього розподілу Стьюдента з $19 - 1 = 18$ ступенями вільності, яке дорівнює 1,7341). У постгострий період тяжкого COVID-19 значущої відмінності між частками чоловіків та жінок серед померлих не спостерігається, тобто статистично значущої залежності від статі не простежується (спостережене значення асимптотичного Т-критерію становить 0,5855 за критичного значення одностороннього розподілу Стьюдента з $12 - 1 = 11$ ступенями вільності, яке дорівнює 1,7959). Тому немає підстав вважати ризики, пов'язані з летальністю у постгострому періоді захворювання, різними для чоловіків і жінок. Не спостерігається статистично значущої відмінності в смертності між гострим та постгострим періодом тяжкого COVID-19 у пацієнтів, які перебували на респіраторній підтримці (ШВЛ) та померли внаслідок тяжко-

го COVID-19 (спостережене значення асимптоматичного Т-критерію становить 1,5044 за критичного значення 1,6991). Вибіркові частки пацієнтів, у яких спостерігається наявність ГМ у гострий та постгострий періоди, не є однаковими, але така відмінність не є статистично значущою, принаймні на рівні 5 % (спостережене значення Т-критерію 1,2105, тоді як критичне — 1,6991), що, на наш погляд, потребує подальшого вивчення, оскільки може бути викликано надто маленьким обсягом вибірки.

Обговорення

Доведено, що легені є основним органом-мішенню при тяжкому COVID-19 із виникненням в гострий період ексудативного ДАП з утворенням ГМ при ГРДС та наступним прогресуванням до стадії, що організується/фіброзної стадії ДАП [1, 3, 7, 15]. За нашими даними, наявність ГМ виявлена у 70,9 %, та в гострий період захворювання ймовірність ГМ значуще вища за ймовірність їх відсутності (спостережені частки становлять 0,79 і 0,21 відповідно; р-значення біноміального критерію дорівнює 0,019) на відміну від постгострого періоду тяжкого COVID-19, коли такої значущої відмінності не спостерігається (р-значення біноміального критерію дорівнює 0,774). Наявність ПО виявлена у 41,9 % та є характерною як для гострого, так і для постгострого періоду захворювання, однак значущої відмінності між періодами на рівні 5 % немає. Проте на рівні значущості 6 % в гострий період захворювання ймовірність ПО є значуще вищою, ніж у постгострий період (6% критичне значення одностороннього Т-критерію становить 1,6020 за спостереженого значення Т-критерію 1,6297).

За даними літератури, ЛФ є визнаним наслідком ГРДС [9], проте наявність фіброзоподібних змін у 75 % пацієнтів, які перебували на респіраторній підтримці (ШВЛ) [11], не збігається з результатами, отриманими під час нашого дослідження. Так, за нашими даними, ЛФ зустрічається як в гострому, так і в постгострому періоді тяжкого COVID-19 у 32,2 % випадків, проте не простежується статистично значущого зв'язку між періодом захворювання та ймовірністю виникнення ЛФ (р-значення біноміального критерію становить 0,359 для гострого періоду та 0,146 — для постгострого). Також не спостерігається значущої залежності між застосуванням респіраторної підтримки (ШВЛ) та виявленням ЛФ в гострому ($p = 0,238$) та постгострому періодах тяжкого COVID-19 ($p = 0,302$) у пацієнтів, які перебували на такій респіраторній підтримці.

За даними, наведеними в медичній літературі, у пацієнтів, які померли від COVID-19, під час автопсії в легенях виявляються гістологічні ознаки крововиливів [6]. За нашими спостереженнями, виявлені також гістологічні ознаки ГР у 38,7 %, але, попри виявлення в нашому дослідженні гістопатологічних ознак ГР, немає статистично значущих підстав вважати, що ймовірності виникнення геморагічного синдрому в гострому та постгострому періодах відрізняються, що свідчить

про однакові шанси виникнення ГР в обох періодах (р-значення біноміального критерію 0,167 для гострого періоду, 1,000 — для постгострого).

Також відомо, що проявом ГТЛ з ГРДС є ТМВ [1, 3]. За нашими даними, ТМВ виявлений у 25,8 %, та ймовірність виникнення ТМВ у гострий період є значуще вищою за ймовірність виникнення у постгострий період (спостережене значення асимптоматичного Т-критерію 2,0897 за критичного 1,6991). Водночас ймовірність виникнення ТМВ у постгострому періоді є значуще нижчою за ймовірність його відсутності (спостережені частки становлять 0,08 і 0,92 відповідно; р-значення біноміального критерію дорівнює 0,006), на відміну від гострого періоду, під час якого ці ймовірності відрізняються незначуще (р-значення біноміального критерію дорівнює 0,359).

Новою гістологічною знахідкою в легенях при COVID-19 є сильний КЗ [7]. За нашими гістопатологічними даними, КЗ I–III ст. був виявлений у 68,4 % із 19 пацієнтів у гострому періоді захворювання та у 91,7 % із 12 пацієнтів у постгострому. Таким чином, на рівні значущості 5 % ймовірність КЗ I–III ст. є значно вищою у постгострому періоді, ніж у гострому (спостережене значення одностороннього асимптоматичного Т-критерію становить 1,7454 за критичного 1,6991). Водночас у постгострому періоді ймовірність КЗ є значуще вищою за ймовірність його відсутності (спостережені частки становлять 0,92 і 0,08 відповідно; р-значення біноміального критерію дорівнює 0,006) на відміну від гострого перебігу, коли значущої відмінності не спостерігається (р-значення біноміального критерію дорівнює 0,167).

Діагностичні критерії досліджень, включених до метааналізів, свідчать про низькі показники коінфекцій та суперінфекцій. У літературі повідомляється про коінфекцію при зверненні у 3,5 % хворих на COVID-19, тоді як під час госпіталізації цей показник становить 14,3 %. Захворюваність на бактеріальні інфекції залишається низькою навіть у дослідженнях результатів автопсії, включно з найтяжчими випадками, за яких коінфекції та суперінфекції можуть бути частішими [16]. За нашими даними, гістоспецифічні ознаки бактеріальної коінфекції були виявлені у 16,1 % з грибовою коінфекцією *Aspergillus* у 3,2 %. Ймовірності виникнення вторинної бактеріальної коінфекції в гострий та постгострий періоди захворювання значуще не відрізняються, оскільки наявні гістоспецифічні ознаки бактеріальної інфекції не мають статистичної залежності від перебігу захворювання (спостережене значення асимптоматичного Т-критерію дорівнює 1,0089 за критичного значення 1,6991). Також виявлено, що в гострому періоді захворювання ймовірність бактеріальної коінфекції є суттєво нижчою за ймовірність її відсутності (спостережені частки становлять 0,11 і 0,89 відповідно; р-значення біноміального критерію дорівнює 0,001) на відміну від постгострого періоду, під час якого шанси виникнення та відсутності інфекції не мають значущої відмінності (р-значення біноміального критерію 0,146).

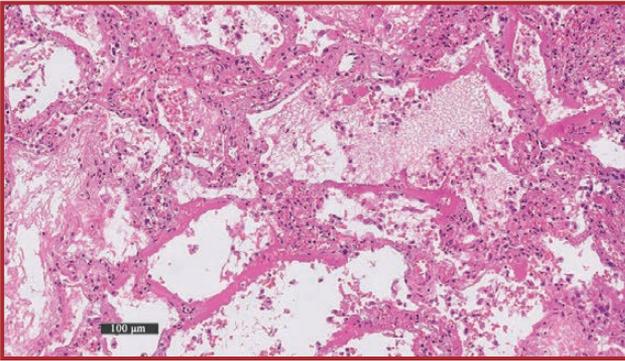


Рисунок 1. Мікропрепарат легень при тяжкому COVID-19 (гематоксилін-еозин, дигітальна мікроскопія): гіалінові мембрани

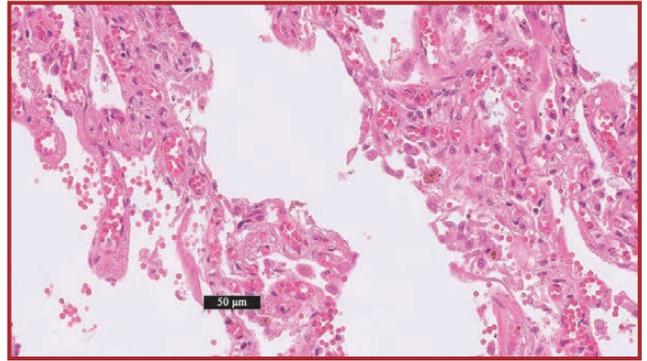


Рисунок 2. Мікропрепарат легень при тяжкому COVID-19 (гематоксилін-еозин, дигітальна мікроскопія): капілярний застій I ст.

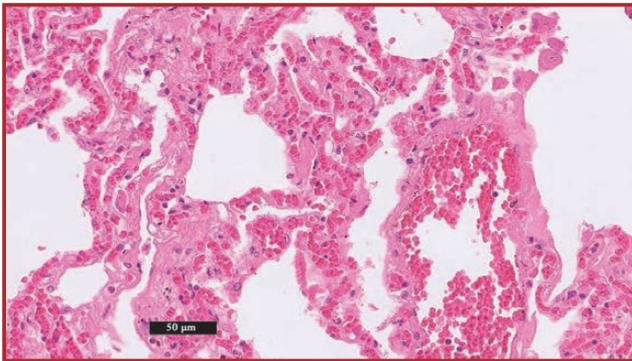


Рисунок 3. Мікропрепарат легень при тяжкому COVID-19 (гематоксилін-еозин, дигітальна мікроскопія): капілярний застій II ст.

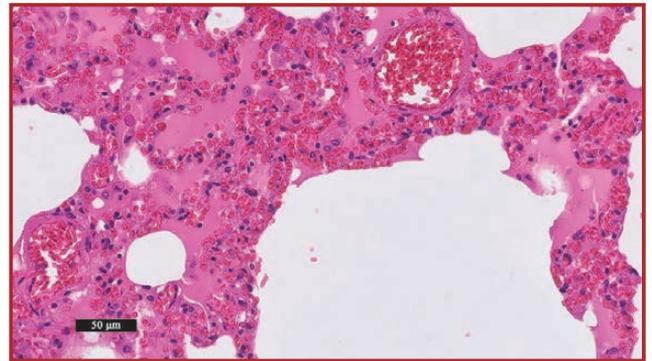


Рисунок 4. Мікропрепарат легень при тяжкому COVID-19 (гематоксилін-еозин, дигітальна мікроскопія): капілярний застій III ст.

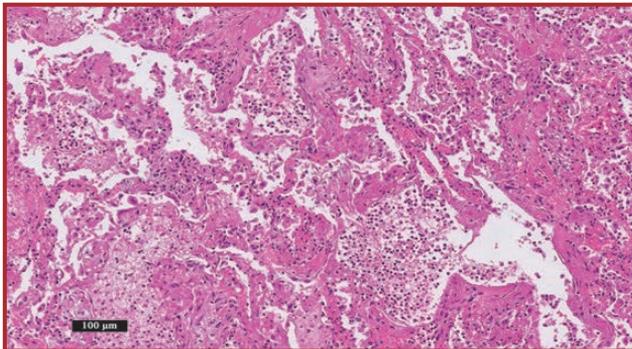


Рисунок 5. Мікропрепарат легень при тяжкому COVID-19 (гематоксилін-еозин, дигітальна мікроскопія): пневмонія, що організується

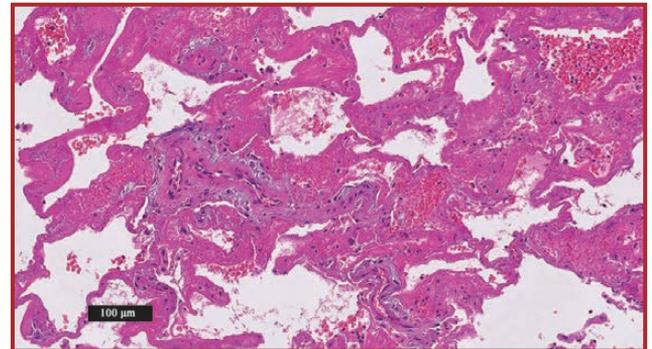


Рисунок 6. Мікропрепарат легень при тяжкому COVID-19 (гематоксилін-еозин, дигітальна мікроскопія): 66-та доба захворювання. Фокальний фіброз

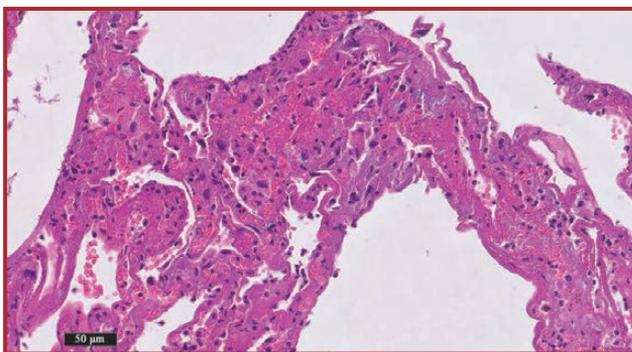


Рисунок 7. Мікропрепарат легень при тяжкому COVID-19 (гематоксилін-еозин, дигітальна мікроскопія): 12-та доба захворювання. Малий фіброз

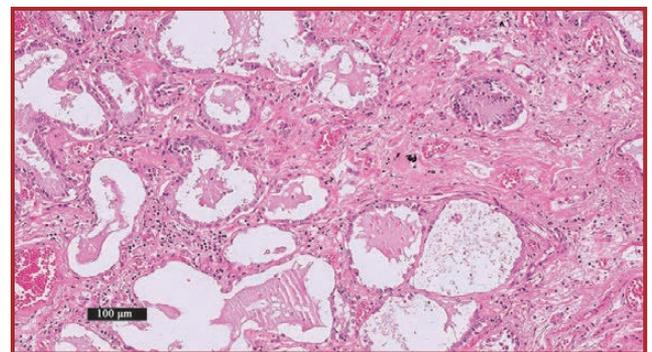


Рисунок 8. Мікропрепарат легень при тяжкому COVID-19 (гематоксилін-еозин, дигітальна мікроскопія): 26-та доба захворювання. Середній фіброз

Висновки

1. Виявлено гістоспецифічні зміни в легенях при тяжкому COVID-19 у вигляді капілярного застою I–III ст., які спостерігаються в 77,4 % випадків. Встановлено, що ймовірність виникнення капілярного застою є значно вищою у постгострому періоді захворювання, ніж у гострому ($p = 1,7454$).

2. Виявлено гістоспецифічні ознаки легеневого фіброзу в 32,2 % випадків у гострому та постгострому періодах тяжкого COVID-19, проте не виявлено статистично значущого зв'язку між гострим ($p = 0,359$) та постгострим ($p = 0,146$) періодами захворювання та ймовірністю виникнення легеневого фіброзу, а також значущого зв'язку між використанням респіраторної

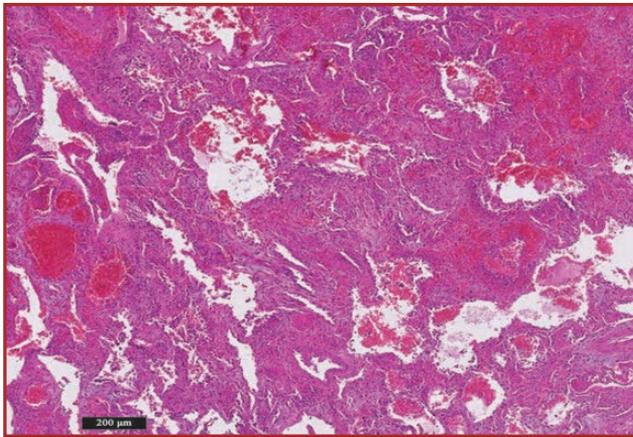


Рисунок 9. Мікропрепарат легень при тяжкому COVID-19 (гематоксилін-еозин, дигітальна мікроскопія): 24-та доба захворювання. Геморагії

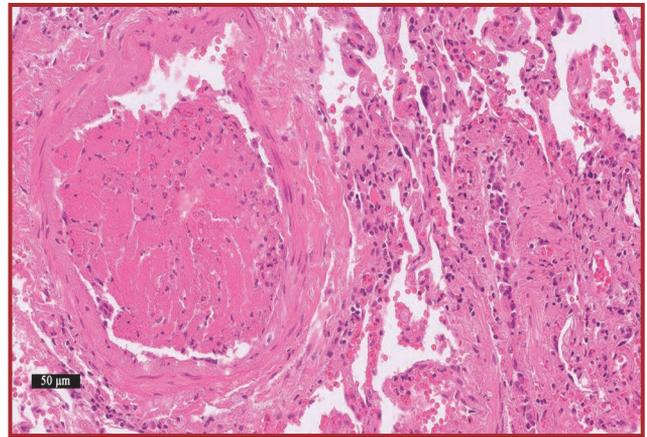


Рисунок 10. Мікропрепарат легень при тяжкому COVID-19 (гематоксилін-еозин, дигітальна мікроскопія): тромбоз малих вен

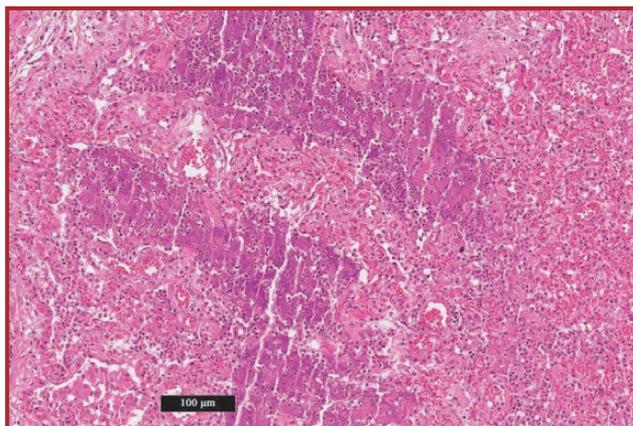


Рисунок 11. Мікропрепарат легень при тяжкому COVID-19 (гематоксилін-еозин, дигітальна мікроскопія): бактеріальна коінфекція

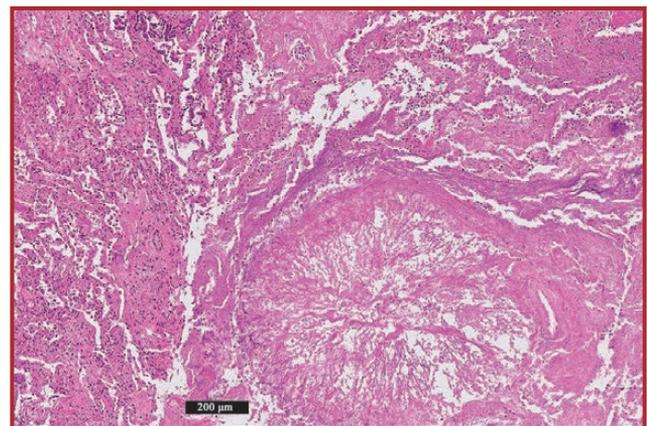


Рисунок 12. Мікропрепарат легень при тяжкому COVID-19 (гематоксилін-еозин, дигітальна мікроскопія): бактеріальна та грибкова (*Aspergillus*) коінфекція

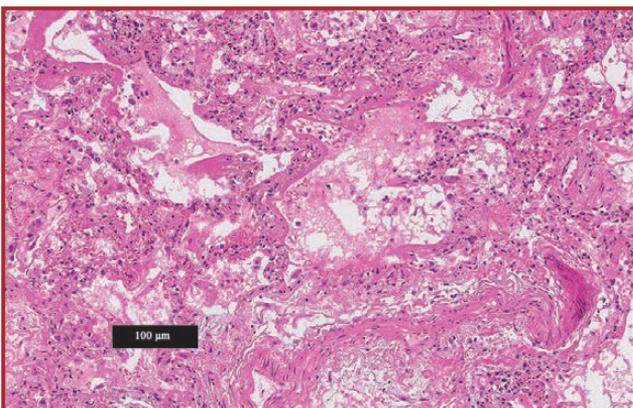


Рисунок 13. Мікропрепарат легень при тяжкому COVID-19 (гематоксилін-еозин, дигітальна мікроскопія): ДАП

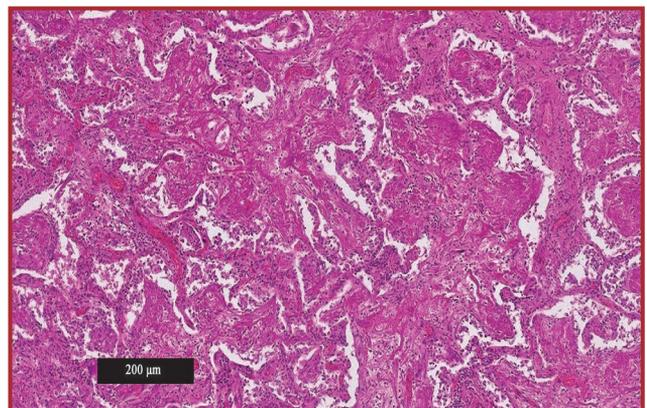


Рисунок 14. Мікропрепарат легень при тяжкому COVID-19 (гематоксилін-еозин, дигітальна мікроскопія): ГФПО

підтримки (ШВЛ) та виявленим легенеvim фіброзом у гострому ($p = 0,238$) і постгострому ($p = 0,302$) періодах тяжкого COVID-19.

3. Встановлено, що гістопатологічні ознаки геморагій у легенях однакові в обидва періоди, на відміну від ТМВ, коли ймовірність виникнення у гострому періоді значно вища за ймовірність виникнення у постгострому періоді ($p = 0,05$).

4. Виявлено гістоспецифічні ознаки бактеріальної коінфекції у 16,1 % і грибової коінфекції *Aspergillus* — у 3,2 % та встановлено, що в гострому періоді захворювання ймовірність бактеріальної коінфекції є значуще нижчою за ймовірність її відсутності ($p = 0,001$).

5. Встановлено, що у пацієнтів, які померли в гострому та в постгострому періоді тяжкого COVID-19, наявність гіалінових мембран спостерігається у 70,9 %, а гістопатологічні ознаки дифузного альвеолярного пошкодження — у 90,3 % з наявністю гострої фібриноїдної пневмонії, що організується, у 9,6 % випадків.

6. Також виявлено, що ймовірність летального наслідку в гострий період захворювання серед чоловіків є значуще вищою за відповідну ймовірність серед жінок ($p = 0,05$), проте у постгострий період, принаймні на рівні 5 %, статистично значущої залежності від статті не простежується.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування, виконано за власні кошти. Роботу проведено відповідно до плану наукових досліджень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського» (м. Київ, Україна) у рамках науково-дослідного проекту «Особливості ураження легень при COVID-19» на базі КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради (м. Луцьк, Україна), Інституту тканинної діагностики/патології, клініка Helios ім. Еміля фон Беринга (м. Берлін, Німеччина), ДУ «Національний інститут фізіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського» (м. Київ, Україна).

Список літератури

1. Hariri L.P., North C.M., et al. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as Compared with Severe Acute Respiratory Syndrome and H1N1 Influenza: A Systematic Review. *Chest*. 2021 Jan. 159(1). 73-84. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.259.
2. Gattinoni L. et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? *Intensive Care Medicine*. 2020. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.

3. Bösmüller H., Matter M. et al. The pulmonary pathology of COVID-19. *Virchows Arch*. 2021 Jan. 478(1). 137-150. doi: 10.1007/s00428-021-03053-1.

4. David A., Berlin M.D. et al. Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med*. 2020. 383. 2451-2460. December 17, 2020. doi: 10.1056/NEJMc2009575.

5. George P.M. et al. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir. Med*. 2020. 8. 807-815. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3.

6. Pannone G., Caponio V.C.A. et al. Lung histopathological findings in COVID-19 disease — a systematic review. *Infect. Agent Cancer*. 2021 May 17. 16(1). 34. doi: 10.1186/s13027-021-00369-0.

7. Menter T. et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020 Aug. 77(2). 198-209. doi: 10.1111/his.14134.

8. McDonald L.T. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2021. 320. 257-265. doi: 10.1152/ajplung.00238.2020.

9. Wilcox M.E., Patsios D., Murphy G. et al. Radiologic outcomes at 5 years after severe ARDS. *Chest*. 2013. 143. 920-926. doi: 10.1378/chest.12-0685.

10. Myall K.J. et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2021 May. 18(5). 799-806. doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC.

11. McGroder C.F., Zhang D., Choudhury M.A., et al. Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness and blood leucocyte telomere length. *Thorax*. 2021. 76. 1242-1245. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-217031.

12. Xiaoyu Han, Yanqing Fan et al. Six-month follow-up chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology*. 2021 Apr. 299(1). E177-E186. doi: 10.1148/radiol.2021203153.

13. Vadasz I. et al. Severe organising pneumonia following COVID-19. *Thorax*. 2021 Feb. 76(2). 201-204. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216088.

14. Myall K.J. et al. How COVID-19 interacts with interstitial lung disease. *Breathe (Sheff)*. 2022 Mar. 18(1). 210158. doi: 10.1183/20734735.0158-2021.

15. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect. Dis*. 2020. 20. e192-97, Published Online June 12, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30483-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30483-7).

16. Grinbaum R.S., Kiffe C.R.V. Bacterial infections in COVID-19 patients: a review. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 67(12). Dec 202. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210812>.

Отримано/Received 07.04.2023

Рецензовано/Revised 18.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 26.04.2023 ■

Information about authors

O.K. Yakovenko, PhD, Head of the Department of pulmonology, KP "Volyn Regional Clinical Hospital" of the Volyn Regional Council, Lutsk, Ukraine; Volyn National University named after L. Ukrainky, Lutsk, Ukraine; e-mail: volyn_pulmo@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9865-4314>

S.L. Griff, MD, PhD, professor at the Institut für Gewebediagnostik HELIOS Klinikum Emil von Behring, Berlin, Germany; e-mail: sergej.griff@helios-gesundheit.de; <https://orcid.org/0000-0002-6552-1312>

S. Hoffmann, Institut für Gewebediagnostik HELIOS Klinikum Emil von Behring, Berlin, Germany; e-mail: stephanie.hoffmann@helios-gesundheit.de; <https://orcid.org/0000-0001-8936-0712>

O.G. Khanyn, MD, Volyn National University, Lutsk, Ukraine; e-mail: aleks.hanin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3472-9871>

E.M. Khodosh, MD, PhD, associate professor; associate Professor of the department of Infectious diseases, children's infectious diseases, phthisia and Pulmonology of the Educational and Scientific Institute of Post-Diploma Education of the Kharkiv National Medical University, Head of the 1st Pulmonology Department of the KNP "City Clinical Hospital No. 13" KhMR, Kharkiv, Ukraine; e-mail: gen.khodosh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0572-4932>

I.O. Dzyublyk, MD, PhD, professor, State University of the National Institute of Phthisia and Pulmonology named after F.G. Yanovsky, Kyiv, Ukraine; e-mail: dziublyk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6497-5267>

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 study has no external sources of funding, it was carried out at our own expense. The work is conducted in accordance with the scientific research plan of the State Institution "F.G. Yanovskyi National Institute of Phthysiology and Pulmonology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" as part of the scientific project "Features of lung damage in COVID-19" on the basis of MI "Volyn Regional Clinical Hospital" of the Volyn Regional Council (Lutsk, Ukraine), Institut für Gewebediagnostik, Helios Klinikum Emil von Behring (Berlin, Germany), State Institution "F.G. Yanovskyi National Institute of Phthysiology and Pulmonology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kyiv, Ukraine).

O.K. Yakovenko^{1,3}, S.L. Griff², S. Hoffmann², O.H. Khanin³, E.M. Khodosh⁵, Ya.O. Dziublyk⁴

¹MI "Volyn Regional Clinical Hospital" of the Volyn Regional Council, Lutsk, Ukraine

²Institut für Gewebediagnostik, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin, Germany

³Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine

⁴State Institution "F.G. Yanovskyi National Institute of Phthysiology and Pulmonology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

⁵Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Pathomorphological changes in the lungs in severe COVID-19

Abstract. Background. The study of pathogenesis and the search for factors that lead to mortality from severe COVID-19 and disability due to post-COVID interstitial lung disease with permanent physiological and functional deficits is an urgent and unsolved problem today. The purpose was to investigate lung histopathology in patients who died of severe COVID-19 in the acute and post-acute period of the disease, and to determine the significance of histological changes in the lung parenchyma depending on gender, duration of the disease, and the use or non-use of respiratory support. **Materials and methods.** The study included the results of lung sample analysis in patients with severe COVID-19 who died from June to December 2020 (n = 10) and from January to December 2021 (n = 21). An autopsy was performed in 61.3 % of patients who died in the acute period of the disease (up to the 28th day), and in 38.7 % of those who died in the post-acute period (day 29–84). Respiratory support was used in 58 % (n = 18) of cases in the acute period. **Results.** Patients with severe COVID-19 who did not survive the acute period of the disease (its average duration was 17.31 days, the average age of the deceased was 66.1 years) and the post-acute period (the average duration of the disease was 43.22 days, the average age of the deceased was 67.8 years) had the following: the presence of hyaline membranes in 70.9 %, capillary stasis in 77.4 %, organizing

pneumonia in 41.9 %, pulmonary fibrosis in 32.2 %, hemorrhages in 38.7 %, small vein thrombosis in 25.8 %, histospecific signs of bacterial and fungal co-infection in 16.1 and 3.2 %, respectively, diffuse alveolar damage in 90.3 % of cases (with acute fibrinous and organizing pneumonia in 9.6 %). **Conclusions.** The risk of capillary stasis is significantly higher in the post-acute than in the acute period of the disease (p = 1.7454). No statistically significant correlation was found between the acute (p = 0.359) and post-acute (p = 0.146) periods and the risk of pulmonary fibrosis. Also, no significant relationship was detected between the use of respiratory support and recorded pulmonary fibrosis in the acute (p = 0.238) and post-acute (p = 0.302) periods. It was found that the histopathological signs of hemorrhages in the lungs are the same in both periods compared to the small vein thrombosis whose risk in the acute period is significantly higher than in the post-acute one (p = 0.05). The risk of bacterial co-infection in the acute period of the disease is significantly lower than the probability of its absence (p = 0.001). The risk of a fatal outcome in the acute period of the disease among men is significantly higher than among women (p = 0.05), while in the post-acute period, there is no statistically significant dependence on gender.

Keywords: severe COVID-19; histopathology; diffuse alveolar damage; capillary stasis; pulmonary fibrosis

UDC 616.127-004

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.4.2023.1595>

A.O. Bilchenko, M.P. Kopytsya, O.V. Petyunina, I.R. Vishnevskaya, Iu.V. Rodionova
SI "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
Kharkiv, Ukraine

Predictive role of MMP-9 and MPO in patients with reduced glomerular filtration rate after acute coronary syndrome

Abstract. Background. Coronary artery disease (CAD) persistently remains the leading cause of mortality globally. Given the severity and impact of this condition, researchers have been meticulously studying the pathogenesis of atherosclerosis, a principal cause behind CAD. The pathogenesis stages are complex and multifaceted, including factors such as lipid accumulation, inflammation, and plaque formation. A particular area of active exploration pertains to the influence and role of different biomarkers, including matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and myeloperoxidase (MPO), on these processes. These biomarkers have been associated with the progression and destabilization of atherosclerotic plaques, which are central to CAD. However, the use of these biomarkers in the context of comorbidities, such as chronic kidney disease, remains an open area of research, especially in patients after myocardial infarction.

Materials and methods. In our study, 96 patients who had acute coronary syndrome and subsequently undergone percutaneous coronary intervention were enrolled. They were stratified into groups (A and B) based on respective glomerular filtration rates. The primary endpoint of the study was all-cause mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events. **Results.** Our analysis revealed that serum levels of MPO in group B were insignificantly higher than those in group A. Conversely, the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve for MMP-9 in group A exhibited a significant difference, standing at 0.8 (95% confidence interval 0.609–0.991; $p = 0.039$). However, the ROC curve for MPO did not yield a significant result in any group. A combined ROC curve was also generated, with the area under this curve showing a significantly higher value of 0.890 (95% confidence interval 0.805–0.975; $p < 0.001$). **Conclusions.** We found that plasma levels of the above-mentioned biomarkers do not seem to influence a decrease in glomerular filtration rate. Nonetheless, MMP-9 levels offered significant prognostic information regarding predicted outcomes.

Keywords: matrix metalloproteinase 9; myeloperoxidase; acute coronary syndrome; glomerular filtration rate; outcome

Introduction

Coronary artery disease (CAD) is a multifactorial disease with a high mortality rate worldwide [1]. The main cause of CAD is atherosclerosis, which is accompanied by the formation of plaques in the endothelium of the arteries [2].

In cardiovascular diseases, changes in extracellular matrix breakdown and regeneration occur due to arterial wall instability secondary to the damage seen in this type of disease [3].

Abnormalities of matrix metalloproteinase (MMP) production and activity have been shown to be involved in several vascular diseases in many previous studies [4–10]. In the past few decades, growing evidence from basic and clinical studies have demonstrated the important role of MMPs in the progression of left ventricular dysfunction, remodeling and mortality following acute myocardial infarction (MI) [11].

MMP-9 is also one of the trigger factors for renal fibrosis and influences its progression through activa-

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojnij»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Антон Більченко, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», пр. Л. Малої, 2а, м. Харків, 61039, Україна; e-mail: anton@bilchenko.com; тел. +38 (050) 688-43-89

For correspondence: Anton Bilchenko, SI "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 2a, L. Malaya Ave, 61039, Ukraine; e-mail: anton@bilchenko.com; tel. +38 (050) 688-43-89

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

tion of an epithelial-mesenchymal transition, endothelial-mesenchymal transition as well as activation of resident fibroblasts and pericyte-myofibroblast transdifferentiation [12]. Oxidative stress also has an undeniable influence on the rate of fibrosis progression, which in turn influences the activation of factors MMP-2 and 9 [13].

Myeloperoxidase (MPO) is the most abundant component of primary neutrophil azurophilic granules and is rapidly released upon activation by various agonists [14]. First identified in human atherosclerotic plaques almost a decade ago, MPO has become an important factor in the development and progression of atherosclerotic disease. In clinical studies conducted in patients with acute coronary syndromes, elevated MPO levels were associated with an adverse prognosis and the occurrence of major cardiovascular events.

Although these markers have been extensively studied in patients after myocardial infarction and risk factors including decreased glomerular filtration rate (GFR) have been assessed for prognosis, the impact of MMP-9 and MPO on this cohort has not been studied in detail.

Aim. The aim of our work was to identify potential predictors of adverse outcomes in patients with reduced glomerular filtration rate after myocardial infarction.

Materials and methods

Patient recruitment

We prospectively analysed patients who were admitted to our department after percutaneous coronary intervention (PCI) between January 2019 and May 2020.

After excluding people with other factors that could affect the accuracy of biomarker measurements (fever, inflammatory disease, malignancy, liver dysfunction), 96 patients after PCI were enrolled. GFR was calculated using CKD-EPI formula. Blood tests, including routine biochemical analysis and measurement of serum levels of MMP-9 and MPO, were performed in 32 subjects with GFR lower than 60 mL/min/1.73 m² (group A) and in 64 patients with GFR above 60 mL/min/1.73 m² (group B). Informed consent was obtained from all 96 included subjects based on a protocol approved by the ethics committee.

Biochemical analysis

Venous blood samples (10 ml) were taken from all patients immediately after transfer from the catheterisation laboratory. Serum was separated 1 hour after clotting. The samples were then centrifuged for approximately 10 minutes and placed in Eppendorf tubes. The tubes were labelled with number, name and date. MMP-9 and MPO levels were evaluated using a solid phase enzyme immunoassay kit according to the manufacturer's instructions. If blood samples were not processed immediately, the serum was stored at -20 °C until analysis.

Echocardiography

Echocardiography was performed in all included patients (Canon Aplio 500; Canon Medical Systems Corporation, Otawara, Japan). Certified specialists performed the study according to standard operating procedures in a specially

prepared room. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was recorded. Left ventricular mass (LVM) and left ventricular mass index (LVMI) were calculated according to formulas proposed by Devereux [15].

Follow-up and outcomes

All subjects had 2 follow-up visits during the year. In addition to visits at 6 months and one year, there were telephone interviews and analysis of repeated hospital admissions. The primary endpoint of the study was all-cause mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE).

Statistical analysis

Statistical analyses were carried out using SPSS version 26.0. The Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of the distribution. The mean was compared using the t-test for a normal distribution and the Mann-Whitney U test for a non-normal distribution. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to assess the ability of biomarkers to predict a negative outcome. The Youden index was calculated for each point of the ROC curves, and the point with the maximum Youden index was considered the cut-off point. Bilateral P values < 0.05 were considered to indicate statistical significance.

Results

Patients' characteristics are shown in Table 1. A correlation analysis of the indices with markers was performed. A significant correlation was found between MMP-9 and low-density lipoproteins (LDL) (0.272, p = 0.018). There was a significant negative correlation between MPO and triglyceride levels (-0.282, p = 0.007) and very low-density lipoprotein (VLDL) levels (-0.266, p = 0.014). Also, MPO and MMP-9 showed a significant correlation with each other (0.483, p < 0.001).

Serum levels of MMP-9 in group A and group B were almost identical (186.46 ± 65.66 vs 193.68 ± 57.08 ng/mL; p = 0.265). Serum levels of MPO in group B were insignificantly higher than in group A (Mdn = 110.83, Q1-Q3 (45.19–156.33) vs Mdn = 91.17, Q1-Q3 (53.10–209.89), p = 0.423) (Table 2).

The combined endpoint numbered 12 patients. The all-cause mortality rate was 33.3 % and the MACCE rate was 66.7 %.

Prognostic value of MMP-9 and MPO in predicting 1-year adverse events

The area under the ROC curve of MMP-9 in group A was significant, 0.8 (95% confidence interval 0.609–0.991; p = 0.039). The area under the ROC curve of MMP-9 in group B showed a poor non-significant result. The ROC curve of MPO did not show a significant result in any of the groups. The combined effect of both biomarkers also did not show any significant result.

A combined ROC curve was calculated (Fig. 1), the model of which included the following parameters: MMP-9, ejection fraction, presence of PCI, LM occlusion, sex, age, hypertension, thrombolysis in myocardial infarction blood

flow, BMI, LVMI, GFR. The area under the ROC curve was significant, 0.890 (95% confidence interval 0.805–0.975; $p < 0.001$).

Discussion

Despite the encouraging results of MMP-9 prognosis obtained by ROC analysis, there was still no significant difference in levels between the comparison groups, divided by glomerular filtration rate. Several factors could have contributed to this. Despite the absence of any relationship between glucose levels, the presence of type 2 diabetes mellitus in patients with elevated MMP-9 and MPO levels, one can observe some publications that highlight this problem. There

is also evidence of an association between an increase in the level of MMP-9 [16] in patients with heart failure with a reduced ejection fraction. Despite this, we did not have a sufficient number of patients to assess the effect of reduced ejection fraction on prognosis. There is also evidence on the effect of hypertension and hypertensive emergencies on MMP-9 levels. The authors emphasise a significant decrease in glomerular filtration rate in patients with hypertensive emergencies, but it was not an independent predictor [17]. In earlier publications with larger samples, MMP-9/TIMP-1 ratio was an independent predictor of decreased glomerular filtration rate (Modification of Diet in Renal Disease study) and albuminuria [18]. The analysis of the combined

Table 1. Patients' characteristics

Parameters	All (n = 96)	Group A	Group B	P
Age, years	62 (55.25–68.75)	66.5 (61–70.75)	60 (52.5–66)	0.05
Males	71	52	19	
BMI, kg/m ²	27.96 ± 4.08	26.98 ± 4.26	28.35 ± 3.94	0.814
Recurrent MI, n (%)	1 (8.4)	5 (15.6)	3 (4.9)	
Stroke, n (%)	8 (8.3)			
Smoking, n (%)	38 (39.58)	9 (28.12)	29 (45.31)	
<i>Acute coronary syndrome characteristics, n (%)</i>				
Multivessel disease	71 (73.95)	24 (75)	47 (73.4)	
LM occlusion	17 (17.7)	6 (18.75)	11 (17.18)	
<i>Biological data</i>				
Fasting glucose, mmol/L	6.05 (5.295–8.025)	5.98 (5.14–8.32)	6.14 (5.37–7.9875)	0.642
HbA1c, %	5.92 ± 0.62	5.77 ± 0.76	5.99 ± 0.57	0.331
Creatinine, mmol/L	98.0 (82.8–118)	118 (99.8–137)	92.2 (79.0–112)	< 0.001
GFR, mL/min/1.73 m ²	71.8 (56.9–92.6)	49.3 (43.4–53.7)	86.7 (71.4–102)	< 0.001
Total cholesterol, mmol/L	4.495 (3.795–5.445)	4.7 (4.2925–5.405)	4.38 (3.585–5.4825)	0.667
HDL, mmol/L	1.02 ± 0.26	0.99 ± 0.19	1.04 ± 0.28	0.572
LDL, mmol/L	2.71 ± 1.14	2.55 ± 0.89	2.76 ± 1.19	0.314
VLDL, mmol/L	0.830 (0.655–1.02)	0.800 (0.660–0.955)	0.815 (0.640–1.022)	0.876
Triglycerides, mmol/L	1.675 (1.2975–2.1925)	1.62 (1.3075–2.2)	1.685 (1.295–2.1925)	0.965
<i>Clinical data</i>				
LVEF, %	46.5 (44–49)	46 (44–48)	47 (44–49.5)	0.530
LVM, g	47.0 (44.0–51.0)	46.0 (43.5–48.0)	47.0 (44.0–51.0)	0.154
LVMI, g/m ²	115.35 (93.3–126.35)	118.15 (96.1–131.25)	114.65 (92.175–125.625)	0.321
Events, n (%)	12 (12.5)			

Notes: BMI — body mass index; LM — left main coronary artery; HDL — high-density lipoproteins.

Table 2. Average marker scores between groups, ng/mL

Markers	Group A	Group B	P
MPO	110.83 (45.19–156.33)	91.17 (53.10–209.89)	0.423
MMP-9	186.46 ± 65.66	193.68 ± 57.08	0.265

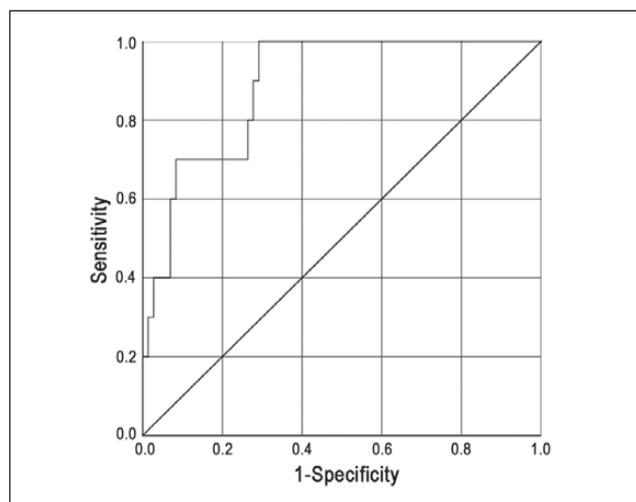


Figure 1. Combined ROC curve for prognostic model after 1 year: area 0.890, std error 0.043, asymptotic sig. < 0.001, asymptotic 95% confidence interval 0.805–0.975

ROC curve is also modestly optimistic, but further investigations will undoubtedly require a larger sample, which is also complicated by the large spectrum of comorbidity in these patients. It is also necessary to consider the method for assessing the glomerular filtration rate, since the GFR scale was used without the assessment of novel markers such as cystatin C. Despite the sufficient accuracy of the chosen method, this, however, may affect the accuracy of the result and should be taken into account in further studies. With a further decrease in the glomerular filtration rate in this sample, an increase in the predictive accuracy of MMP-9 was also noted, which gives rise to a detailed study of this issue in a larger sample of patients. The main interest of MPO in this cohort is from several angles. The effect of MPO on the progression of atherosclerosis has been shown. There is also evidence that MPO acts as an autocrine modulator of neutrophil function, recruiting previously unstimulated neutrophils. In addition, MPO attaches to leukocytes by binding to CD11B/CD18, which in turn contributes to the inflammatory effect of MPO by accumulating leukocytes at the site of inflammation [19]. MPO also showed no significant difference in levels between the comparison groups. Experiments with mice have shown an increase in MPO activity together with impaired macrophages in the arterial wall of a model of atherosclerosis in CKD, which may exacerbate the atherosclerosis process [20]. In a study involved a group of patients on hemodialysis, higher concentrations of MPO-dependent oxidised LDL were confirmed as a potential marker of MPO activity in plasma [21]. This may also be indirectly indicated by the weak correlation found with triglyceride levels and VLDL.

Study limitations

Firstly, as the department does not specialise in patients with renal pathology and the institution does not have a catheterisation laboratory, we were unable to completely cover the full spectrum of these patients, including those with renal failure.

Secondly, the sample of patients with this comorbidity was small, which also affected the result.

Conclusions

Our study showed that plasma MPO and MMP-9 levels were not involved in the reduction of glomerular filtration rate. However, MMP-9 levels showed prognostic information in relation to predicted outcomes after 1 year.

References

1. Timmis A., Kazakiewicz D., Townsend N. et al. Global epidemiology of acute coronary syndromes. *Nat. Rev. Cardiol.* 2023 May 25. doi: 10.1038/s41569-023-00884-0.
2. Fan J., Watanabe T. Atherosclerosis: Known and unknown. *Pathol. Int.* 2022. 72. 151-160.
3. Del Monte-Nieto G., Fischer J.W., Gorski D.J. et al. Basic Biology of Extracellular Matrix in the Cardiovascular System, Part 1/4: JACC Focus Seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. 75. 2169-2188.
4. Chen C.Y., Chang F.C., Lee I.H. et al. Involvement of matrix metalloproteinase 9 in vertebral arterial dissection with posterior circulation ischemic stroke. *J. Am. Heart Assoc.* 2020 Oct 20. 9(19). e016743. doi: 10.1161/JAHA.120.016743.
5. Lahdentausta L., Leskelä J., Winkelmann A. et al. Serum MMP-9 Diagnostics, Prognostics, and Activation in Acute Coronary Syndrome and Its Recurrence. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2018. 11. 210-220.
6. Chen X., Meng Y., Shao M. et al. Prognostic value of pre-infarction angina combined with mean platelet volume to lymphocyte count ratio for no-reflow and short-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Medical Science Monitor.* 2020 Jan 7. 26. e919300. doi: 10.12659/MSM.919300.
7. Chen Z., Yan Y., Wu J. et al. Expression level and diagnostic value of exosomal NEAT1/miR-204/MMP-9 in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *IUBMB Life.* 2020. 72. 2499-2507.
8. Owolabi U.S., Amraotkar A.R., Coulter A.R. et al. Change in matrix metalloproteinase 2, 3, and 9 levels at the time of and after acute atherothrombotic myocardial infarction. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020. 49. 235-244.
9. Somuncu M.U., Pusuroglu H., Karakurt H. et al. The prognostic value of elevated matrix metalloproteinase-9 in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a two-year prospective study. *Revista Portuguesa de Cardiologia.* 2020. 39. 267-276.
10. Jordakieva G., Budge-Wolfram R.M., Budinsky A.C. et al. Plasma MMP-9 and TIMP-1 levels on ICU admission are associated with 30-day survival. *Wien Klin. Wochenschr.* 2021. 133. 86-95.
11. Phatharajaree W., Phrommintikul A., Chattipakorn N. Matrix metalloproteinases and myocardial infarction. *Canadian Journal of Cardiology.* 2007. 23. 727-733.
12. Zhao H. Matrix metalloproteinases contribute to kidney fibrosis in chronic kidney diseases. *World J. Nephrol.* 2013. 2. 84.
13. Cheng Z., Limbu M.H., Wang Z. et al. MMP-2 and 9 in chronic kidney disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017 Apr 8. 18(4). 776. doi: 10.3390/ijms18040776.
14. Rudolph T.K., Wipper S., Reiter B. et al. Myeloperoxidase deficiency preserves vasomotor function in humans. *Eur. Heart J.* 2012. 33. 1625-1634.
15. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977. 55. 613-618.
16. Krebber M.M., van Dijk C.G.M., Vernooij R.W.M. et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in

extracellular matrix remodeling during left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21. 1-22.

17. Valente F.M., De Andrade D.O., Cosenso-Martin L.N. et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 are elevated in individuals with hypertensive crisis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2020. 20(1). 132. doi: 10.1186/s12872-020-01412-5.

18. Xu T.Y., Zhang Y., Li Y. et al. The association of serum inflammatory biomarkers with chronic kidney disease in hypertensive patients. *Ren. Failure.* 2014. 36. 666-672.

19. Odobasic D., Kitching A.R., Holdsworth S.R. Neutrophil-mediated regulation of innate and adaptive immunity: the role of

myeloperoxidase. *J. Immunol. Res.* 2016. 2016. 2349817. doi: 10.1155/2016/2349817.

20. Li T., Li X., Feng Y. et al. The Role of Matrix Metalloproteinase-9 in Atherosclerotic Plaque Instability. *Mediators of Inflammation.* 2020. 2020. 3872367. doi: 10.1155/2020/3872367.

21. Delporte C., Van Antwerpen P., Vanhamme L. et al. Low-density lipoprotein modified by myeloperoxidase in inflammatory pathways and clinical studies. *Mediators Inflamm.* 2013. 2013. 971579. doi: 10.1155/2013/971579.

Received 20.04.2023

Revised 10.05.2023

Accepted 12.05.2023 ■

Information about authors

Anton O. Bilchenko, PhD, Researcher, Department of Prevention and Treatment of Emergency Conditions, SI "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: anton@bilchenko.com; <https://orcid.org/0000-0003-3559-3128>

Mykola P. Kopytsya, Head of the Department of Prevention and Treatment of Emergency Conditions, Doctor of Medical Science, Full Professor, SI "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: n_kopitsa@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-4779-7347>

Olga V. Petyunina, Senior Researcher of the Department of Prevention and Treatment of Emergency Conditions, Doctor of Medical Science, SI "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: o_petyunina@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4716-6433>

Irina R. Vishnevskaya, Senior Researcher of the Department of Prevention and Treatment of Emergency Conditions, PhD, SI "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: ivichenka@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6914-3144>

Lulija V. Rodionova, Researcher of the Department of Prevention and Treatment of Emergency Conditions, PhD (Medicine), SI "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: julia.rodionova26@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8438-9401>

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.

Більченко А.О., Копиця М.П., Петюніна О.В., Вишневська І.Р., Родіонова Ю.В.
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна

Прогностична роль ММП-9 та МПО в пацієнтів зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації після гострого коронарного синдрому

Резюме. Актуальність. Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається основною причиною смертності в усьому світі. Враховуючи тяжкість та вплив цього захворювання, дослідники ретельно вивчають патогенез атеросклерозу, що є основною причиною ІХС. Етапи патогенезу є складними й багатограничними і включають такі фактори, як акумуляція ліпідів, розвиток запалення і формування бляшок. Особлива сфера активних досліджень стосується впливу на ці процеси й ролі в них різних біомаркерів, включаючи матриксну металопротеїназу-9 (ММП-9) та мієлопероксидазу (МПО). Ці біомаркери пов'язані з прогресуванням і дестабілізацією атеросклеротичних бляшок, що є центральним елементом ІХС. Однак використання цих біомаркерів у контексті супутніх захворювань, таких як хронічна хвороба нирок, залишається відкритою галуззю досліджень, особливо в пацієнтів після інфаркту міокарда. **Матеріали та методи.** У наше дослідження було включено 96 пацієнтів із гострим коронарним синдромом, які в подальшому перенесли черезшкірне коронарне втручання. Вони були розподілені на групи (А та Б) залежно від показників швидкості клубочкової

фільтрації. Первинною кінцевою точкою дослідження була смертність від усіх причин та серйозні небажані серцеві та цереброваскулярні події. **Результати.** Наш аналіз показав, що сироваткові рівні МПО в групі Б були незначно вищими, ніж у групі А. І навпаки, продемонстровано значну різницю в площі під кривою операційних характеристик приймача (ROC) для ММП-9 в групі А, що становила 0,8 (95% довірчий інтервал 0,609–0,991; $p = 0,039$). Однак ROC-крива для МПО не дала значущого результату в жодній групі. Також була побудована комбінована ROC-крива, площа під якою показала вірогідно більше значення — 0,890 (95% довірчий інтервал 0,805–0,975; $p < 0,001$). **Висновки.** Ми виявили, що рівні вищезгаданих біомаркерів у плазмі крові не впливають на зниження швидкості клубочкової фільтрації. Тим не менш рівень ММП-9 надає значну прогностичну інформацію щодо прогнозованого результату.

Ключові слова: матриксна металопротеїназа-9; мієлопероксидаза; гострий коронарний синдром; швидкість клубочкової фільтрації; результат

Площенко Ю.О.¹, Новіков С.П.², Гавриш К.В.², Куц В.М.², Карась Р.К.²¹Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна²КНП «Міська клінічна лікарня № 4» ДМР, м. Дніпро, Україна

Періопераційна тромбоцитопенія: огляд сучасних рекомендацій та імплементація в клінічну практику

Резюме. Тромбоцитопенія — це гетерогенна група розладів, визначальною ознакою яких є кількість тромбоцитів нижче від нижньої межі норми в $150 \times 10^9/\text{л}$, а виявлення цього розладу під час госпіталізації є достатньо поширеним феноменом. Тромбоцитопенія часто спостерігається у хворих різного профілю: у кардіологічних, акушерсько-гінекологічних, онкологічних, неврологічних і загальнотерапевтичних відділеннях, може перебігати і як самостійне захворювання, і як окремий симптом різних захворювань, що впливають на систему згортання крові. Етіологія тромбоцитопенії при критичному захворюванні часто є складною і багатофакторною. Тромбоцитопенія та можлива кровотеча становлять значні ризики для лікаря-анестезіолога в періопераційному періоді, що впливає на необхідність особливої уваги до пацієнта під час передопераційної підготовки, вибору оптимального методу знеболювання з урахуванням усіх факторів і якісної післяопераційної інтенсивної терапії. У нашій статті ми розглянули сучасні стратегії ведення пацієнтів з періопераційною тромбоцитопенією, запропоновані для досягнення безпечного позитивного результату лікування, і на прикладі двох клінічних випадків показали можливість успішного використання таких стратегій, як призначення стероїдів, антифібринолітичних засобів, введення внутрішньовенного глобуліну, застосування агоністів рецепторів тромбopoетину і оптимізація гематокриту в умовах сумісної роботи мультидисциплінарної команди — анестезіологів, хірургів і гематологів. Для поліпшення результатів лікування хворих з тромбоцитопеніями і максимального зниження ризиків пацієнтів у періопераційному періоді ми рекомендуємо мультидисциплінарний підхід у підготовці й веденні таких хворих та індивідуальне застосування різних періопераційних стратегій для збільшення кількості тромбоцитів і зменшення інтраопераційної кровотечі у хворих з тромбоцитопеніями різної етіології.

Ключові слова: тромбоцитопенія; періопераційний період; інтенсивна терапія

Тромбоцитопенія — це гетерогенна група розладів, визначальною ознакою яких є кількість тромбоцитів нижче від нижньої межі норми в $150 \times 10^9/\text{л}$. Є відомості про те, що тромбоцитопенія зустрічається досить часто — у середньому від 10 до 130 випадків з 1000 аналізів крові. Виявлення тромбоцитопенії під час госпіталізації є достатньо поширеним феноменом (McMahon C.M., Cuker A., 2014). Деякі дослідження свідчать про частоту тромбоцитопенії в пацієнтів відділень інтенсивної терапії на рівні 25–55 %, проте загальні статистичні дані на сьогодні відсутні (Akca S. et al., 2002). Крім того, ця проблема часто спостеріга-

ється у хворих різного профілю — в кардіологічних, акушерсько-гінекологічних, онкологічних, неврологічних і загальнотерапевтичних відділеннях. Тромбоцитопенія може перебігати і як самостійне захворювання, і як окремий симптом різних захворювань, що впливають на систему згортання крові.

До причин тромбоцитопенії відносять:

— спадкові захворювання. Синдром Бернара — Сульє, TAR-синдром (Thrombocytopenia-Absent Radius Syndrome, тромбоцитопенія з відсутністю променевої кістки), аномалії Мея — Хеггліна та інші захворювання, що можуть провокувати патологічні кровотечі;

— захворювання, що порушують створення нових тромбоцитів. Найчастіше це пов'язано з проблемами кісткового мозку, онкологічними захворюваннями, реакцією на хімічні й радіоактивні елементи, лейкоз. А іноді навіть на тлі зловживання алкоголем і наркотиками;

— діагнози, що провокують надмірне споживання тромбоцитів організмом. Яскравим прикладом такого захворювання є синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром). Збільшується споживання тромбоцитів, і, як наслідок, кістковий мозок пришивидшує свою роботу з утворення нових клітин. Згодом він втомлюється, його запаси виснажуються, і, отже, у крові не з'являються нові тромбоцити;

— збільшення селезінки. Справа в тому, що велика кількість тромбоцитів зберігається в селезінці як у депо. Але коли її розмір патологічно великий, вона забирає надто багато клітин, що призводить до зменшення їх кількості в крові, а кістковий мозок, у свою чергу, не компенсує нестачу;

— автоімунна тромбоцитопенія. Розвивається, коли організм починає знищувати тромбоцити, що знаходяться в крові;

— медикаментозна тромбоцитопенія. Деякі групи препаратів можуть руйнувати тромбоцити або пригнічувати їх утворення в кістковому мозку. Наприклад, тривалий прийом цитостатиків.

Усі симптоми тромбоцитопенії пов'язані з кровотечею, їх прояви й активність залежать від ступеня тяжкості тромбоцитопенії. Тобто найбільш значущою проблемою в пацієнтів з тромбоцитопенією є ризик кровотечі. Індивідуальний ризик і оптимальне лікування залежать від основної етіології, супутніх особливостей, а також типу й обсягу хірургічної процедури.

Отже, тромбоцитопенія становить значні ризики для лікаря-анестезіолога в періопераційному періоді, що впливає на необхідність особливої уваги до пацієнта під час передопераційної підготовки, вибору оптимального метода знеболювання з урахуванням усіх факторів і якісної післяопераційної інтенсивної терапії. На жаль, на сьогодні існує небагато джерел, у яких була б висвітлена проблема періопераційної тромбоцитопенії саме з точки зору лікаря-анестезіолога, а в Україні відсутні затверджені стандарти й алгоритми ведення таких хворих.

У 2021 році групою авторів F.W. Lombarda, W.M. Popescub, A.D. Opreab, M.D. Kerta з Вандербільтського і Ельського університетів (США) в журналі *Current Opinion in Anesthesiology* була опублікована стаття, присвячена проблемам періопераційної тромбоцитопенії, яка привернула нашу увагу. У цьому огляді для анестезіологів були подані основні причини тромбоцитопенії в хірургічних хворих і можливі алгоритми підготовки цих хворих. У цій статті ми хотіли би запропонувати вашій увазі основні питання, на яких зупинились автори цієї роботи, а також надати клінічні випадки з нашої практики, коли ми імплементували рекомендації в нашу щоденну практику.

Актуальність передопераційної тромбоцитопенії в різних хірургічних умовах вивчали в кількох ретроспективних дослідженнях, спираючись на проспективно

зібрані дані з бази даних Національної програми поліпшення якості хірургічного лікування Американського коледжу хірургів (NSQIP) [1–3, 4].

Найбільшим і найповнішим із цих досліджень був аналіз 3 884 400 дорослих пацієнтів, які перенесли планову несерцеву операцію між 2006 і 2016 роками [4]. Частота безсимптомної тромбоцитопенії в пацієнтів, які перенесли планову операцію, становила 8,1 %. Коefіцієнти й діапазони шансів для 30-денної смертності становили 1,2 і 1,1–1,3 для легкої тромбоцитопенії; 1,6 і 1,3–1,8 для помірної тромбоцитопенії; 1,6 і 1,2–2,1 для тяжкої тромбоцитопенії та 1,9 і 1,4–2,5 для критичної тромбоцитопенії.

Етіологія періопераційної тромбоцитопенії

Причини тромбоцитопенії можна широко класифікувати на пов'язані із захворюванням пацієнта і ятрогенні. Залежно від патофізіологічного механізму в обох категоріях можна виділити дефіцитну продукцію і підвищене руйнування тромбоцитів. Повний перелік етіології наведено в табл. 1. Крім того, у випадках масивного переливання крові або перевантаження кровообігу можлива тромбоцитопенія розведення.

У періопераційних умовах, зокрема в пацієнтів у критичному стані, більш імовірна певна етіологія тромбоцитопенії. Серед них інфекція, сепсис, тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП), гемолітико-уремічний синдром, ДВЗ-синдром, захворювання печінки, порушення роботи кісткового мозку, медикаментозна тромбоцитопенія (drug-induced thrombocytopenia, D-ITP), гепарин-індукована тромбоцитопенія (ГІТ) і тромбоцитопенія, спричинена хімотерапією.

Етіологія тромбоцитопенії при критичному захворюванні часто є складною і багатофакторною, і чітку причину не можна визначити [6]. Наприклад, при сепсисі, коли тромбоцити також відіграють важливу роль як імунні медіатори [7], тромбоцитопенія може бути результатом пригніченого тромбопоезу, посиленого периферичного руйнування або збільшення споживання за допомогою кількох потенційних механізмів [6]. Крім того, різні антибіотики або противірусні засоби можуть додатково впливати як на вироблення, так і на руйнування тромбоцитів [6]. Аналогічно в пацієнтів з тяжкими формами інфекції COVID-19 тромбоцитопенія може бути наслідком запалення, активації комплементу і дисемінованого тромбозу [8].

За захворювання печінки спричиняє тромбоцитопенію як зниженням продукції тромбоцитів (зниженням тромбопоетину), так і збільшенням руйнування внаслідок гіперспленізму [9]. ДВЗ-синдром, споживача коагулопатія, що ускладнює різні гострі періопераційні процеси захворювання, характеризується тромбоцитопенією, мікросудинним тромбозом, зниженням факторів згортання крові й кровотечею, що призводить до пошкодження кінцевих органів. ДВЗ-синдром може проявлятися як явна або прихована (компенсована) коагулопатія [10].

Особливу увагу слід приділяти тромбоцитопенії в пацієнтів після операції на серці. У цьому випадку тромбоцитопенія може бути наслідком тромбоцитопе-

нії розведення, впливу екстракорпоральних контурів підтримки кровообігу або спричинитися лікарськими засобами (D-ІТР, ГІТ). Крім того, у цих пацієнтів імовірна дисфункція тромбоцитів через періопераційне застосування аспірину. Відповідна лабораторна оцінка повинна враховувати всю вищевказану етіологію [10].

Так само вагітність вимагає особливих міркувань. У більшості випадків гестаційна тромбоцитопенія є ознакою, що виникає в середині другого-третього триместру і переважно пов'язана з ефектом розведення, викликаним збільшенням об'єму плазми, а також накопиченням і споживанням тромбоцитів у плаценті [11]. Однак у невеликої кількості породіль значна тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів менша за $100 \times 10^9/\text{л}$), що виникає приблизно в той самий час, може бути пов'язана з більш тяжкими формами специфічних для вагітності захворювань, такими як прееклампсія, еклампсія,

синдром HELLP і відшарування плаценти [11]. Значна тромбоцитопенія, що виникає на початку вагітності, може сигналізувати про початок імунної тромбоцитопенії (ІТП) [10]. Важливо диференціювати гестаційну тромбоцитопенію з ІТП, оскільки ІТП асоціюється з ризиком тяжкої неонатальної тромбоцитопенії та можливістю внутрішньочерепного крововиливу [12].

Ліки можуть викликати тромбоцитопенію за допомогою різних механізмів, що включають пригнічення кісткового мозку, імуноопосередковане руйнування тромбоцитів або тромботичну мікроангіопатію [13]. У періопераційних умовах найпоширенішими препаратами, з якими пов'язаний ризик розвитку тромбоцитопенії, є антибіотики (ампіцилін, піперацилін, ванкоміцин) і гепарин [14]. Гепарин-індукована тромбоцитопенія імуноопосередковується через антитіла до комплексів «гепарин — тромбоцитарний фактор 4 (PF4)» [15].

Таблиця 1. Етіологія тромбоцитопенії

Тромбоцитопенія, пов'язана із захворюванням пацієнта		Ятрогенна тромбоцитопенія	
Зниження продукції	Підвищення руйнування	Зниження продукції	Підвищення руйнування
Порушення кісткового мозку: — апластична анемія; — мієлодиспластичний синдром; — гостра/хронічна лейкемія	Секвестрація в селезінці: — портальна гіпертензія; — спленомегалія; — гіперспленізм	Медикаментозне пошкодження кісткового мозку: — антибіотики (лінезолід); — хіміотерапія	Екстракорпоральні прилади: — апарат штучного кровообігу; — екстракорпоральна мембранна оксигенація; — подовжена веновенозна гемофільтрація; — шлуночковий допоміжний засіб
Пошкодження кісткового мозку: — інфекція; — рак	Сепсис і запалення: — ↑ агрегації мультимерів фактора фон Віллебранда; — ↑ адгезії лейкоцитів до судинного ендотелію; — активація комплементу	Радіотерапевтично індуковане пошкодження кісткового мозку	Штучні серцеві клапани
Гематологічна недостатність В ₁₂ або фолієвої кислоти	Агрегація, індукована гемолізом		Посттрансфузійна пурпура
Гемофагоцитоз	HELLP-синдром		Медикаментозно-індуковані антитіла (D-ІТР) Ванкоміцин
Недостатність тромбопоетину (захворювання печінки)	Автоантитіла: — імунна тромбоцитопенія; — синдром Еванса		Медикаментозно-індукована тромботична мікроангіопатія: — хіміотерапія (мітоміцин); — імуносупресанти (циклоспорин); — інгібітори судинного ендотеліального фактора росту (сиролімус); — інші (кокаїн, оксиморфон)
	Тромботична мікроангіопатія: — гемолітико-уремічний синдром; — тромботична тромбоцитопенічна пурпура		Гепарин-індукована тромбоцитопенія (heparin-PF4-антитіла)
	Дисемінована внутрішньосудинна коагулопатія		
	Клінічний тромбоз		
	Гістон-індукована деструкція		

Рекомендації щодо оцінювання періопераційної тромбоцитопенії

Початковим кроком в оцінці періопераційної тромбоцитопенії є отримання в анамнезі даних щодо будь-яких попередніх епізодів тромбоцитопенії, кровотечі, статусу вагітності, нещодавніх подорожей, дієтичних звичок, вживання алкоголю та наявності факторів ризику — вірусу імунодефіциту людини або інфекції гепатиту С. У більшості випадків очевидною причиною може бути раніше відоме захворювання або наявність провокуючого випадку (недавня операція, масивне введення рідини, переливання еритроцитів або тромбоцитів, використання екстракорпоральних систем кровообігу). Додавання будь-яких нових ліків або нещодавню вакцинацію, що потенційно пов'язані з тромбоцитопенією, також слід розглядати як можливий тригер.

Фізичний огляд може дати важливу діагностичну інформацію. ДВЗ-синдром може класично проявлятися виділеннями з місць венепункції або навіть глибокими тканинними кровотечами. Однак ці клінічні ознаки можуть бути пізніми клінічними знахідками, оскільки етіологія, імовірно, передєе розвитку ДВЗ. Крім того, наявність пурпури або ознак і симптомів венозного і/або артеріального тромбозу може додатково допомогти в диференціальній діагностиці.

Першим кроком у лабораторній оцінці тромбоцитопенії є оцінка мазка периферичної крові. Наявність згустків тромбоцитів, викликаних антитілами до етилендіамінтетраоцтової кислоти, що спричиняють агрегацію тромбоцитів, вказує на псевдотромбоцитопенію [16]. Щоб визначити справжню кількість тромбоцитів, кров необхідно забрати в пробірку з гепарином або цитратом. При виявленні справжньої тромбоцитопе-

нії зміни в мазку в будь-якій з трьох клітинних ліній можуть бути патогномонічними для різних варіантів етіології. Якщо мазок периферичної крові не вказує на конкретний діагноз, можна розглянути варіант медикаментозної тромбоцитопенії (особливо якщо терапію почали нещодавно), а специфічні аналізи на лікарсько-залежні антитромбоцитарні антитіла можуть допомогти в діагностиці [14]. Якщо в анамнезі є вплив гепарину, для визначення ймовірності ГІТ слід використовувати клінічний індекс оцінки, який також називають «4Т» (табл. 2) [17].

При оцінці > 4 бали потрібно припинити прийом гепарину і провести IgG-специфічний імуноферментний аналіз (ІФА) на антитіла до гепарину-PF4. Якщо цей аналіз свідчить про ГІТ, функціональний аналіз тромбоцитів — аналіз вивільнення серотоніну (serotonin release assay, SRA) — оцінка агрегації, спричиненої гепарином, є підтверджуючим [15]. Незважаючи на те, що імуноферментний аналіз на антигепарин-PF4-антитіла є надзвичайно чутливим (> 99 %), нещодавно описані позитивні SRA/негативні ІФА випадки ГІТ [18].

Лікування періопераційної тромбоцитопенії

Пороги кількості тромбоцитів перед інвазивними процедурами

Історично низький рівень тромбоцитів вважався протипоказанням до інвазивних процедур через потенційно підвищений ризик кровотечі. Дані щодо періопераційної кровотечі та кількості тромбоцитів дуже нечисленні, і може не бути лінійної кореляції між

Таблиця 2. Оцінка ризику гепарин-індукованої тромбоцитопенії (4Т)

Категорія	2 бали	1 бал	0 балів
Тромбоцитопенія	Зменшення кількості тромбоцитів на > 50 % від вихідного рівня ТА найнижчий рівень тромбоцитів $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$	Кількість тромбоцитів зменшилася на 30–50 % від вихідного рівня АБО найнижчий рівень тромбоцитів $10\text{--}19 \times 10^9/\text{л}$	Кількість тромбоцитів знизилася на < 30 % від вихідного рівня АБО найнижчий рівень тромбоцитів $< 10 \times 10^9/\text{л}$
Термін зниження кількості тромбоцитів	Початок між 5–10-м днями дії гепарину АБО зниження кількості тромбоцитів < 1 дня з експозицією гепарину протягом попередніх 5–30 днів	Початок між 5–10-м днями впливу гепарину, але час незрозумілий, АБО початок після 10-го дня експозиції гепарину, АБО зниження тромбоцитів протягом < 1 дня при експозиції гепарину протягом 30–100 днів	Початок протягом 4 днів без контакту протягом останніх 100 днів
Тромбоз Інші пошкодження	Тромбоз Некроз шкіри Анафілактоїдні реакції Крововилив у надниркові залози	Рецидивуючий тромбоз у пацієнта, який отримав повну антикоагулянтну терапію гепарином Підозра на тромбоз Еритематозне ураження шкіри	Немає тромбозу
Інші причини тромбоцитопенії	Ніяких очевидних	Можливі	Визначені

Примітки: 0–3 бали — низький ризик індукованої гепарином тромбоцитопенії (< 1 %); 4–5 балів — проміжний ризик гепарин-індукованої тромбоцитопенії (~ 10 %); 6–8 балів — високий ризик тромбоцитопенії, спричиненої гепарином (~ 50 %).

кількістю тромбоцитів і кровотечею. Частково причиною цього є те, що умови, які знижують кількість тромбоцитів, можуть також по-різному впливати на функцію тромбоцитів, що призводить до різного ризику кровотечі, незалежно від кількості тромбоцитів. Пацієнти з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою, наприклад, зазвичай мають великі тромбоцити з нормальною або посиленою функцією, тому мають низький ризик кровотечі навіть при кількості тромбоцитів $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ [19].

Навпаки, пацієнти з певними спадковими порушеннями тромбоцитів, такими як синдром Бернара — Сулье, можуть мати серйозне порушення функції тромбоцитів, що значно підвищує ризик кровотечі під час операції [20]. Тому функція тромбоцитів може бути так само важливою, як і кількість тромбоцитів, і її завжди слід враховувати.

Проте відомо, що ризик кровотечі підвищується при кількості тромбоцитів $< 150 \times 10^9/\text{л}$ у хірургічних пацієнтів [21], і в даний час у клінічній практиці перед інвазивними процедурами рекомендуються різні пороги. Ці рекомендації здебільшого ґрунтуються на висновках експертів, а не на твердих доказах (табл. 3). Отже, кількість тромбоцитів $> 50 \times 10^9/\text{л}$ рекомендується перед основними загальними хірургічними процедурами, а $> 100 \times 10^9/\text{л}$ рекомендовано до нейрохірургічних втручань і втручань на задньому оці [22, 23].

Таблиця 3. Передопераційні рівні кількості тромбоцитів за Estcourt et al. [22]

Тип процедури (втручання)	Пропонована кількість тромбоцитів ($\times 10^9/\text{л}$)
Нейрохірургічні процедури	> 100
Задня офтальмохірургія	> 100
Велика операція	> 50
Люмбальна пункція	~ 40
Нейроаксіальна анестезія	> 100
Акушерська нейроаксіальна анестезія	> 70
Розташування центральної венозної лінії	> 20
Процедури інтервенційної радіології	> 50
Бронхоскопія	> 50
Шлунково-кишкова біопсія	> 5

Нижчі пороги потрібні для пацієнтів, яким проводять люмбальну пункцію, за якої для пацієнтів з пурпурою або гематологічними злоякісними новоутвореннями кількість тромбоцитів $40 \times 10^9/\text{л}$ або навіть нижче є безпечною з точки зору ризику нейроаксіальної гематоми [24, 25].

Аналогічно розміщення центрального катетера вимагає лише порога $20 \times 10^9/\text{л}$ без додаткового переливання тромбоцитів [26]. Інтервенційні радіологічні процедури і бронхоскопію можна безпечно виконувати при кількості тромбоцитів $> 50 \times 10^9/\text{л}$ без підвищення ризику кровотечі [27, 28].

Хоча історично нейроаксіальні анестетики були протипоказані пацієнтам з кількістю тромбоцитів $< 100 \times 10^9/\text{л}$, у ретроспективному дослідженні 20 244 пацієток не було виявлено нейроаксіальних гематом у породіль з тромбоцитопенією ($< 100 \times 10^9/\text{л}$) [29]. Крім того, в інших багатоцентрових дослідженнях ризик епідуральної гематоми становив 0,2 % в акушерських пацієток з кількістю тромбоцитів від 70 до $100 \times 10^9/\text{л}$ [30, 31]. Інший нещодавній метааналіз, що включає 131 дослідження пацієнтів з тромбоцитопенією, які проходили нейроаксіальну анестезію, також виявив низький ризик спінальних/епідуральних гематом при кількості тромбоцитів $> 75 \times 10^9/\text{л}$, при цьому лише 5 нейроаксіальних гематом було описано в акушерських пацієнтів із супутніми захворюваннями [32]. Більшість акушерських анестезіологів вважають кількість тромбоцитів $80 \times 10^9/\text{л}$ безпечною для виконання епідуральної пункції з огляду на фізіологічно наявну тромбоцитопенію під час вагітності.

Авторами пропонується цілеспрямований підхід з використанням тромбоеластографії як керівництва, що може бути корисним у пацієнтів з прееклампсією з додатковими коагулопатичними профілями і потенційно швидким зниженням кількості тромбоцитів. Крім того, немає доказів того, що переливання тромбоцитів до більш високого порога вплине на ризик кровотечі [33]. Хоча є деякі докази того, що нейроаксіальна анестезія може бути безпечною при нижчому рівні тромбоцитів у пацієнтів з ІТП, це не є загальноприйнятою практикою [34].

Враховуючи тонші голки, що використовуються для спинномозкової анестезії, і докази безпеки виконання поперекових проколів в онкологічних пацієнтів при кількості тромбоцитів $> 40\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$, поріг нижче за $70 \times 10^9/\text{л}$ можна застосовувати як орієнтир при плануванні спінальної анестезії, однак це не схвалено чинними настановами [35].

Нещодавня консенсусна заява Товариства акушерської анестезії та перинатології свідчить про безпеку нейроаксіальної анестезії в пацієнтів з кількістю тромбоцитів $> 70 \times 10^9/\text{л}$ з гестаційною тромбоцитопенією, ІТП, гіпертонічним розладом вагітності або невідомої етіології, якщо немає кровотечі в анамнезі або поточної кровотечі [36].

Переливання тромбоцитів

Нещодавній систематичний огляд, у якому досліджувалося профілактичне переливання тромбоцитів перед хірургічним втручанням у пацієнтів з тромбоцитопенією, виявив, що немає достатніх доказів, які б визначали використання переливання тромбоцитів перед хірургічним втручанням у пацієнтів з низьким рівнем тромбоцитів [37]. Загальна якість доказів (GRADE) була дуже низькою. Жодне дослідження не розглядало користі профілактичного переливання тромбоцитів перед великою чи екстреною операцією.

Ризики, пов'язані з переливанням тромбоцитів, не є ні рідкісними, ні тривіальними [21]. З усіх продуктів крові тромбоцити вважаються найчастішою причиною сепсису після переливання [38]. Хоча прямий причин-

но-наслідковий зв'язок не з'ясований, періопераційне переливання тромбоцитів пов'язане зі збільшенням тривалості перебування в стаціонарі, післяопераційною вентиляцією та інфекціями [38]. Однак нещодавній систематичний огляд і метааналіз обсерваційних досліджень, у яких порівнювалися результати після переливання тромбоцитів під час кардіохірургії, не показали зв'язку з періопераційними ускладненнями після відповідного коригування ризику [39].

У пацієнтів з розладами споживання трансфузії тромбоцитів можуть збільшити ризик тромбозу — ускладнення внаслідок основної активації тромбоцитів [40]. Хоча до профілактичних трансфузій слід підходити з обережністю, вони, можливо, показані пацієнтам з кровотечею з ДВЗ-синдромом і кількістю тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$, оскільки користь може переважати ризик [41–43].

Нерідко переливання тромбоцитів не призводить до належного підвищення кількості тромбоцитів в пацієнтів з тромбоцитопенією. Рефрактерність до переливання тромбоцитів, яка може спостерігатися в 14 % гематологічних пацієнтів, може бути наслідком алоїмунізації або неалоїмунних механізмів [44, 45].

Пацієнти з підтверженою алоїмунною рефрактерністю до людського лейкоцитарного антигену (Human Leukocyte Antigen, HLA) можуть лікуватися за допомогою переливань тромбоцитів, збіднених HLA [45]. У пацієнтів із тромбастенією Гланцмана, рідкісним автосомно-рецесивним розладом, спричиненим кількісними і/або якісними аномаліями інтегрину $\alpha\text{IIb}\beta_3$, може розвинути рефрактерність через утворення ізоантитіл до $\alpha\text{IIb}\beta_3$. Тому при тромбастенії Гланцмана слід уникати переливання тромбоцитів [46]. Однак більшість випадків рефрактерності не є наслідком алоїмунізації. Швидше за все, рефрактерність є результатом посиленої секвестрації в селезінці та споживання, пов'язаного з критичним захворюванням, якого неможливо уникнути і для якого немає сучасних варіантів лікування [44]. Навіть незважаючи на те, що кількість тромбоцитів може не збільшитися, перелиті тромбоцити все одно можуть забезпечувати деякий ступінь гемостазу відразу після переливання в пацієнтів з активною кровотечею.

Передопераційна оптимізація кількості тромбоцитів

Якщо дозволяє час, у деяких пацієнтів можливо збільшити кількість тромбоцитів протягом відносно короткого періоду часу, і в певних клінічних сценаріях можна розглянути такі варіанти лікування:

1. Стероїди.

Стероїди розглядаються як лікування першої лінії ІТП. Терапевтичні схеми дексаметазону або преднізону були успішними. Недавній метааналіз показав швидшу і кращу загальну відповідь через 2 тижні після дексаметазону 40 мг на день протягом 4 днів порівняно з преднізоном 1 мг/кг протягом 2–4 тижнів з меншою кількістю кровотеч [47].

Для запланованої хірургічної процедури прийом стероїдів має бути відповідним чином приурочений

до реакції тромбоцитів. Отже, більшість пацієнтів реагують протягом 2–5 днів лікування з піком на 7–28-й день.

2. Внутрішньовенне введення імуноглобуліну.

Внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ) є ще одним препаратом першої лінії для ІТП на додаток до стероїдів. Пацієнтам, які потребують невідкладних процедур, ВВІГ у дозі 1 мг/кг забезпечує швидку відповідь протягом 24–48 годин, перешкоджаючи захопленню макрофагами зв'язаних антигілом тромбоцитів без посилення тромбоемболічних подій [47, 48]. Імуноглобулін анти-D (RhoGAM) є альтернативою ВВІГ для пацієнтів з резус-конфліктом [49].

3. Агоністи рецепторів тромбопоетину.

Агоністи рецепторів тромбопоетину (Thrombopoietin Receptor Agonists, TPO-RA) стимулюють вироблення мегакаріоцитів у кістковому мозку. На сьогодні препарати цієї групи включають роміплостим, аватромбопаг і ельтромбопаг. Вони приводять до збільшення кількості тромбоцитів на $50 \times 10^9/\text{л}$ протягом 5 днів, з піком на 12–14-й день від початку терапії в пацієнтів з ІТП і з поверненням тромбоцитів до початкового рівня після припинення прийому препарату. Отже, вони відіграють роль у пацієнтів з ІТП, яким необхідно тимчасово підвищити кількість тромбоцитів перед інвазивними процедурами [50–53]. Ельтромбопаг виявився таким же ефективним, як і ВВІГ, у пацієнтів з ІТП, але може бути підвищений ризик тромбозу [54].

Крім того, TPO-RA можуть бути корисними в пацієнтів із тромбоцитопенією і захворюваннями печінки (гепатит С або цироз). Аватромбопаг, ельтромбопаг і лусутромбопаг схвалені Управлінням з харчових продуктів і медикаментів США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) для лікування тромбоцитопенії в пацієнтів із хронічним захворюванням печінки [55]. Хоча офіційних рекомендацій щодо ельтромбопагу в періопераційному періоді немає, застосування аватромбопагу (40–60 мкл на добу) і лусутромбопагу (3 мг на добу) слід розпочинати за 10–14 днів до процедури, яку слід запланувати через 5–8 днів після останньої дози TPO-RA [56–58]. Недавній метааналіз підтверджує їхню ефективність у збільшенні передпроцедурної кількості тромбоцитів, зменшенні трансфузії тромбоцитів і перипроцедурної кровотечі без підвищеного ризику тромбозу [59].

4. Моноклональні антитіла.

Екулізумаб, антикомплементне моноклональне антитіло C5, на сьогодні досліджується як допоміжний засіб лікування пацієнтів, які отримали інтенсивну імунізацію HLA і не піддаються трансфузії тромбоцитів. Одноразова внутрішньовенна інфузія екулізумабу перед трансфузією пододала руйнування тромбоцитів під час трансфузії та підтримувала кількість тромбоцитів через 18–24 години після трансфузії [60].

Подібним чином каплацизумаб, ще одне антикомплементне моноклональне антитіло, на сьогодні схвалено Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів для лікування набуті ТТП, що призводить до тромбоцитопенії [61].

Інтраопераційні альтернативи й доповнення до переливання

Під час операції слід розглянути низку альтернатив і доповнень до трансфузії тромбоцитів для сприяння згортанню й посилення гемостатичної активності тромбоцитів.

1. Десмопресин.

Синтетичний аналог вазопресину — десмопресин взаємодіє з рецепторами вазопресину 2-го типу на тромбоцитах, викликаючи дегрануляцію тілець Вейбеля — Паладе з вивільненням високомолекулярних мультимерів фактора фон Вільбранда (von Willebrand factor, VWF), фактора VIII і тканинного активатора плазміногену [62]. Молекулярна маса мультимерів VWF є доречною, оскільки адгезивна активність VWF зростає з розміром мультимеру, у результаті чого саме високомолекулярні мультимери цього фактора є найбільш ефективними в підтримці здатності тромбоцитів зв'язувати колаген для сприяння гемостазу [63]. Крім того, десмопресин збільшує утворення прокоагулянтного фенотипу тромбоцитів, колаген- і тромбін-активованих тромбоцитів і посилює тромбоцитозалежне утворення тромбіну [62].

Унаслідок активації ендотелію, зокрема під час кардіохірургії, рівні VWF можуть бути значно підвищені під час і після операції [64]. Однак навіть у цьому випадку десмопресин зміг викликати подальше значне підвищення рівнів VWF (від 116 до 160 % у середньому), що, як було показано, ще більше поліпшує відкладення тромбоцитів і утворення тромбів на колагені при кровотечі [64].

Незважаючи на велику кількість досліджень, які демонструють сприятливий вплив на гемостаз у післяопераційному періоді, інші дослідження мали менш сприятливі результати, і остаточні докази на підтримку використання десмопресину залишаються невстановленими. Це значною мірою пов'язано з відсутністю великих рандомізованих контрольованих досліджень [65].

Застосування десмопресину може призвести до гіпертензії при швидкому введенні, але найбільш значущим побічним ефектом є гіпонатріємія. Це викликає особливе занепокоєння в пацієнтів зі значним порушенням функції нирок, тому що десмопресин зазвичай використовується для поліпшення функції тромбоцитів у пацієнтів, яким проводять біопсію нирок [66].

2. Антифібринолітичні засоби.

Антифібринолітичні засоби, такі як амінокапронова кислота й транексамова кислота, сприяють стабілізації тромбу шляхом запобігання активації плазміногену та шляхом прямого інгібування плазміну [67]. Ці агенти широко застосовуються під час операцій у кардіохірургії, ортопедичній хірургії та травматології для зменшення кровотечі й переливання крові, а також успішно використовуються після операції в пацієнтів із тромбоцитопенією [20]. Немає досліджень, які б конкретно оцінювали використання антифібринолітиків у пацієнтів з тромбоцитопенією в періопераційному періоді, але поточне рандомізоване

контрольоване дослідження вивчає ефективність профілактичного застосування транексамової кислоти для зменшення кровотечі й переливань у пацієнтів зі злоякісними гематологічними захворюваннями й тромбоцитопенією [67].

3. Кріопреципітат/концентрат фібриногену.

Під час і в місці агрегації тромбоцитів під дією тромбіну циркулюючий розчинний фібриноген перетворюється на нерозчинну фібринову сітку, яка служить каркасом для уловлювання й стабілізації первинних гемостатичних тромбоцитарних пробок [68]. Як тромбоцити, так і фібриноген необхідні для стабільного утворення тромбу. Жодне клінічне випробування не оцінювало вплив ні концентрату фібриногену, ні кріопреципітату на тромбоцитопенію, але концентрат фібриногену справді поліпшував утворення тромбу й зменшував кровотечу у свиней із тромбоцитопенією [69]. Ретроспективні клінічні дослідження також свідчать про те, що пацієнти з тромбоцитопенією з високим рівнем фібриногену мають меншу ймовірність кровотечі [70, 71]. Повідомлялося про оптимальні порогові рівні для фібриногену, що становили близько 240 мг/дл [70, 71].

4. Рекомбінантний активований фактор VII.

Давно відомо, що високі дози рекомбінантного активованого фактора VII (rFVIIa) можуть скоротити час кровотечі й зменшити кровотечу в пацієнтів з тромбоцитопенією [72]. Кілька звітів з того часу задокументували успішне використання rFVIIa для полегшення операції в пацієнтів з набутою дисфункцією тромбоцитів [73] і для зменшення кровотечі в пацієнтів, резистентних до переливання тромбоцитів [74]. Однак з огляду на ризик тромботичних ускладнень і значну вартість rFVIIa найкраще використовувати для лікування кровотечі, яка загрожує життю, у ситуаціях, коли переливання або неефективне, або недоступне негайно [73].

5. Концентрати протромбінового комплексу.

Згідно з клітинною моделлю коагуляції комплекси факторів Ха/Va на поверхні активованих тромбоцитів генерують викид тромбіну, який потім запускає стійке гемостатичне утворення фібринового згустку [75] і залежить не лише від коливань рівня протромбіну, але й від кількості тромбоцитів [76]. Нещодавно було продемонстровано в експериментальних умовах, що порушення тромбоцитозалежних ланок гемостазу внаслідок тромбоцитопенії можна відновити шляхом додавання концентрату протромбінового комплексу з чотирма факторами [76]. Це експериментальне відкриття вимагає подальшої клінічної оцінки, щоб визначити, чи можна використовувати концентрат протромбінового комплексу для зменшення хірургічної кровотечі в пацієнтів з тромбоцитопенією.

6. Оптимальний гематокрит.

Результати дослідження PLADO показали, що в пацієнтів з гіпопроліферативною тромбоцитопенією рівень гематокриту < 25 % асоціювався зі збільшенням спонтанної кровотечі [77]. Це спостереження підтверджується попередніми дослідженнями, які показали, що зниження гематокриту призводить до оборотного

збільшення часу кровотечі [78]. В експериментальних умовах швидкість адгезії тромбоцитів значно знижується зі зниженням гематокриту внаслідок зниження маргіналізації тромбоцитів [79]. Однак систематичний огляд досліджень, у яких порівнювали ліберальне й обмежувальне переливання еритроцитів, не продемонстрував збільшення кровотечі в обмежувальних групах [80]. Але у цих дослідженнях не вивчався ефект тромбоцитопенії.

Отже, існує достатньо запропонованих стратегій ведення пацієнтів з періопераційною тромбоцитопенією для досягнення безпечного позитивного результату лікування. На жаль, у наших умовах ми не завжди можемо обирати стратегію, спираючись тільки на клінічні міркування. Наприклад, використання рекомбінантного активованого фактора VII або концентрату протромбінового комплексу може бути обмеженим з економічних міркувань у зв'язку з високою вартістю, моноклональні антитіла відсутні, а кріопреципітат/концентрат фібриногену в ургентних випадках не завжди можна швидко доставити з банку крові. Але ми можемо успішно використовувати такі запропоновані стратегії, як призначення стероїдів, антифібринолітичних засобів, введення внутрішньовенного глобуліну, застосування агоністів рецепторів тромбопоєтину та оптимізація гематокриту. У наступних двох клінічних випадках ми показали можливість використання цих стратегій в умовах сумісної роботи мультидисциплінарної команди — анестезіологів, хірургів і гематологів.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка К., 76 років, надійшла до лікарні зі скаргами на загальну слабкість, носову кровотечу, кровотечу з ясен, синці на шкірі, висип на нижніх кінцівках, збільшення підщелепних лімфовузлів. Встановлений діагноз: ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (Д69.03). Виявлена супутня патологія: гіпертонічна хвороба I ст., серцева недостатність ІА ст. При надходженні оглянута неврологом, має місце хронічна вертеброгенна радикулопатія L5-S1 з больовим і м'язово-тонічним синдромом. В аналізах при надходженні: гемоглобін (Hb) 92 г/л, гематокрит (Ht) 0,38 л/л, тромбоцити $18,8 \times 10^9$ /л.

Призначене планове лікування: етамзилат 500 мг в/в, транексамова кислота 1 г в/в, солу-медрол 250 мг в/в.

На 10-ту добу перебування в стаціонарі у хворої з'явилися скарги на помірний біль у животі й поперековому відділі. Оглянута черговим хірургом: перитонеальні симптоми негативні, перистальтика вислуховується, гази відходять, позитивний симптом Пастернацького з обох боків. Оглянута черговим урологом, даних за гостру урологічну патологію немає. Проведена комп'ютерна томографія органів черевної порожнини, за даними якої має місце ентеропатія та мезоденіт, надані додаткові рекомендації, проводиться інтенсивне спостереження. На ранок хвора висуває скарги на інтенсивний переймоподібний біль у животі. Об'єктивно живіт здутий, чутливий при пальпації в усіх відділах. Повторно оглянута хірургом, встановлене

гостре захворювання органів черевної порожнини. За життєвими показаннями й симптомами гострого живота подана в операційну з діагнозом «Гострий перитоніт? Перфорація порожнистого органа, тонкокишкова непрохідність?». Анестезіологом встановлений передопераційний ризик за ASA IV E, вага 69 кг, зріст 164 см (індекс маси тіла $25,7 \text{ кг/м}^2$), клас за Маллампаці II. Обрано анестезіологічне забезпечення у вигляді інгалаційної анестезії.

Премедикація Preemptive-аналгезія — декскетопрофен 50 мг в/в і парацетамол 1000 мг в/в.

Інтраопераційна антибіотикотерапія — меропенем 1 г в/в, метронідазол 100 мл в/в, левофлоксацин 500 мг в/в.

Введення в анестезію: Sol. Phentanyli 0,05 мг/мл 2 мл, Sol. Propofoli 10 мг/мл 20 мл, інтубація трахеї з першої спроби після релаксації Sol. Ditiolini 100 мг, у подальшому інтраопераційно нервово-м'язова блокада підтримувалася Sol. Atracurium сумарно 50 мг.

Підтримка анестезії севофлюраном 2–3 об'ємних відсотки під контролем мінімальної альвеолярної концентрації (minimum alveolar concentration) 0,5–0,6, знеболювання Sol. Phentanyli 0,05 мг/мл 12 мл. Під час операції гемодинаміка стабільна, діурез достатній.

Інтраопераційно проведений контроль показників червоної крові: Hb 81 г/л, Ht 0,21 л/л. Прийняте рішення про трансфузію 1 дози свіжозамороженої плазми (СЗП) і 1 дози одноступінних еритроцитів, також 200 мл альбуміну 10%.

Інтраопераційна крововтрата становила 500 мл, діурез — 200 мл, водний баланс — +200 мл.

Хірургами встановлений діагноз: множинні дивертикули тонкої кишки, перфорація дивертикулу, міжпетельний абсцес, обмежений перитоніт.

Виконана лапароскопія з переходом до лапаротомії, резекція тонкої кишки, розкриття міжпетельного абсцесу, дренивання черевної порожнини.

Тривалість операції 1 год 40 хв, тривалість анестезії 2 год.

Після операції для подальшого лікування пацієнтка переведена до відділення інтенсивної терапії, призначене лікування, продовжена трансфузія 1 дози СЗП і 1 дози еритроцитарної маси. При лабораторному контролі: Hb 103 г/л, Ht 0,31 л/л, лейкоцити $22,6 \times 10^9$ /л, паличкоядерні форми 19 %, лімфоцити 61 %, тромбоцити $15,8 \times 10^9$ /л (5 % за Фоніо). Гіпопротеїнемія 45 г/л, протромбіновий індекс (ПТІ) 78 %, фібриноген — 4,84 г/л, міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) — 1,2.

Хвора консультована гематологом, діагноз: ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, рецидивний перебіг, susp. лімфопрліферативне захворювання; до терапії рекомендовано додати:

- глюкокортикоїди за життєвими показаннями;
- імуноглобулін людини нормальний IgG 10% 200 мл в/в протягом 3 діб, 100 мл в/в упродовж наступних 3 діб;
- транексамова кислота 500 мг в/в 2 р/день, етамзилат 500 мг в/в 2 р/день.

На ранок 2-ї доби післяопераційного періоду на фоні повторної трансфузії 2 доз СЗП і 1 дози еритроцитарної маси зберігається анемія Нб 99 г/л, Нт 0,34 л/л, лейкоцити $18,5 \times 10^9$ /л, паличкоядерні форми 9 %, лімфоцити 70 %, відзначається зростання рівня тромбоцитів до 51×10^9 /л (17 % за Фонію); рівень загального білка зріс до 49 г/л, показники коагулограми — без значної динаміки. Втрати по дренажах зменшилися від 500 до 250 мл за добу. На 4-ту добу після операції хвора в стабільному стані переведена до профільного хірургічного відділення.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка К., 56 років, надійшла до хірургічного відділення лікарні з діагнозом «кіста правого яєчника». Утворення знайдено під час планового обстеження. Має місце супутня патологія: ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба II ступеня, ожиріння IV ст. (138 кг, 174 см зросту), і найголовніше — хронічний мієлобластний лейкоз (з 2017 року), вторинна тромбоцитопенія (41×10^9 /л). Інші лабораторні показники:

— загальний аналіз крові (ЗАК): Нб 103 г/л, еритроцити $2,89 \times 10^{12}$ /л, Нт 0,31 л/л, лейкоцити $3,79 \times 10^9$ /л, тромбоцити 0,04 %;

— коагулограма: ПТІ 98,8 %, МНВ 1,01, активований частковий тромбопластиновий час 33,3 с, тромбіновий час 17,5 с;

— біохімічні показники: аланінамінотрансфераза 28,2 од/л, аспартатамінотрансфераза 30,1 од/л, білірубін 17,8 мкмоль/л, креатинін 88,5 мкмоль/л, сечовина 5,21 ммоль/л, глікемія 5,91 ммоль/л.

За даними ехокардіографії: фракція викиду 58 %, порожнини серця не розширені, фіброз і недостатність 1-го ступеня мітрального і трикуспідального клапанів, середній тиск у легеневій артерії 24 мм рт.ст.

За даними мультиспіральної комп'ютерної томографії: ознаки утворення правого яєчника (кістома?), гепатомегалія (краніокаудальний розмір — 250 мм), ознаки конкрементів жовчного міхура.

З огляду на супутню патологію та вкрай високий ризик інтраопераційної крововтрати оперативне втручання показане тільки за життєвими показаннями, рекомендована консультація гематолога і стабілізація рівня тромбоцитів вище за 65×10^9 /л. Пацієнтка консультована гематологом, рекомендовано додати до терапії револад (елътромбопаг) 50 мг 1 т/день протягом 7 днів з подальшим контролем ЗАК і кількості тромбоцитів за Фонію через 7–10 діб, рішення про можливість оперативного втручання — за результатами аналізу.

Повторні ЗАК:

— 7-ма доба передопераційної підготовки: Нб 107 г/л, еритроцити $3,41 \times 10^{12}$ /л, Нт 0,33 л/л, лейкоцити $3,2 \times 10^9$ /л, тромбоцити 61×10^9 /л (18 % за Фонію);

— 10-та доба передопераційної підготовки: Нб 105 г/л, еритроцити $3,83 \times 10^{12}$ /л, Нт 0,32 л/л, лейкоцити $2,5 \times 10^9$ /л, тромбоцити 65×10^9 /л (23 % за Фонію).

Передбачуваний об'єм оперативного втручання — лапароскопічна кістадексектомія, передбачуваний об'єм крововтрати не має перевищувати 300 мл, тому з огляду на показники рівня тромбоцитів оперативне втручання не протипоказано. Згода пацієнтки отримана.

Анестезіологом встановлений передопераційний ризик за ASA III, клас за Маллампаті II. Обрано анестезіологічне забезпечення у вигляді інгаляційної анестезії.

Премедикація за 40 хв — парацетамол 1000 мг в/в і декскетопрофен 50 мг в/в.

Антибіотикопротекція — цефтріаксон 1 г в/в.

Після індукції анестезії Sol. Phentanylі 0,05 мг/мл 2 мл, Sol. Sibazoni 0,5% 2 мл, Ditiлині 200 мг, Sol. Propofoli 1% 30 мл пацієнтка інтубована трубкою № 7,5 з першої спроби. Розпочата штучна вентиляція легень у режимі IMV з параметрами: дихальний об'єм 680 мл, частота дихання 12/хв, позитивний тиск наприкінці видиху 3 мбар, I : E = 1 : 2, FiO₂ = 55 %. Розпочата подача сев-офлюрану з метою досягнення цільових показників MAC 0,5–0,6.

Нейром'язова блокада підтримувалася Sol. Atracurium 60 мг (80 мг сумарно інтраопераційно). Аналгезія Sol. Phentanylі 0,05 мг/мл 10 мл сумарно інтраопераційно. Інтраопераційна гемодинаміка стабільна, артеріальний тиск 140–120/80–75 мм рт.ст., частота серцевих скорочень 80–90/хв, SpO₂ 98 %. Інтраопераційна крововтрата — 50 мл.

Після завершення операції пацієнтка в супроводі анестезіолога переведена до відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ). Екстубована через 20 хв після надходження у ВАІТ на тлі повного відновлення свідомості, нервово-м'язової провідності та рефлексів з верхніх дихальних шляхів. З огляду на виражену тромбоцитопенію терапія доповнена: дексаметазон 24 мг, транексамова кислота 3000 мг, не використовувалися низькомолекулярні гепарини, усі введення препаратів проводилися внутрішньовенно.

При контролі ЗАК після операції: Нб 102 г/л, еритроцити $3,13 \times 10^{12}$ /л, Нт 0,31 л/л, лейкоцити $4,5 \times 10^9$ /л, тромбоцити 60×10^9 /л. За 1-шу післяопераційну добу по дренажах отримано до 50 мл серозно-геморагічних виділень.

У стабільному стані пацієнтка переведена до профільного хірургічного відділення наступного ранку.

Висновки

Тромбоцитопенія — це лише грізний симптом дуже великої кількості гетерогенних розладів, що мають різні причини. Але якщо вона присутня перед операцією, наслідки — це підвищення ризику кровотечі й 30-денної смертності.

Наш заклад є великою багатопрофільною лікарнею. У зв'язку з наявністю великої кількості профільних відділень: гематологічного, хіміотерапевтичного, хірургічних з онкологічною патологією, ми в будь-який час можемо стикнутися з пацієнтами з ураженнями кісткового мозку, спленомегалією, медикаментозними пошкодженнями

кісткового мозку, імунними тромбоцитопеніями і навіть гепарин-індукованими тромбоцитопеніями після застосування екстракорпоральних методик лікування. Для покращення результатів лікування хворих з тромбоцитопеніями і максимального зниження ризиків пацієнтів у періопераційному періоді ми рекомендуємо мультидисциплінарний підхід у підготовці й веденні таких хворих та індивідуальне застосування різних періопераційних стратегій для збільшення кількості тромбоцитів і зменшення інтраопераційної кровотечі у хворих з тромбоцитопеніями різної етіології.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Етика дослідження. Усі процедури, які виконувалися, відповідали етичним стандартам закладу щодо клінічної практики, Гельсінській декларації 1964 р. з поправками і Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО). Робота схвалена комісією з питань біомедичної етики ДДМУ (протокол № 5 від 18.01.2023).

Внесок авторів. *Площенко Ю.О.* — концептуалізація, написання оригінального тексту, редагування; *Новіков С.П.* — концептуалізація, ресурси; *Гавриш К.В., Куц В.М., Карась Р.К.* — ресурси.

Список літератури

1. *Glance L.G., Blumberg N., Eaton M.P. et al. Preoperative thrombocytopenia and postoperative outcomes after noncardiac surgery. Anesthesiology. 2014. Vol. 120. P. 62-75. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182a4441f.*
2. *Malpani R., Bovonratwet P., Clark M.G. et al. Preoperative high, as well as low, platelet counts correlate with adverse outcomes after elective total hip arthroplasty. J. Am. Acad. Orthop. Surg. Glob. Res. Rev. 2020. Vol. 4. P. e2000049. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-20-00049.*
3. *Malpani R., Haynes M.S., Clark M.G. et al. Abnormally high, as well as low, preoperative platelet counts correlate with adverse outcomes and readmissions after elective total knee arthroplasty. J. Arthroplasty. 2019. Vol. 34. P. 1670-1676. doi: 10.1016/j.arth.2019.04.012.*
4. *Weil I.A., Kumar P., Seicean S. et al. Platelet count abnormalities and perioperative outcomes in adults undergoing elective, noncardiac surgery. PLoS One. 2019. Vol. 14. P. e0212191. doi: 10.1371/journal.pone.0212191.*
5. *Kertai M.D., Zhou S., Karhausen J.A. et al. Platelet counts, acute kidney injury, and mortality after coronary artery bypass grafting surgery. Anesthesiology. 2016. Vol. 124. P. 339-352. doi: 10.1097/ALN.0000000000000959.*
6. *Thachil J., Warkentin T.E. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? Br. J. Haematol. 2017. Vol. 177. P. 27-38. doi: 10.1111/bjh.14482.*
7. *Dewitte A., Lepreux S., Villeneuve J. et al. Blood platelets and sepsis pathophysiology: a new therapeutic prospect in critically ill patients? Ann. Intensive Care. 2017. Vol. 7. P. 115. doi: 10.1186/s13613-017-0337-7.*
8. *Rahi M.S., Jindal V., Reyes S.P. et al. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. Ann. Hematol. 2021. Vol. 100. P. 309-320. doi: 10.1007/s00277-020-04366-y.*
9. *Afdhal N., McHutchison J., Brown R. et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. J. Hepatol. 2008. Vol. 48. P. 1000-1007. doi: 10.1016/j.jhep.2008.03.009.*
10. *Stasi R. How to approach thrombocytopenia. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2012. Vol. 2012. P. 191-197. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.191.*
11. *Reese J.A., Peck J.D., Deschamps D.R. et al. Platelet counts during pregnancy. N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 379. P. 32-43. doi: 10.1056/NEJMoa1802897.*
12. *van den Akker E.S., Oepkes D. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Best Pract. Res. Clin. Obstet Gynaecol. 2008. Vol. 22. P. 3-14. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2007.08.001.*
13. *Aster R.H., Curtis B.R., McFarland J.G. et al. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. J. Thromb. Haemost. 2009. Vol. 7. P. 911-918. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03360.x.*
14. *Nagrebetsky A., Al-Samkari H., Davis N.M. et al. Perioperative thrombocytopenia: evidence, evaluation, and emerging therapies. Br. J. Anaesth. 2019. Vol. 122. P. 19-31. doi: 10.1016/j.bja.2018.09.010.*
15. *Arepally G.M. Heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2017. Vol. 129. P. 2864-2872. doi: 10.1182/blood-2016-11-709873.*
16. *Bobba R.K., Doll D.C. Platelet satellitism as a cause of spurious thrombocytopenia. Blood. 2012. Vol. 119. P. 4100. doi: 10.1182/blood-2011-08-369173.*
17. *Lo G.K., Juhl D., Warkentin T.E., Sigouin C.S. et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. J. Thromb. Haemost. 2006. Vol. 4. P. 759-765. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01787.x.*
18. *Warkentin T.E., Smythe M.A., Ali M.A. et al. Serotonin-release assay-positive but platelet factor 4-dependent enzyme-immunoassay negative: HIT or not HIT? Am. J. Hematol. 2021. Vol. 96. P. 320-329. doi: 10.1002/ajh.26075.*
19. *Piel-Julian M.L., Mahévas M., Germain J. et al. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. J. Thromb. Haemost. 2018. Vol. 16. P. 1830-1842. doi: 10.1111/jth.14227.*
20. *Orsini S., Noris P., Bury L. et al. Bleeding risk of surgery and its prevention in patients with inherited platelet disorders. Haematologica. 2017. Vol. 102. P. 1192-1203. doi: 10.3324/haematol.2016.160754.*
21. *Thiele T., Greinacher A. Platelet transfusion in perioperative medicine. Semin. Thromb. Hemost. 2020. Vol. 46. P. 50-61. doi: 10.1055/s-0039-1697951.*
22. *Estcourt L.J., Birchall J., Allard S. et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br. J. Haematol. 2017. Vol. 176. P. 365-394. doi: 10.1111/bjh.14423.*
23. *Kaufman R.M., Djulbegovic B., Gernsheimer T. et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann. Intern. Med. 2015. Vol. 162. P. 205-213. doi: 10.7326/M14-1589.*
24. *Vavricka S.R., Walter R.B., Irani S. et al. Safety of lumbar puncture for adults with acute leukemia and restrictive prophylactic platelet transfusion. Ann. Hematol. 2003. Vol. 82. P. 570-573. doi: 10.1007/s00277-003-0707-0.*
25. *van Veen J.J., Nokes T.J., Makris M. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. Br. J. Haematol. 2010. Vol. 148. P. 15-25. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07899.x.*
26. *Zeidler K., Arn K., Senn O. et al. Optimal preprocedural platelet transfusion threshold for central venous catheter insertions in*

patients with thrombocytopenia. *Transfusion*. 2011. Vol. 51. P. 2269-2276. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03147.x.

27. Warner M.A., Woodrum D., Hanson A. et al. Preprocedural platelet transfusion for patients with thrombocytopenia undergoing interventional radiology procedures is not associated with reduced bleeding complications. *Transfusion*. 2017. Vol. 57. P. 890-898. doi: 10.1111/trf.13996.

28. Nandagopal L., Veeraputhiran M., Jain T. et al. Bronchoscopy can be done safely in patients with thrombocytopenia. *Transfusion*. 2016. Vol. 56. P. 344-348. doi: 10.1111/trf.13348.

29. Bernstein J., Hua B., Kahana M. et al. Neuraxial anesthesia in parturients with low platelet counts. *Anesth. Analg.* 2016. Vol. 123. P. 165-167. doi: 10.1213/ANE.0000000000001312.

30. Lee L.O., Bateman B.T., Khetarpal S. et al. Risk of epidural hematoma after neuraxial techniques in thrombocytopenic parturients: a report from the multicenter perioperative outcomes group. *Anesthesiology*. 2017. Vol. 126. P. 1053-1063. doi: 10.1097/ALN.0000000000001630.

31. Levy N., Goren O., Cattan A. et al. Neuraxial block for delivery among women with low platelet counts: a retrospective analysis. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2018. Vol. 35. P. 4-9. doi: 10.1016/j.ijoa.2018.01.006.

32. Bauer M.E., Toledano R.D., Houle T. et al. Lumbar neuraxial procedures in thrombocytopenic patients across populations: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Anesth.* 2020. Vol. 61. P. 109666. doi: 10.1016/j.jclinane.2019.109666.

33. Estcourt L.J., Malouf R., Hopewell S. et al. Use of platelet transfusions prior to lumbar punctures or epidural anaesthesia for the prevention of complications in people with thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Vol. 4. Article No. CD011980. doi: 10.1002/14651858.CD011980.pub3.

34. Bailey L.J., Shehata N., De France B. et al. Obstetric neuraxial anesthesia at low platelet counts in the context of immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Anaesth.* 2019. Vol. 66. P. 1396-1414. doi: 10.1007/s12630-019-01420-w.

35. Ho A.M., Mizubuti G.B., Ho A.K. Safety of spinal anesthesia in thrombocytopenic patients: are there lessons to be learnt from oncology? *Reg. Anesth. Pain Med.* 2019. Vol. 44. P. 29-31. doi: 10.1136/rapm-2018-000011.

36. Bauer M.E., Arendt K., Beilin Y. et al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Interdisciplinary Consensus Statement on Neuraxial Procedures in Obstetric Patients With Thrombocytopenia. *Anesth. Analg.* 2021. Vol. 132(6). P. 1531-1544. doi: 10.1213/ANE.0000000000005355.

37. Estcourt L.J., Malouf R., Doree C. et al. Prophylactic platelet transfusions prior to surgery for people with a low platelet count. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Vol. 9. Article No. CD012779. doi: 10.1002/14651858.CD012779.pub2.

38. Levy J.H., Rossaint R., Zacharowski K. et al. What is the evidence for platelet transfusion in perioperative settings? *Vox Sang.* 2017. Vol. 112. P. 704-712. doi: 10.1111/vox.12576.

39. Yanagawa B., Ribeiro R., Lee J. et al. Platelet transfusion in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2021. Vol. 111. P. 607-614. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.04.139.

40. Goel R., Ness P.M., Takemoto C.M. et al. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood*. 2015. Vol. 125. P. 1470-1476. doi: 10.1182/blood-2014-10-605493.

41. Swisher K.K., Terrell D.R., Vesely S.K. et al. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2009. Vol. 49. P. 873-887. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.02082.x.

42. Hopkins C.K., Goldfinger D. Platelet transfusions in heparin-induced thrombocytopenia: a report of four cases and review of the literature. *Transfusion*. 2008. Vol. 48. P. 2128-2132. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01822.x.

43. Squizzato A., Hunt B.J., Kinasevitz G.T. et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus. *Thromb. Haemost.* 2016. Vol. 115. P. 896-904. doi: 10.1160/TH15-09-0740.

44. Belizaire R., Makar R.S. Non-alloimmune mechanisms of thrombocytopenia and refractoriness to platelet transfusion. *Transfus. Med. Rev.* 2020. Vol. 34. P. 242-249. doi: 10.1016/j.tmr.2020.09.002.

45. Saris A., Pavenski K. Human leukocyte antigen alloimmunization and alloimmune platelet refractoriness. *Transfus. Med. Rev.* 2020. Vol. 34. P. 250-257. doi: 10.1016/j.tmr.2020.09.010.

46. Nurden A.T. Acquired antibodies to alphaIIb beta3 in glanzmann thrombasthenia: from transfusion and pregnancy to bone marrow transplants and beyond. *Transfus. Med. Rev.* 2018. Vol. 18. P. 30037-3. doi: 10.1016/j.tmr.2018.05.002.

47. Mithoowani S., Gregory-Miller K., Goy J. et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2016. Vol. 3. P. e489-e496. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30109-0.

48. Ammann E.M., Haskins C.B., Fillman K.M. et al. Intravenous immune globulin and thromboembolic adverse events: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Am. J. Hematol.* 2016. Vol. 91. P. 594-605. doi: 10.1002/ajh.24358.

49. George J.N., Raskob G.E., Vesely S.K. et al. Initial management of immune thrombocytopenic purpura in adults: a randomized controlled trial comparing intermittent anti-D with routine care. *Am. J. Hematol.* 2003. Vol. 74. P. 161-169. doi: 10.1002/ajh.10424.

50. Kuter D.J. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. *Int. J. Hematol.* 2013. Vol. 98. P. 10-23. doi: 10.1007/s12185-013-1382-0.

51. Marshall A.L., Goodarzi K., Kuter D.J. Romiplostim in the management of the thrombocytopenic surgical patient. *Transfusion*. 2015. Vol. 55. P. 2505-2510. doi: 10.1111/trf.13181.

52. Ramakrishna R., Rehman A., Ramakrishna S. et al. Use of romiplostim in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during perioperative period. *Intern. Med. J.* 2015. Vol. 45. P. 718-724. doi: 10.1111/imj.12794.

53. Al-Samkari H., Marshall A.L., Goodarzi K. et al. Romiplostim for the management of perioperative thrombocytopenia. *Br. J. Haematol.* 2018. Vol. 182. P. 106-113. doi: 10.1111/bjh.15280.

54. Arnold D.M., Heddle N.M., Cook R.J. et al. Perioperative oral eltrombopag versus intravenous immunoglobulin in patients with immune thrombocytopenia: a noninferiority, multicentre, randomised trial. *Lancet Haematol.* 2020. Vol. 7. P. e640-e648. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30227-1.

55. Saab S., Brown R.S. Management of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease. *Dig. Dis. Sci.* 2019. Vol. 64. P. 2757-2768. doi: 10.1007/s10620-019-05615-5.

56. Michelson A.D., Smolensky Koganov E., Forde E.E. et al. Avatrombopag increases platelet count but not platelet activation in patients with thrombocytopenia resulting from liver disease. *J.*

Thromb. Haemost. 2018. Vol. 16. P. 2515-2519. doi: 10.1111/jth.14295.

57. Khemichian S., Terrault N.A. Thrombopoietin receptor agonists in patients with chronic liver disease. *Semin. Thromb. Hemost.* 2020. Vol. 46. P. 682-692. doi: 10.1055/s-0040-1715451.

58. Saab S., Bernstein D., Hassanein T. et al. Treatment options for thrombocytopenia in patients with chronic liver disease undergoing a scheduled procedure. *J. Clin. Gastroenterol.* 2020. Vol. 54. P. 503-511. doi: 10.1097/MCG.0000000000001338.

59. Lindquist I., Olson S.R., Li A. et al. The efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with chronic liver disease undergoing elective procedures: a systematic review and meta-analysis. *Platelets.* 2022. Vol. 33(1). P. 66-72. doi: 10.1080/09537104.2020.1859102.

60. Vo P., Purev E., West K.A. et al. A pilot trial of complement inhibition using eculizumab to overcome platelet transfusion refractoriness in human leukocyte antigen alloimmunized patients. *Br. J. Haematol.* 2020. Vol. 189. P. 551-558. doi: 10.1111/bjh.16385.

61. Scully M., Cataland S.R., Peyvandi F. et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 380. P. 335-346. doi: 10.1056/NEJMoa1806311.

62. Colucci G., Stutz M., Rochat S. et al. The effect of desmopressin on platelet function: a selective enhancement of procoagulant COAT platelets in patients with primary platelet function defects. *Blood.* 2014. Vol. 123. P. 1905-1916. doi: 10.1182/blood-2013-04-497123.

63. Stocksclaeder M., Schneppenheim R., Budde U. Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2014. Vol. 25. P. 206-216. doi: 10.1097/MBC.000000000000065.

64. Swieringa F., Lance M.D., Fuchs B. et al. Desmopressin treatment improves platelet function under flow in patients with postoperative bleeding. *J. Thromb. Haemost.* 2015. Vol. 13. P. 1503-1513. doi: 10.1111/jth.13007.

65. Desborough M.J., Oakland K., Brierley C. et al. Desmopressin use for mini-mising perioperative blood transfusion. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 7. Article No. CD001884. doi: 10.1002/14651858.CD001884.pub3.

66. Lim C.C., Siow B., Choo J.C.J. et al. Desmopressin for the prevention of bleeding in percutaneous kidney biopsy: efficacy and hyponatremia. *Int. Urol. Nephrol.* 2019. Vol. 51. P. 995-1004. doi: 10.1007/s11255-019-02155-9.

67. Estcourt L.J., McQuilten Z., Powter G. et al. The TREATT Trial (TRial to EvaluAtE Tranexamic acid therapy in Thrombocytopenia): safety and efficacy of tranexamic acid in patients with hematological malignancies with severe thrombocytopenia: study protocol for a double-blind randomised controlled trial. *Trials.* 2019. Vol. 20. P. 592. doi: 10.1186/s13063-019-3663-2.

68. Jarvis G.E., Atkinson B.T., Frampton J. et al. Thrombin-induced conversion of fibrinogen to fibrin results in rapid platelet trapping

which is not dependent on platelet activation or GPIIb. *Br. J. Pharmacol.* 2003. Vol. 138. P. 574-583. doi: 10.1038/sj.bjp.0705095.

69. Velik-Salchner C., Haas T., Innerhofer P. et al. The effect of fibrinogen concentrate on thrombocytopenia. *J. Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 5. P. 1019-1025. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02481.x.

70. Xu M., Luo L., Du M. et al. Fibrinogen levels are associated with bleeding in patients with primary immune thrombocytopenia. *Platelets.* 2020. Vol. 31. P. 763-770. doi: 10.1080/09537104.2019.1678115.

71. Ranucci M., Baryshnikova E., Ranucci M. et al.; Surgical and Clinical Outcome Research Groupe. Fibrinogen levels compensation of thrombocytopenia-induced bleeding following cardiac surgery. *Int. J. Cardiol.* 2017. Vol. 249. P. 96-100. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.09.157.

72. Kristensen J., Killander A., Hippe E. et al. Clinical experience with recombinant factor VIIa in patients with thrombocytopenia. *Haemostasis.* 1996. Vol. 26 (Suppl. 1). P. 159-164. doi: 10.1159/000217260.

73. Brennan Y., Levade M., Ward C.M. Acquired platelet function disorders. *Thromb Res.* 2020. Vol. 196. P. 561-568. doi: 10.1016/j.thromres.2019.06.009.

74. Chu T., Tang Y., Wang H. et al. Efficacy of recombinant factor VIIa for severe bleeding complicated by platelet transfusion refractoriness in patients with hematologic malignancies. *Thromb. Res.* 2017. Vol. 160. P. 14-18. doi: 10.1016/j.thromres.2017.10.015.

75. Monroe D.M., Hoffman M., Roberts H.R. Platelets and thrombin generation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002. Vol. 22. P. 1381-1389. doi: 10.1161/01.atv.0000031340.68494.34.

76. Chowdary P., Hamid C., Slatter D. et al. Impaired platelet-dependent thrombin generation associated with thrombocytopenia is improved by prothrombin complex concentrates in vitro. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 4. P. 334-342. doi: 10.1002/rth2.12310.

77. Uhl L., Assmann S.F., Hamza T.H. et al. Laboratory predictors of bleeding and the effect of platelet and RBC transfusions on bleeding outcomes in the PLADO trial. *Blood.* 2017. Vol. 130. P. 1247-1258. doi: 10.1182/blood-2017-01-757930.

78. Valeri C.R., Cassidy G., Pivacek L.E. et al. Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of nonsurgical blood loss. *Transfusion.* 2001. Vol. 41. P. 977-983. doi: 10.1046/j.1537-2995.2001.41080977.x.

79. Spann A.P., Campbell J.E., Fitzgibbon S.R. et al. The effect of hematocrit on platelet adhesion: experiments and simulations. *Biophys. J.* 2016. Vol. 111. P. 577-588. doi: 10.1016/j.bpj.2016.06.024.

80. Carson J.L., Guyatt G., Heddle N.M. et al. Clinical practice guidelines from the aabb: red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA.* 2016. Vol. 316. P. 2025-2035. doi: 10.1001/jama.2016.9185.

Отримано/Received 11.04.2023

Рецензовано/Revised 25.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 04.05.2023 ■

Information about authors

Ploshchenko Yuliia, MD, PhD, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: ploshchenko@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0538-0164>

Novikov Serhij, MD, PhD, candidate of medical sciences, head of the department of anesthesiology with 12 intensive care beds of the CNE "City Clinical Hospital 4" DCC, Dnipro, Ukraine

Havrysh Kyrylo, MD, anesthesiologist of the department of anesthesiology with 12 intensive care beds of the CNE "City Clinical Hospital 4" DCC, Dnipro, Ukraine

Kushch Viktoriia, MD, clinical laboratory doctor of the department of anesthesiology with 12 intensive care beds of the CNE "City Clinical Hospital 4" DCC, Dnipro, Ukraine

Karas Roman MD, anesthesiologist of the department of anesthesiology with 12 intensive care beds of the CNE "City Clinical Hospital 4" DCC, Dnipro, Ukraine

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 research has no external funding.

Authors contributions: Yu.O. Ploshchenko — conceptualization, writing original draft, writing review and editing; S.P. Novikov — conceptualization, resources; K.V. Gavrysh, V.M. Kusch, R.K. Karas — resources.

Yu.O. Ploshchenko¹, S.P. Novikov², K.V. Gavrish², V.M. Kusch², R.K. Karas²

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²CNE "City Clinical Hospital 4" of DRC, Dnipro, Ukraine

Perioperative thrombocytopenia: review of current recommendations and implementation in clinical practice

Abstract. Thrombocytopenia is a heterogeneous group of disorders characterized by a platelet count below the lower limit of normal ($150 \times 10^9/L$), and detection of this disorder during hospitalization is a fairly common phenomenon. Thrombocytopenia is often observed in patients of various profiles: in cardiology, obstetrics and gynecology, cancer, neurology and general therapeutic departments and can occur as an independent condition or as a separate symptom of various diseases affecting the blood coagulation system. The etiology of thrombocytopenia in critical illness is often complex and multifactorial. Thrombocytopenia and possible bleeding represent significant risks for the anesthesiologist in the perioperative period, which affects the need for special attention to a patient during preoperative preparation, choosing the optimal method of anesthesia taking into account all factors, and high-quality postoperative intensive care. In our article, we reviewed the current proposed approaches

to perioperative thrombocytopenia to achieve a safe positive treatment outcome and, using the example of two clinical cases, showed the possibility of successful use of strategies such as administration of steroids, antifibrinolytic agents, intravenous globulin, thrombopoietin receptor agonists, and hematocrit optimization in conditions of the joint work of a multidisciplinary team — anesthesiologists, surgeons and hematologists. To improve the results of treatment for thrombocytopenia and to minimize the risks in the perioperative period, we recommend a multidisciplinary approach to the preparation and management of such patients and the individual use of various perioperative strategies to increase the number of platelets and reduce intraoperative bleeding in case of thrombocytopenia of various etiologies.

Keywords: thrombocytopenia; perioperative period; intensive care

Галушко О.А.¹, Дзюба Д.О.², Недашківський С.М.²

¹ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Професор Шлапак Ігор Порфирійович у спогадах і роздумах учнів (до 80-ліття від дня народження)



Є люди, які одного разу входять у твою долю, завойовують твоє серце і залишаються там назавжди. Вони ведуть тебе по життю, вчасно підказуючи правильний шлях і підправляючи невпевнені та помилкові кроки. А потім уходять, залишаючи по собі тяжкий і невгамовний біль втрати. Таким був Ігор Порфирійович Шлапак — доктор медичних наук, професор, який протягом майже 20 років (1996–2015) завідував кафедрою анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Ігор Порфирійович Шлапак народився 29 вересня 1943 року в сім'ї педагогів на Вінниччині. У 1968 році закінчив з відзнакою Київський медичний інститут імені О.О. Богомольця, у 1970-му вступив до аспірантури на кафедру анестезіології і реаніматології Київського державного інституту удосконалення лікарів, міцно зв'язавши своє життя з цим науковим і навчальним закладом. Після захисту кандидатської дисертації (1975) працював асистентом, а з 1987 року — доцентом кафедри анестезіології і реаніматології. Сухі цифри біографії.

А за ними — щоденна праця, сотні хворих, операцій, знеболювань. Сьогодні мало хто знає, але широке застосування подовженої спінальної анестезії розпочалося в Україні після того, як майбутній професор І.П. Шлапак показав у своїй докторській дисертації (1995) переваги цього методу знеболювання, обґрунтував можливість застосування ад'ювантів і передбачив основні схеми сучасної нейроаксильної анестезії.

Наукові інтереси І.П. Шлапака були надзвичайно широкими і стосувалися проблем інтенсивної терапії черепно-мозкової та поєднаної травм, гострих отруєнь та інсультів, сепсису, шоку, гострого панкреатиту, лікування больових синдромів, застосування регіонарної анестезії тощо. Думки та ідеї Ігоря Порфирійовича стали підґрунтям понад 350 наукових публікацій з різних проблем анестезіології та інтенсивної терапії, серед яких 17 наукових посібників і монографій. Він був членом редакційних рад і редколегій 7 наукових медичних часописів, беззмінним головним організатором і співголовою оргкомітету



З батьками



З колегами в операційній Київської міської лікарні № 15

міжнародних форумів «Британо-Український симпозиум з анестезіології та інтенсивної терапії», що стали відомими і популярними не тільки в Україні, але й далеко за її межами.

Серед наукових напрямків, які розвивав Ігор Порфирійович Шлапак, значне місце посідали проблеми медицини невідкладних станів. Він був автором багатьох посібників і статей у вітчизняних і закордонних виданнях, присвячених інтенсивній терапії гострих захворювань серцево-судинної, дихальної, нервової та ендокринної систем. А навчальний посібник «Цукровий діабет: погляд з позиції лікаря-анестезіолога» став справжнім бестселером і настільною книгою для цілого покоління українських анестезіологів.

Сотні учнів серед лікарів по всій Україні, незліченна кількість молодих фахівців-інтернів, широке коло викладачів і колег по кафедрі, багато з яких самі вже стали професорами й доцентами, вважають вчителем саме Ігоря Порфирійовича. Круговерть життя... І ніколи, особливо якщо питання стосувалося майбутньої долі того чи іншого колеги, він не поспішав. Не поспішав із прийняттям різкого чи необдуманого рішення.

«З цією думкою треба переспати!» — нерідко говорив Ігор Порфирійович з приводу тієї чи іншої «ризикованої» пропозиції. І ці слова стали крилатими, їх знали і повторювали всі співробітники кафедри як приклад поміркованості та мудрості.

Є ще одна когорта людей, для яких ім'я Ігоря Порфирійовича Шлапака назавжди залишиться одним з найголовніших у житті. Двадцять шість кандидатів та сім докторів медичних наук підготував професор І.П. Шлапак. Усі вони зберігають у серці його ім'я як наукового батька, людини, яка відкрила їм двері та дала дорогу у широкий світ науки.

Ігор Порфирійович Шлапак здобув значне академічне визнання в науковому середовищі країни: заслужений діяч науки і техніки України (2003), академік Академії наук вищої освіти (2010), віцепрезидент Асоціації анестезіологів України, голова спеціалізованої вченої ради Д.26.613.02 із захисту докторських і кандидатських дисертацій при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член проблемної комісії з анестезіології та інтенсивної терапії МОЗ та НАМН України.



На конференції

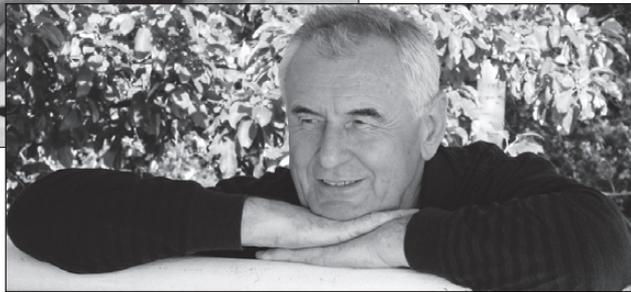


Погляд у майбутнє

Видатний Науковець, Учитель, Лікар... А ще він був звичайною людиною. Дуже любив Україну — був її справжнім патріотом. Добре знав і любив українську поезію і українську пісню, щиро переживав за сьогоднішній день і майбутнє рідної країни, за долю народу, за долю дітей і онуків. І щиро бажав усім добра і миру...

Ігор Порфірійович був чуйним до чужої біди та швидко відгукувався на прохання про допомогу. Він однаково ретельно ставився як до консультації майбутнього президента України у м. Відні, так і до консультації простої людини в районній лікарні на Київщині, Черкащині чи Луганщині. Одного разу він розповідав, як зимою провів 16 жахливих годин у «жигулях» дорогою на Луганщину, коли консультував родича місцевого лікаря. Зимова дорога була настільки важкою, що він не раз ризикував перетворитися з консультанта на постраждалого. А якось дорогою до лікарні «Феофанія» він таки потрапив в аварію. На щастя, тоді професор не постраждав (лише отримав забій плеча), але до кінцевого пункту дістався вже іншим автомобілем і свою місію виконав у повному обсязі... Останніми роками йому важко було особисто консультувати хворих, тому в інші міста він уже направляв своїх учнів — молодих співробітників кафедри. Проте його досвід та поради як щодо конкретного хворого, так і стосовно принципів проведення таких консультацій були безцінними.

Він дуже добре розбирався в людях. І міг одразу побачити у надміру пихатому та «перспективному» спів-



робітникові нездару й неука, а натомість запросити на кафедру нікому не відомого лікаря з маленької районної лікарні, розпізнавши у ньому майбутнього професора.

А про інтелігентність Ігоря Порфірійовича ходили легенди! Особливо яскраво це проявлялося в умінні підтримувати гарячі наукові дискусії на спеціалізованій захисній вченій раді в доброзичливому дусі та рамках взаємоповаги. У буденному житті він був завжди усміхнений, приязний, ввічливий. На кафедрі та консультаціях — коректний і уважний до чужої думки, погляду, точки зору. Енциклопедичні знання й широка ерудиція робили його надзвичайно цікавим співрозмовником.

І завжди — повага до чужої позиції, хоча й за готовності відстоювати власну.

Ця якість — вміння відстоювати свою наукову позицію — особливо яскраво проявилася під

час редагування Ігорем Порфірійовичем першого національного підручника «Анестезіологія та інтенсивна терапія». Це велике двотомне видання стало видатною подією в сучасній українській анестезіології. Тільки близькі й рідні, а також колеги по кафедрі, які займалися редагуванням матеріалів підручника, знають справжню ціну цього видання. Десятки відредагованих розділів, сотні переписаних сторінок, нескінченні орфографічні, стилістичні, смислові правки. І все це на плечах головного редактора — Ігоря Порфірійовича Шлапака.

Серце щемить, біль не вщухає і не дає думкам вільно вкладатися на папір. Так вирішила доля, що життєвий шлях професора завершився дуже рано. У неповних 72 роки, 20 вересня 2015 року, Ігор Порфірійович Шлапак пішов у засвіти. Але він назавжди залишиться у пам'яті учнів і друзів як видатний науковець, учитель і колега, високоінтелігентна та чуйна Людина. ■

Для нотаток

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA

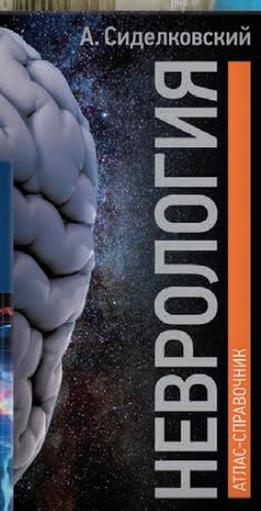
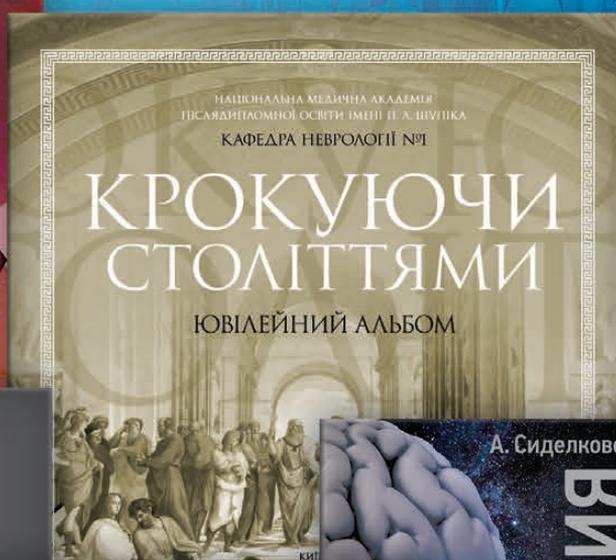


(044) 390-0055



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ



АКСИМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ