

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 19, № 7, 2023

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



# МЕДИЦИНА<sup>®</sup> НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Том 19, № 7, 2023

ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ  
У РАНЬОМУ ПОСТАБЛЯЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ:  
ПРИЧИНИ ВИНИКНЕННЯ І ЛІКУВАННЯ

EMERGENCY TREATMENT  
OF RUPTURED ABDOMINAL ANEURYSM

ДОРОЖНЬО-ТРАНСПОРТНА ТРАВМА  
ЯК МЕДИКО-САНІТАРНИЙ НАСЛІДОК НАДЗВИЧАЙНОЇ  
СИТУАЦІЇ ТЕХНОГЕННОГО ХАРАКТЕРУ В УКРАЇНІ

HYPERTENSIVE SUPRATENTORIAL INTRACEREBRAL  
HEMORRHAGE:  
CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, TREATMENT

CLINICAL TRIAL RESEARCH ON FURAGIN-INDUCED  
ANAPHYLACTIC SHOCK:  
ASSESSING MECHANISMS AND PREVENTIVE STRATEGIES

  
ZASLAVSKY<sup>®</sup>  
Publishing house  
[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

**ТЕМА НОМЕРА:  
ВИБРАНІ АСПЕКТИ  
НЕВІДКЛАДНОЇ  
МЕДИЦИНИ**

**7**

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ  
ТА ПРАЦЮЙ  
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА  
ГІГІЄНА  
МЕДИЧНИХ  
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

---

**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, № 7, 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, № 7, 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 Інтер-  
нет вченою радою ДУ «ІЗНХ НАМН України», протокол № 9  
від 10.11.2023*

Українською та англійською мовами

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

Формат 60×84/8. Ум.-друк. арк. 7,44  
Тираж 12 000 прим. Зам. 2023-mns-134

Адреса редакції:  
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна  
Тел.: +38 (057) 715-33-41.  
E-mail: medredactor@i.ua  
nikonov.vad@gmail.com  
alexfeskov1963@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, № 7, 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. 9 dated 10.11.2023*

In Ukrainian and English

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

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 7,44  
Circulation 12000. Order 2023-mns-134

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

## Лікарю, що практикує

*Пророк С.Ю.*Фібриляція передсердь у ранньому  
постабляційному періоді: причини  
виникнення і лікування ..... 6

## Науковий огляд

*Чуклін С.М., Чуклін С.С.*Роль нейтрофільних позаклітинних пасток  
при тромбозі ..... 10*E. Nuellari, E. Prifti, E. Halili*Невідкладна допомога при розриві аневризми  
аорти черевної порожнини ..... 20

## Оригінальні дослідження

*Гур'єв С.О., Кушнір В.А., Соловйов О.С., Кушнір Г.П.*Дорожно-транспортна травма  
як медико-санітарний наслідок надзвичайної  
ситуації техногенного характеру в Україні.  
Повідомлення друге: порівняльна  
характеристика клініко-епідеміологічних ознак  
(статі та віку) ..... 27*Камінський А.*Гіпертензивний супратенторіальний  
внутрішньомозковий крововилив:  
клініка, діагностика, лікування ..... 37*Ніязова С., Ніязов Б.*Компетентісно-орієнтована програма  
підвищення якості безперервної  
медичної освіти лікарів ..... 42*M.Z. Lisiecka*Клінічні дослідження анафілактичного шоку,  
спричиненого фурагіном: оцінка механізмів  
і профілактичних стратегій ..... 50*Шапринський В., Шапринський Є.*Оптимізація хірургічного лікування  
атеросклерозу нижніх кінцівок  
та інфраренальної аорти ..... 57

## Contents

## Editor's Page

Appeal of editor-in-chief ..... 5

## Practicing Physician

*S. Yu. Prorok*Atrial fibrillation in the early  
postablation period: causes  
and treatment ..... 6

## Scientific Review

*S.M. Chooklin, S.S. Chuklin*The role of neutrophil extracellular traps  
in thrombosis ..... 10*E. Nuellari, E. Prifti, E. Halili*Emergency treatment of ruptured abdominal  
aneurysm ..... 20

## Original Researches

*S.O. Guryev, V.A. Kushnir, O.S. Soloviov, G.P. Kushnir*Traffic injury as a medical  
and sanitary consequence of a man-made  
emergency in Ukraine. Report two:  
comparative characteristics of clinical  
and epidemiological signs  
(gender and age) ..... 27*Kaminskyi*Hypertensive supratentorial intracerebral  
hemorrhage: clinical picture, diagnosis,  
treatment ..... 37*S. Niyazova, B. Niyazov*Competence-oriented program to improve  
the quality of continuing medical education  
for doctors ..... 42*M.Z. Lisiecka*Clinical trial research on furagin-induced  
anaphylactic shock: assessing mechanisms  
and preventive strategies ..... 50*V. Shaprynskyi, Y. Shaprynskyi*Optimization of surgical treatment  
for lower extremities and infrarenal aorta  
atherosclerosis ..... 57

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.7.2023.1625>

## Шановні колеги!

Як і обіцяли, ми відновили строки виходу нашого з вами журналу, і ви тримаєте в руках сьогоднішній номер «Медицини невідкладних станів».

Цей номер ви отримаєте вже в грудні, і ми не встигли озирнутися, як минув цей дуже непростий і дуже важкий рік і для нас, і для нашої УЛЮБЛЕНОЇ КРАЇНИ. Рік, повний тривоги і, звичайно ж, надій, що все ось-ось закінчиться НАШОЮ ПЕРЕМОГОЮ... І знову буде СВІТ, ТИША, і ми всі полегшено зітхнемо і будемо радіти СОНЕЧКУ... Але ми не здаємося і дуже сподіваємося і віримо, що наступного нового року в НАШУ КРАЇНУ,

В НАШІ БУДИНКИ увійде АНГЕЛ, усміхнеться і скаже: «Я ПРИНЕС ВАМ СВІТ, ТИШУ, ПОСМІШКУ, ЩАСТЯ ТА БЛАГОПОЛУЧЧЯ! ХАЙ ЩАСТИТЬ НАШІЙ ЛЮБІЙ КРАЇНІ І НАМ УСІМ!»

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

УДК 616.12-008.313.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.7.2023.1626>

Пророк С.Ю.

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

## Фібриляція передсердь у ранньому постабляційному періоді: причини виникнення і лікування

**Резюме.** Широке впровадження катетерного лікування при фібриляції передсердь призвело до значного зростання пулу пацієнтів, яким виконується ця процедура. Розуміння особливостей перебігу хвороби у ранньому періоді після катетерного лікування є важливою складовою системного лікування таких хворих, що поліпшує як безпосередні результати, так і віддалені. Цей проміжок часу отримав назву «сліпий період», становить 3 міс. і зазвичай може супроводжуватися повторними або навіть більш частими епізодами аритмії. У цій публікації розглядаються сучасні підходи і методи ведення та лікування пацієнтів з фібриляцією передсердь саме у сліпому періоді.

**Ключові слова:** аритмії; фібриляція передсердь; абляція; катетерна деструкція; антиаритмічна терапія

### Вступ

Фібриляція передсердь (ФП) є однією із найпоширеніших аритмій у світі, що значно впливає на якість і тривалість життя пацієнтів [1–3]. Традиційний підхід у лікуванні цієї аритмії включає дві стратегії: контроль частоти серцевих скорочень і контроль ритму. Контроль ритму продемонстрував переваги над контролем частоти серцевих скорочень через те, що як перший етап завжди розглядається саме утримання нормального ритму. З цією метою застосовується як медикаментозне лікування, так і катетерна ізоляція легеневих вен (ІЛВ) [6].

Катетерна абляція ФП є ефективним і доведеним методом утримання синусового ритму, що набув значного поширення у клінічній практиці. Через складний патогенез та прогресуючий, хронічний перебіг цього виду аритмії критерії успіху та менеджмент пацієнтів, яким була виконана катетерна ІЛВ, значно відрізняються від інших суправентрикулярних тахіаритмій. І мають низку особливостей [4, 5, 7, 8].

Одним з важливих питань ведення пацієнтів після катетерної ізоляції легеневих вен є ранній постабляційний період, що в більше ніж половині випадків вимагає активної участі лікаря та корекції і оптимізації терапії.

### Фібриляція передсердь у ранньому постабляційному періоді

Принциповою відмінністю катетерного лікування фібриляції передсердь від більшості інших суправентрикулярних тахікардій є значний об'єм тканин, що є цілком абляції. У низці досліджень було встановлено, що саме легеневі вени і тканини навколо них відіграють значну роль у патогенезі фібриляції передсердь, будучи джерелом спонтанної патологічної електричної активності. На основі результатів цих досліджень було запропоновано проводити їх електричну ізоляцію. Ця тактика продемонструвала значне зменшення кількості проявів аритмії у хворих [7–10].

Широке застосування ізоляції легеневих вен для лікування фібриляції передсердь дало можливість більш детально дослідити як безпосередні, так і віддалені результати цієї процедури. Виявилось, що у ранньому постабляційному періоді майже в 50 % пацієнтів спостерігалися різні порушення ритму, серед яких як пароксизми фібриляції передсердь, так і інші аритмії, що не фіксувалися до процедури. Більш того, низка пацієнтів мали значне збільшення кількості епізодів аритмії, ніж було до абляції [11–15].

Подальші спостереження виявили, що у віддаленому періоді відмічалась стабілізація стану з суттєвим



зменшенням або зникненням аритмії. Спроби провести кореляцію між епізодами аритмії в ранньому постабляційному періоді і віддаленим результатом виявили слабкий взаємозв'язок. Тобто наявність фібриляції передсердь відразу після процедури не була абсолютним предиктором неуспіху втручання [16, 17].

Фактори, що сприяли ранньому рецидиву аритмії, можна умовно розділити на минуші і перманентні. До минутих причин було віднесено активний запальний асептичний процес унаслідок термічної травми [18] і відтермінований ефект консолідації рубцевої тканини [19]. Тоді як до перманентних — неповну ізоляцію вен або їх реконекцію [16, 21, 22] та прогресування патологічного субстрату [20]. Відсутність об'єктивних критеріїв, за допомогою яких було б можливо чітко диференціювати оборотність причини раннього рецидиву, призвела до єдиного логічного рішення — вибіркової тактики. У процесі подальших досліджень було встановлено середню тривалість часу, протягом якого спостерігалось повне нівелювання оборотних причин, — 3 місяці. З огляду на низьку прогностичну значимість для віддаленого результату процедури цей проміжок часу отримав назву «сліпий період». Тому, згідно із сучасними рекомендаціями, оцінка результату процедури проводиться виключно після сліпого періоду [16, 17].

## Роль антиаритмічної терапії у ранньому постабляційному періоді

Незважаючи на низьку прогностичну значимість епізодів аритмії у сліпому періоді, вони все одно є причиною скарг пацієнта та зниження якості життя і можуть потребувати активної участі лікаря. З огляду на це доцільним є превентивний підбір антиаритмічної терапії на постійній основі, протягом усього сліпого періоду для зменшення симптомів [24, 25].

Підбір превентивної антиаритмічної терапії проводиться згідно з існуючими рекомендаціями [23], але з урахуванням особливостей постабляційного періоду. Перш за все це відносно короткий проміжок часу, коли приймається препарат, а отже, менший шанс на розвиток небажаних ефектів терапії. Другим аспектом є можливість повернення до препаратів, що були неефективні до втручання [26].

Відносно коротка тривалість сліпого періоду дозволяє частіше призначати такий ефективний, але токсичний препарат, як аміодарон. Однак необхідно враховувати, що катетерна ІЛВ не має абсолютної ефективності, через що частина пацієнтів буде потребувати прийому ліків і після 3 місяців спостереження. Тому, хоча аміодарон і отримав І клас рекомендацій для застосування при лікуванні ФП, він має призначатися з обережністю з огляду на його токсичні ефекти [23]. Особливо це стосується пацієнтів, які вже мали ускладнення, пов'язані з хронічною терапією цим препаратом, або мають коморбідні стани, що можуть загостритися на фоні такої терапії (компенсований гіпертиреоз, фотосенсибілізація, псоріаз тощо).

Іншим досить поширеним антиаритмічним засобом для лікування ФП є соталол. Проте останні досліджен-

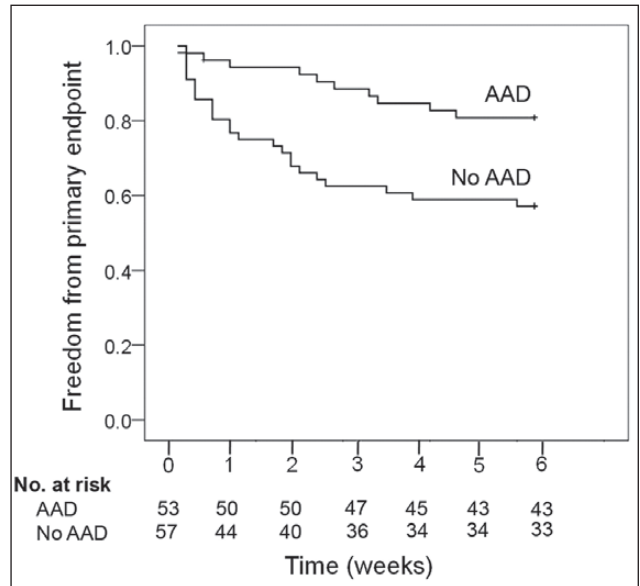


Рисунок 1

ня продемонстрували підвищення рівня летальності у пацієнтів, які його приймали [27]. У зв'язку з цим препарат не рекомендований для рутинного призначення у хворих з ФП [23]. Але з урахуванням короткого періоду терапії ця проблема може бути неактуальною в контексті сліпого періоду.

На фоні токсичності аміодарону та проблем щодо безпеки застосування соталолу значного поширення у лікуванні ФП набувають препарати ІС, а саме флекаїнід і пропафенон. Оцінка профілю безпеки флекаїніду і пропафенону у віддаленому періоді продемонструвала перевагу над соталолом і еквівалентні результати порівняно з аміодароном [27]. Більш того, екстракардіальна токсичність цих двох препаратів була значно нижчою, ніж у аміодарону.

Особливістю застосування пропафенону і флекаїніду є необхідність враховувати протипоказання, які включають наявність структурної патології серця, ішемічної хвороби серця з ознаками ішемії і серцевої недостатності, що досить часто зустрічається у хворих з ФП. Проте треба мати на увазі, що наявність самого діагнозу «ішемічна хвороба серця» без задокументованих епізодів ішемії не є протипоказанням для застосування препаратів ІС. У контексті сліпого періоду може виникати питання про безпеку застосування цих засобів, адже абляція створює структурне пошкодження серця, проте дослідження продемонстрували безпечність флекаїніду і пропафенону в цій групі пацієнтів [28].

Таким чином, у процесі підбору антиаритмічної терапії в сліпому періоді варто керуватися індивідуальним профілем пацієнта, намагаючись звести до мінімуму небажані ефекти терапії і отримати прийнятний лікувальний ефект. За відсутності протипоказань перевагу слід віддавати препаратам класу ІС, наприклад флекаїніду як менш токсичному засобу. Тоді як аміодарон є безальтернативним препаратом вибору у хворих із серцевою недостатністю. А соталол може обґрунтовано і успішно застосовуватися за наявності клінічно значимих шлуночкових порушень ритму серця.

## Електрична кардіоверсія у сліпому періоді

Електрична кардіоверсія (ЕК), або електроімпульсна терапія (ЕІТ), — досить ефективний немедикаментозний засіб боротьби за синусовий ритм у пацієнтів з ФП, доцільність застосування якого продиктована тими ж причинами, що і призначення антиаритмічних засобів, а саме зменшенням скарг і поліпшенням якості життя у сліпому періоді.

Ця методика може застосовуватись як у комбінації з антиаритмічними засобами, так і самостійно. Очевидно, що комбінована терапія має більшу ефективність у відновленні й утриманні нормального ритму [29–32].

Важливим є час проведення ЕІТ щодо часу початку нового епізоду аритмії. У низці досліджень ЕК виконувалась у проміжку часу від 24 годин з початку аритмії і до 30 діб. При аналізі віддалених результатів виявилось, що хворі, яким кардіоверсія виконувалась раніше, мали більші шанси на утримання синусового ритму порівняно з тими, у кого процедура відкладалася [33–35].

Іншим прогностичним критерієм є кількість повторних ЕК, що було проведено хворому протягом сліпого періоду. При виконанні 3 і більше кардіоверсій прогноз щодо утримання нормального ритму серця був несприятливий [36, 37]. Тоді як швидке проведення повторної процедури при рецидиві аритмії після першої ЕК збільшувало час утримання нормального ритму [38].

З огляду на високу ефективність, простоту виконання і безпечність при дотриманні відповідних рекомендацій поріг для проведення кардіоверсії в сліпому періоді має бути низьким.

## Висновки

Широке впровадження катетерної ІЛВ при ФП призвело до значного зростання пулу пацієнтів, яким виконується ця процедура. Розуміння особливостей перебігу хвороби у ранньому періоді після катетерної ІЛВ є важливою складовою системного лікування таких хворих, що поліпшує як безпосередні результати, так і віддалені. Цей проміжок часу отримав назву «сліпий період», становить 3 міс. і зазвичай може супроводжуватися повторними або навіть більш частими епізодами аритмії.

Хоча поява порушень ритму в сліпому періоді має низьку прогностичну значимість для віддалених результатів, вони все одно є причиною скарг пацієнта та зниження якості життя. З метою контролю цих симптомів і подальшого дотримання стратегії контролю ритму необхідним є застосування як антиаритмічних ліків, так і електричної кардіоверсії [2, 3].

Вибір антиаритмічного засобу базується на сучасних рекомендаціях та індивідуальних особливостях пацієнта, хоча і модифікований відносно коротким часом сліпого періоду. Ціллю лікування є зменшення симптомів і проявів аритмії без підвищення ризиків, пов'язаних з небажаними ефектами антиаритмічної терапії. Варто уникати невиправданого призначення аміодарону в тих випадках, коли не протипоказана терапія флекаїнідом або пропафеноном. Тривалий прийом соталолу асоційований з більшими ризиками

летальності, тому цей препарат теж не варто розглядати як терапію першої лінії [23].

Електрична кардіоверсія є простим, доступним, безпечним і ефективним методом відновлення синусового ритму при неефективності антиаритмічної терапії. Раннє проведення кардіоверсії і агресивне утримання синусового ритму поліпшує віддалені результати катетерної ІЛВ [33–35]. Але водночас проведення 3 і більше ЕК протягом сліпого періоду є прогностично несприятливим фактором [36, 37].

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

1. Chugh S.S., et al. *Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study.* *Circulation.* 2014. 129(8). 837-847.
2. Colilla S., et al. *Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population.* *Am. J. Cardiol.* 2013. 112(8). 1142-1147.
3. Dorian P., et al. *The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy.* *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. 36(4). 1303-1309.
4. Wijffels M.C., et al. *Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats.* *Circulation.* 1995. 92(7). 1954-1968.
5. Walters T.E., et al. *Progression of atrial remodeling in patients with high-burden atrial fibrillation: Implications for early ablative intervention.* *Heart Rhythm.* 2016. 13(2). 331-339.
6. Hindricks, et al., *ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial G. fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC.* *European Heart Journal.* 2021 Feb 1. 42. Iss. 5. 373-498.
7. Calkins H., et al. *2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation 1547-5271/© 2017 HRS; EHRA, a registered branch of the ESC; ECAS; JHRS and APHRS; and SOLAECE.*
8. Pappone C., et al. *Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation.* *Circulation.* 2000. 102(21). 2619-2628.
9. Pappone C., et al. *Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system.* *Circulation.* 1999. 100(11). 1203-1208.
10. Arentz T., et al. *Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study.* *Circulation.* 2007. 115(24). 3057-3063.
11. O'Donnell D., et al. *Delayed cure despite early recurrence after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation.* *Am. J. Cardiol.* 2003. 91(1). 83-85.
12. Jiang H., et al. *Predictors of early recurrence and delayed cure after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation without structural heart disease.* *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2006. 15(3). 157-163.
13. Richter B., et al. *Frequency of recurrence of atrial fibrillation within 48 hours after ablation and its impact on long-term outcome.* *Am. J. Cardiol.* 2008. 101(6). 843-847.

14. Vasamreddy C.R., et al. Predictors of recurrence following catheter ablation of atrial fibrillation using an irrigated-tip ablation catheter. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004. 15(6). 692-697.
15. Bertaglia E., et al. Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2005. 28(5). 366-371.
16. Willems S., et al. Redefining the blanking period after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: insights from the ADVICE (Adenosine Following Pulmonary Vein Isolation to Target Dormant Conduction Elimination) trial. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2016. 9(8).
17. Reddy V.Y., et al. Balloon catheter ablation to treat paroxysmal atrial fibrillation: what is the level of pulmonary venous isolation? *Heart Rhythm.* 2008. 5(3). 353-360.
18. Saliba W., et al. Atrial fibrillation ablation using a robotic catheter remote controlsystem: initial human experience and long-term follow-up results. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. 51(25). 2407-2411.
19. Hsieh M.H., et al. Alterations of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. *Circulation.* 1999. 100(22). 2237-2243.
20. Fenelon G., Brugada P. Delayed effects of radiofrequency energy: mechanisms and clinical implications. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1996. 19(4 Pt 1). 484-489.
21. Natale A., et al. Catheter ablation approach on the right side only for paroxysmal atrial fibrillation therapy: long-term results. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2000. 23(2). 224-233.
22. Gerstenfeld E.P., et al. Mechanisms of organized left atrial tachycardias occurring after pulmonary vein isolation. *Circulation.* 2004. 110(11). 1351-1357.
23. Hindricks G. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2020. 42. 373498 ESC GUIDELINES. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
24. Roux J.F., et al. Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study). *Circulation.* 2009. 120(12). 1036-1040.
25. Leong-Sit P., et al. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study): six-month follow-up study. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2011. 4(1). 11-14.
26. Duytschaever M., et al. Pulmonary vein isolation With vs. without continued antiarrhythmic Drug treatment in subjects with Recurrent Atrial Fibrillation (POWDER AF): results from a multicentre randomized trial. *Eur. Heart. J.* 2018. 39. 14291437.
27. Valembois L., et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019. 9. CD005049.
28. Kazuaki Kaitani, et al. On behalf of the EAST-AF Trial Investigators Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial. *European Heart Journal.* 2016. 37. 610-618. doi: 10.1093/eurheartj/ehv501.
29. Climent V.E., et al. Effects of pretreatment with intravenous flecainide on efficacy of external cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2004. 27. 368372.
30. Mussigbrodt A., et al. Vernakalant-facilitated electrical cardioversion: comparison of intravenous vernakalant and amiodarone for drug-enhanced electrical cardioversion of atrial fibrillation after failed electrical cardioversion. *Europace.* 2016. 18. 5156.
31. Singh S.N., et al. Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: a substudy of the SAFE-T trial. *Heart Rhythm.* 2009. 6. 152155.
32. Oral H., et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N. Engl. J. Med.* 1999. 340. 18491854.
33. Baman T.S., et al. Time to cardioversion of recurrent atrial arrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation and long-term clinical outcome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2009. 20(12). 1321-1325.
34. Malasana G., et al. A strategy of rapid cardioversion minimizes the significance of early recurrent atrial tachyarrhythmias after ablation for atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2011. 22(7). 761-766.
35. Sponga S., et al. Role of an aggressive rhythm control strategy on sinus rhythm maintenance following intra-operative radiofrequency ablation of atrial fibrillation in patients undergoing surgical correction of valvular disease. *J. Cardiol.* 2012. 60(4). 316-320.
36. Sairaku A., et al. Learning curve for ablation of atrial fibrillation in medium-volume centers. *J. Cardiol.* 2011. 57(3). 263-268.
37. Sairaku A., et al. How many electrical cardioversions should be applied for repetitive recurrences of atrial arrhythmias following ablation of persistent atrial fibrillation? *Europace.* 2011. 13(12). 1703-1708.
38. Voskoboinik A., et al. A comparison of early versus delayed elective electrical cardioversion for recurrent episodes of persistent atrial fibrillation: a multi-center study. *Int. J. Cardiol.* 2019. 284. 3337.

Отримано/Received 17.08.2023

Рецензовано/Revised 24.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 27.09.2023

S.Yu. Prorok

Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

### Atrial fibrillation in the early postablation period: causes and treatment

**Abstract.** The widespread introduction of catheter-based treatment for atrial fibrillation has led to a significant increase in the number of patients undergoing this procedure. Understanding the disease characteristics in the early period following catheter-based treatment is an important component of the systemic treatment of such patients, which improves both immediate and long-term outcomes. This time interval is referred to as the blanking period,

it lasts for 3 months and may usually be accompanied by recurrent or even more frequent arrhythmia episodes. This publication discusses modern approaches and methods for managing and treating patients with atrial fibrillation specifically during the blanking period.

**Keywords:** arrhythmias; atrial fibrillation; ablation; catheter-based treatment; antiarrhythmic therapy



УДК 616-005.6:616.155.2]-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.7.2023.1627>

Чуклін С.М., Чуклін С.С.

Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

## Роль нейтрофільних позаклітинних пасток при тромбозі

**Резюме.** Відповідно до клітинної моделі гемостазу процес згортання крові поданий у вигляді трьох фаз: ініціації, посилення і поширення, кожна з яких включає декілька послідовних стадій. Водночас утворення тромбу часто пояснюють тріадою Virchow: застій кровотоку, пошкодження стінок судин і гіперкоагуляція. За класичними уявленнями, один із трьох згаданих чинників може призвести до тромбоутворення. За останнє десятиліття розширились наші знання про перехресний зв'язок між коагуляцією, запаленням і вродженою імунною активацією і участь нейтрофільних позаклітинних пасток у цих процесах. У даному короткому огляді показана їх роль при тромбозі через механізми активування тромбоцитів, комплементу, взаємодію з факторами згортання крові й пошкодження ендотелію судин. Пошук літератури здійснювався в базі даних MEDLINE на платформі PubMed.

**Ключові слова:** тромбоз; нейтрофільні позаклітинні пастки; тромбоцити; комплемент; ендотеліальні клітини; огляд

### Вступ

Кожна четверта людина в усьому світі помирає від тромбозів, які є головним фактором глобального тягаря захворювань [1], що включає ішемічну хворобу серця, ішемічний інсульт і венозну тромбоемболію.

Щоб покращити профілактику, діагностику й лікування тромбозу, необхідно добре розуміти механізми, які лежать в його основі. Вважалося, що тромбоз є кульмінацією порушення жорстко регульованого балансу прокоагулянтних і антикоагулянтних факторів, фібринолітичних механізмів набутих або успадкованих факторами ризику [2]. Фізіологію утворення тромбу часто пояснюють тріадою Virchow, яка включає три категорії: застій кровотоку, пошкодження стінок судин і гіперкоагуляцію [3].

Сучасне розуміння тромботичного процесу почало розвиватися у 2005 році, коли Gross зі співавторами повідомили, що лейкоцити рекрутуються до зростаючого тромбу зазвичай через 2–3 хвилини після травми, і з часом цей показник збільшується [4]. Це з'ясувало роль нейтрофілів, зокрема нейтрофільних позаклітинних пасток (НПП), як головних учасників протромботичного стану як в артеріальних, так і в венозних тромботичних подіях [5]. НПП були ідентифіковані як нові гравці у формуванні тромбів, і стає все більше доказів їх наявності при різній патоло-

гії, що включає інфекції, рак, ендотеліальну дисфункцію (ЕД), атеросклероз, тромбоз та ішемію. НПП присутні у свіжих тромбах від осіб з гострим інфарктом міокарда [6], їх високі рівні знаходять у крові в пацієнтів з тяжкою травмою та мікросудинним тромбозом при гострому ураженні легенів [7] і в пацієнтів з тромботичними мікроангіопатіями [8]. НПП сприяють тромбозу через прямі й непрямі механізми, хоча роль інтактних НПП та їх компонентів у ньому залишається суперечливою [9].

У даному огляді розглядається роль НПП у тромботичних процесах.

### Утворення НПП

Активовані нейтрофіли здатні вивільняти позаклітинні пастки, які захоплюють і розкладають патогени й циркулюючі клітини крові [10, 11]. Описано два механізми їх утворення, або нетозу (NETosis). Перший (механізм загибелі) призводить до самогубства клітин і триває кілька годин [11], другий (життєвий нетоз) [12] дозволяє нейтрофілам виживати у без'ядерній формі, здатній до фагоцитозу — функції, яка не залежить від синтезу білка, а тому не потребує ядра. Суїцидальний нетоз залежить від вироблення вільних радикалів НАДФН-оксидазою 2 [11], механізм життєвого нетозу включає сигнальний

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

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

Для кореспонденції: Чуклін Сергій Миколайович, доктор медичних наук, професор, медичний центр Святої Параскеви, вул. Софії Яблонської, 7, м. Львів, 79000, Україна; e-mail: chooklin\_serge@hotmail.com; контактний тел.: +38 (050) 989 25 59

For correspondence: Serge Chooklin, Dr Sc., Professor, Saint Paraskeva Medical Center, Sophia Yablonska, 7, Lviv, 79000, Ukraine; e-mail: chooklin\_serge@hotmail.com; phone +38 (050) 989 25 59

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

шлях TLR-2 з ліпoteйхоєвою кислотою як лігандом, а також індукований комплементом феномен опсонізації [12]. Обидва механізми супроводжуються морфологічними змінами [13]: хроматин спочатку деконденсується, ядро втрачає свої часточки, цитоплазма дегранулюється, і вивільняються НПП. Нещодавно був описаний третій тип нетозу — мітохондріальні НПП, що складаються з мітохондріальної ДНК, яка вивільняється життєздатними клітинами [14].

НПП складаються з деполімеризованого хроматину (ДНК і гістони), нейтрофільної еластази (НЕ), катепсину G, мієлопероксидази (МПО), лактоферину, пентапептидази 3, желатинази, протеази 3, пептидогліканзв'язуючого білка, HMGB1 (High mobility group box 1), кальпротектину, кателіцидинів, дефензинів, і ці структури функціонують як сітка [10, 15–17]. Речовини, що виробляються НПП, можуть або дифундувати по інтерстицію органів, або вивільнятися в просвіт судин і прикріплюватися до судинної стінки вузьких капілярів [18].

### НПП як каркас для тромбу

НПП можуть сприяти розвитку тромбозу, утворюючи каркас, який індукуює адгезію, активацію та агрегацію тромбоцитів, рекрутує еритроцити й підтримує стабільність тромбу разом із фібронектином,

фібриногеном і фактором von Willebrand (VWF) [19]. Цей каркас також підтримує відкладення фібрину шляхом зв'язування з фібриногеном, може сприяти утворенню тромбу без присутності фібрину, а багато його компонентів можуть також активно запускати активацію тромбоцитів і згортання крові [20]. Наприклад, безклітинна ДНК також зміцнює ультраструктуру тромбу, створюючи каркас для зв'язування еритроцитів, тромбоцитів, фібрину і факторів згортання [21]. Вважається, що кістяк «ДНК — гістони» додає стабільність фібриновій основі в тромбах [22]. Також НПП забезпечують основу для фактора XII (ФХІІ) і тканинного фактора (ТФ), а також прокоагулянтних позаклітинних везикул, наприклад тих, що містять ТФ [23].

Агрегація НПП у коронарних артеріях і при тромботичному інсульті свідчить про те, що вони можуть сприяти зростанню й стабільності тромбу [6, 24].

### Взаємодія НПП і тромбоцитів

Тромбоцити, контактуючи з НПП, стають активованими [3] (рис. 1). Катепсин G і гістони, особливо Н3 і Н4, а також тканинний фактор безпосередньо активують тромбоцити. Мікροчастинки PtdSer+ve у

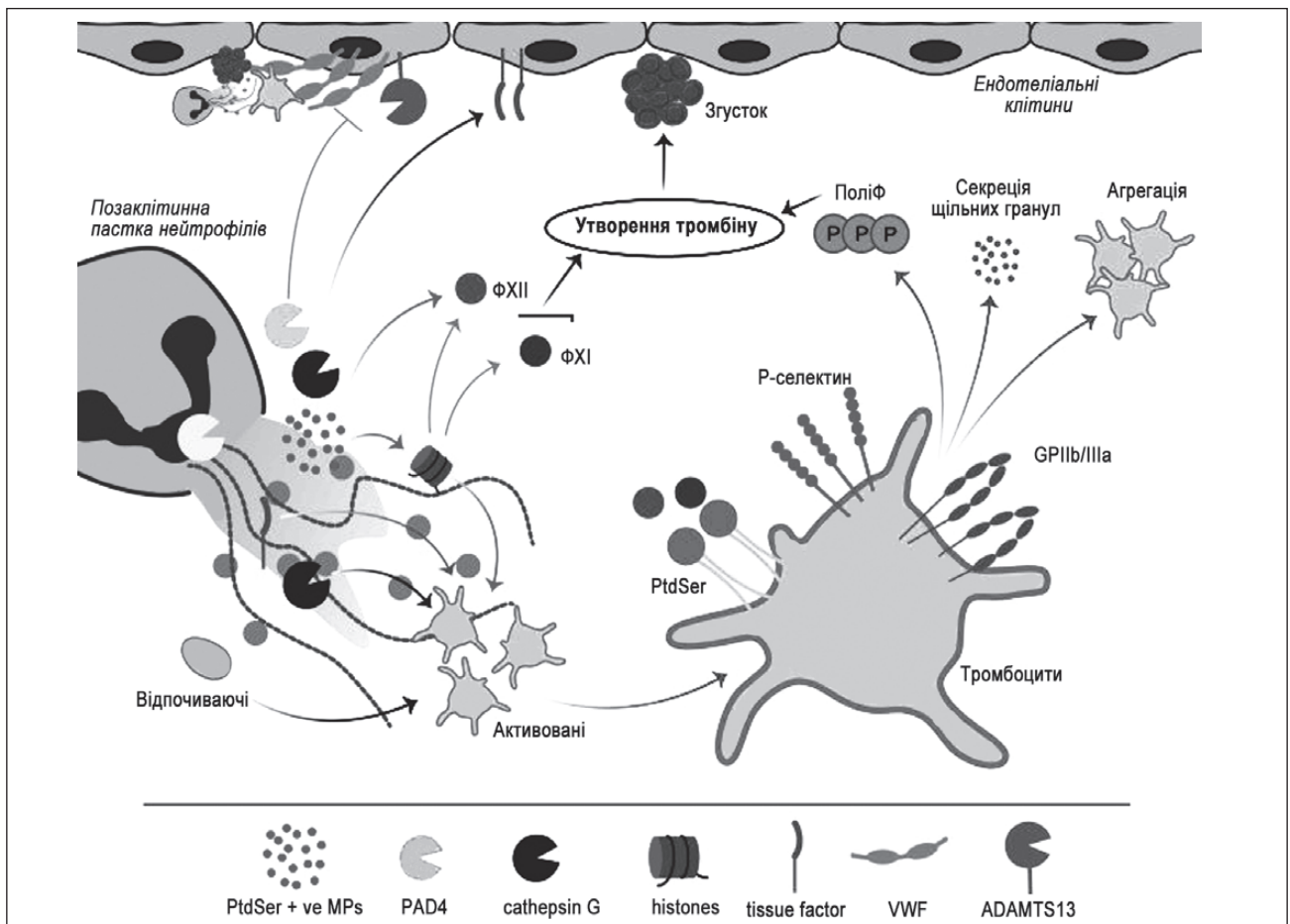


Рисунок 1. НПП активують тромбоцити і стимулюють згортання крові [3]

Примітки: GP — глікопротеїн; MPs — мікροчастинки; PtdSer — фосфатидилсерин; PAD4 — пептидиларгініндеїміназа 4.



НПП забезпечують негативно заряджену поверхню, ідеальну для накопичення факторів згортання крові. НПП з гістонами активують ФХІІ і фактор ХІ (ФХІ), що призводить до утворення тромбіну. ФХІІ і ФХІ також зв'язують PtdSer, що знаходиться на тромбоцитах. Активовані тромбоцити підвищують активність Р-селектину і GРІІЬ/ІІа, що призводить до посилення агрегації, а також сигнальних подій, що призводять до вивільнення поліфосфату (поліФ) і секреції щільних гранул. Зрештою, подальше утворення тромбіну призводить до утворення тромбу в судинній системі. Показано, що PAD4 пригнічує активність ADAMTS13 (ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 13), що перешкоджає розщепленню й видаленню ниток VWF. НПП-катепсин G запускає вироблення тканинного фактора в ендотеліальних клітинах (ЕК), посилюючи коагуляцію. Було показано, що інтактні НПП викликають утворення тромбіну за рахунок тромбоцит-залежного вивільнення неорганічного поліфосфату. Тромбоцитарний поліФ здатний активувати внутрішній шлях коагуляції залежним від фактора ФХІІ способом [25]. Цікаво, що поліФ тромбоцитів, у свою чергу, також активував нейтрофіли для нетозу при артеріальному інфаркті міокарда з підйомом сегмента ST через інгібування mTOR (mechanistic target of rapamycin kinase) та індукцію автофагії [26]. Вивільнення поліФ сильно залежало від тромбіну, присутнього поблизу зони інфаркту [26], створюючи інший шлях між тромбіном, НПП, тромбоцитами та поліФ, що призводить до утворення тромбу.

Було показано, що тромбоцитарний рецептор аденозиндифосфату (АДФ) P2Y12, а також рецептор адгезії GРІІЬ/ІІа відіграють роль в активації тромбоцитів після стимуляції НПП [27]. Syk-опосередковане (spleen associated tyrosine kinase) фосфорилування тирозину посилювалося після стимуляції тромбоцитів за допомогою НПП, що призводило до збільшення фосфорильованих Akt (protein kinase B) і Erk1/2 (Extracellular signal-related kinases 1 and 2). Блокування індукованого Syk фосфорилування призводить до зниження агрегації тромбоцитів, секреції щільних гранул, Р-селектину та активованої експресії GРІІЬ/ІІа [27]. Крім того, було продемонстровано, що NADPHox1 (NADPH oxidase isoforms NOX1) відповідає за секрецію щільних гранул тромбоцитів після стимуляції НПП [27]. Це демонструє широке розмаїття сигнальних шляхів, які НПП можуть стимулювати в тромбоцитах.

Водночас інтактні НПП часто не індукували коагуляцію або активацію тромбоцитів *in vitro* [28, 29]. Тому важливим залишається питання, яка частина НПП насправді викликає цей феномен.

Гепарин, який здатний видаляти гістони, демонтує НПП, а також видаляє тромбоцитарні агрегати з НПП так само ефективно, як лікування ДНКазою (дезорибонуклеаза) [19]. Це вказує на те, що не НПП (тобто вільний хроматин), а інкорпоровані білки, такі як гістони, можуть викликати агрегацію тромбоцитів. Організація ДНК у хроматин, нейтралізуючи негативний заряд, повністю скасовує здатність ДНК ініціювати індуковану тромбіном коагуляцію, можливо, пояснюючи, чому не-

пошкоджені НПП, які також складаються з волокон хроматину, часто не можуть цього зробити [28].

Запуск активації та агрегації тромбоцитів *in vitro* було показано для білків НПП гістонів Н3 і Н4, а також катепсину G [19, 27, 30]. Індукована катепсином G активація включає рецептор тромбоцитів P2Y12 (purinergic receptor P2Y12), глікопротеїн інтегрину (GP) ІІЬІІа і Syk-кіназу [27]. Гістони Н3 і Н4 можуть діяти через шляхи TLR2 і TLR4 [30]. Крім того, вони викликають активацію передачі сигналів NOD-подібного рецепторного білка (NLRP) 3 (nod-like receptor protein) і розщеплення каспази-1 у тромбоцитах, що також може призвести до подальшого утворення тромбу [31]. Стимуляція тромбоцитів НПП і гістонами також призводить до збільшення поверхневої експресії Р-селектину, а тоді до впливу фосфатидилсерину на клітинну поверхню тромбоцитів [27, 31]. Це важлива підказка щодо того, як НПП можуть викликати коагуляцію, керовану тромбоцитами, оскільки було показано, що вплив PtdSer на плазматичну мембрану полегшує накопичення факторів згортання на негативно заряджених фосфоліпідах [32] і, отже, утворення тромбіну.

Гістони, особливо Н4, безпосередньо взаємодіють з тромбоцитами та активують інтегрин αІІЬβ3 на поверхні тромбоцитів, викликаючи подальшу агрегацію тромбоцитів, опосередковану фібриногеном [33]. Вони також індукують мікроагрегацію тромбоцитів незалежним від αІІЬβ3 фібриноген-залежним способом і шляхом стимуляції припливу кальцію та залучення білків адгезії плазми [33].

Позаклітинна ДНК НПП зв'язує VWF, забезпечуючи субстрат для адгезії тромбоцитів і тим самим сприяючи їх агрегації [19].

Самі активовані тромбоцити здатні індукувати потужне вивільнення НПП у судинному руслі, створюючи каркас для відкладення фібрину і стабілізації тромбу [34].

## НПП і фактори згортання крові, фібринолізу

НПП пов'язані з функціонально активним ТФ, що пояснює його позаклітинну доставку в місця пошкодження тканини [26, 35]. НПП поширюють тромбоз, захоплюючи ТФ і ТФ-позитивні позаклітинні везикули з кровообігу, додатково стимулюючи коагуляцію [35, 36]. Крім ТФ, було виявлено, що НПП доставляють кілька білків і факторів згортання, що беруть участь у тромбозі, наприклад VWF, ФХІІ, фібриноген і фібринектин [21, 37].

Von Brühl зі співавт. показали, що НПП активують фактор ФХІІ, і це призводить до активації внутрішнього шляху згортання крові (рис. 1) [37]. Крім того, дослідження описують, як сам ФХІІ сприяє генерації НПП, ініціюючи цитрулінування гістонів [38]. У цьому дослідженні Stavrou зі співавт. продемонстрували, як ФХІІ передає сигнали в нейтрофілах через фосфорилування Akt2 у положенні S474, опосередковане рецептором активатора плазміногену урокінази (uPAR — urokinase plasminogen activator receptor), що призводить до генерації НПП. Отже, блокування взаємодії ФХІІ-uPAR з

пептидом uPAR або використання специфічного інгібітору Akt 2 значно зменшувало нетоз, коли нейтрофіли обробляли ФХІІ. НПП також пов'язані з ТФ і білковою дисульфід-ізомеразою (фермент, який активує ТФ, отриманий із клітин крові), забезпечуючи інший механізм, що підтримує активацію зовнішнього шляху [37]. Інша функція НПП полягає в утворенні аніонної поверхні (головним чином у формі ниток ДНК), активуючи контактну фазу ФХІІ [39].

Крім того, компоненти НПП сприяють експресії генів факторів згортання крові [40].

Повні НПП-комплекси не мають такого ж ступеня прокоагулянтного ефекту, як їх окремі компоненти ДНК і гістони, які окремо, як було показано, є потужнішими стимуляторами коагуляції [28]. *In vitro* виділені компоненти НПП, такі як очищені гістони Н3 і Н4 або ДНК, запускають утворення тромбіну, тоді як цілі НПП — ні [9, 28]. Гістони індують експресію ТФ в ендотеліальних клітинах судин, макрофагах і моноцитах, що активує коагуляцію через зовнішній шлях [41, 42]. Крім того, Н3 і Н4 спеціально викликають активацію та агрегацію тромбоцитів, вивільнення прокоагулянтних поліфосфатів із гранул тромбоцитів і збільшення локального утворення тромбіну шляхом взаємодії з тромбоцитами безпосередньо через TLR2 і TLR4 [43]. Semerago зі співавт. [43] виявили, що гістони залежно від дози посилюють утворення тромбіну в цитратній, інгібованій контактним фактором, рекальцифікованій плазмі, збагаченій тромбоцитами. *In vivo* інфузія гістонів викликала залежне від дози збільшення утворення тромбіну в мишей [7]. Гістони також можуть зв'язуватися з VWF, фібриногеном і фібрином для рекрутування тромбоцитів і еритроцитів [33].

На додаток до активації каскаду коагуляції НПП також містять серинові протеази НЕ і катепсин G, які викликають протеолітичну інактивацію інгібітору шляху тканинного фактора (TFPI — tissue factor pathway inhibitor) і сприяють утворенню тромбіну і фібрину [44]. НЕ також посилює активність фактора Ха [45], руйнує інгібітор шляху ТФ, розблоковуючи зовнішній шлях згортання крові та збільшуючи утворення тромбіну [44]. Катепсин G сприяє активації ендотелію та виробленню протромбіну; ДНК пригнічує фібриноліз, утворюючи комплекси з фібрином і плазміном [46].

Вільно циркулююча ДНК активує інгібітор активатора плазміногену першого типу (PAI-1 — Plasminogen activator inhibitor-1) і стає конкурентним інгібітором плазміну, коли його концентрація зростає [47]. Безклітинна ДНК, отримана з НПП, опосередковує утворення тромбіну ФХІІ- або ФХІ-залежним шляхом, але не шляхом, пов'язаним з ТФ, у пацієнтів із сепсисом [48]. Вивільнення циркулюючої вільної ДНК за допомогою НПП збільшує вивільнення тромбін-антитромбінних комплексів і прозапальних цитокінів, особливо інтерлейкіну (ІЛ) 6 [49].

ДНК може активувати коагуляцію внутрішнього шляху за допомогою ФХІІ (білка, який сприяє коагуляції та мобілізує тільця Weibel-Palade ендотеліальних клітин, які містять VWF, Р-селектин і фактор ХІІа) і посилювати активність серинових протеаз коагуляції [50].

Крім того, нуклеїнові кислоти втручаються в інгібування кліренсу тромбу, погіршуючи фібриноліз через інгібування опосередкованої плазміном деградації фібрину, утворюючи комплекси з плазміном і фібрином [51].

Крім того, згортання фібриногену в присутності комплексів «гістон — ДНК» призводить до товстіших фібринових волокон, вищої стабільності та жорсткості фібринового згустку, а також значно подовженого часу лізису згустку [52].

Гістони взаємодіють з тромбомодуліном і протеїном С, таким чином пригнічуючи опосередковану тромбомодуліном активацію протеїну С і додатково посилюючи утворення тромбіну в плазмі [53].

НПП безпосередньо взаємодіють з VWF через електростатичну силу [54], і ця взаємодія утримує НПП на поверхні ендотелію [55]. Колокалізацію НПП і VWF спостерігали при венозному [56] й артеріальному тромбозі [57]. З огляду на те, що і НПП, і VWF мають протромботичні й прозапальні ефекти, можна припустити, що їх взаємодія може сприяти розвитку тромбозу і запалення.

НПП-зв'язані гістони індують вивільнення VWF з ендотеліальних клітин [58] і можуть згодом взаємодіяти з VWF, щоб полегшити подальше захоплення тромбоцитів [56].

## НПП і ендотеліальні клітини

НПП можуть бути токсичними для ЕК, оскільки вони сприяють ендотеліальній дисфункції, яка, у свою чергу, активує ендотелій і індуює утворення НПП, запускаючи порочне коло, що призводить до подальшого пошкодження [59]. В основному НПП можуть впливати на фізіологічну функцію ЕК через запалення. ЕК — це один шар клітин, що знаходиться в просвіті кровоносних судин, який функціонує як фізичний бар'єр між циркулюючою кров'ю та матеріалами, що знаходяться під ними. Це також свого роду клітинна система, яка відіграє життєво важливу фізіологічну роль у підтримці судинного гомеостазу. ЕК в основному регулюють судинний тонус, балансують фібриноліз і тромбогенез, опосередковують початок запалення та імунні відповіді та сприяють утворенню нових кровоносних судин [60]. Ендотеліальна активація — це прозапальний і прокоагулянтний фенотип, викликаний секретованими імунними клітинами цитокінами, які піддаються впливу запальних станів. Він відрізняється експресією молекул адгезії клітинної поверхні, хемокінів і цитокінів, необхідних для рекрутування й прикріплення запальних клітин на стінці судин, таких як лейкоцити [61]. Отже, порушення функції ендотелію судин та інших фізіологічних функцій ендотелію належить до ЕД. Це визначає схильність судин до протромботичного та проатеросклеротичного стану з такими ознаками, як вазоконстрикція, адгезія лейкоцитів, активація тромбоцитів, мітогенез, прооксидация, коагулопатія, судинне запалення, атеросклероз і тромбоз [60].

НПП також активують ЕК, індуюючи підвищену експресію молекули адгезії судинних клітин-1 (VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule-1), ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1) і ТФ через ІЛ-1α і

катепсин G, які можуть трансформувати про-ІЛ-1α до зрілої форми ІЛ-1α [46].

НПП сприяють активації ЕК і збільшенню тромботворення через синергічний ефект ІЛ-1α та катепсину G [46]. Матричні металопротеїнази 9 (MMP-9 — Matrix metalloproteinase 9) у НПП можуть активувати MMP-2 ЕК і викликати ЕД [62]. НПП спонукають ЕК вивільнити фактори адгезії та ТФ, додатково залучати запальні клітини і сприяти тромбозу [63]. Індукція ЕК НПП також має дві сторони. Низькі концентрації НПП можуть сприяти вивільненню факторів запалення з ЕК через сигнальний шлях TLR4/NF-κB [64], а також викликати загибель ЕК залежно від дози [59]. Вони можуть посилювати ЕД, пов'язану з тромбозом.

НПП пошкоджують глікокалікс ЕК і збільшують проникність ендотелію [65]. Це явище може додатково сприяти нерегульованому запаленню, порушенню мікроциркуляторного кровотоку, гіперперфузії тканин і небезпечній для життя органічній недостатності [66].

Гістони Н3 і Н4 є високоцитотоксичними для ЕК. Цитотоксичні ефекти гістону можуть викликати вплив PtdSer на ендотелій. PtdSer, зазвичай наявний у внутрішньому шарі плазматичної мембрани, може стимулювати прокоагулянтну активність ТФ, переносячи його на зовнішній шар [67]. Було показано, що гістони

індукують дегрануляцію ендотеліальних тілець Weibel-Palade для вивільнення ультравеликих мультимерів VWF у кровообіг [58].

Гіпохлориста кислота, що виробляється компонентом НПП МПО, підвищує рівень експресії мРНК ТФ в ендотеліальних клітинах підшкірної вени людини (HSVEC — human saphenous vein endothelial cell) і стимулює активність ендотеліального ТФ [68].

Зі збільшенням НПП їх гістони також можуть зв'язуватися з рецепторами TLR2 і 4 одночасно, щоб ініціювати внутрішньоклітинний шлях NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) через ядерну транслокацію p65 і c-Rel, або безпосередньо активувати транскрипцію AP-1 (activating protein-1) та додатково підвищувати вираження ТФ в ЕК. Це полегшує агрегацію тромбоцитів і, зрештою, викликає ЕД [41]. Крім того, позаклітинні гістони зв'язуються з клітинною мембраною та утворюють пори, щоб дозволити іонам кальцію надходити, що призводить до перевантаження кальцієм, що безпосередньо пошкоджує відкриті клітини [7].

Дослідження показали, що НПП впливають на ЕК через специфічні ферменти [69] (рис. 2). Металопротеїназа-9 (MMP-9) (можливо, разом з MMP-25), що вивільняється після вироблення НПП, взаємодіє

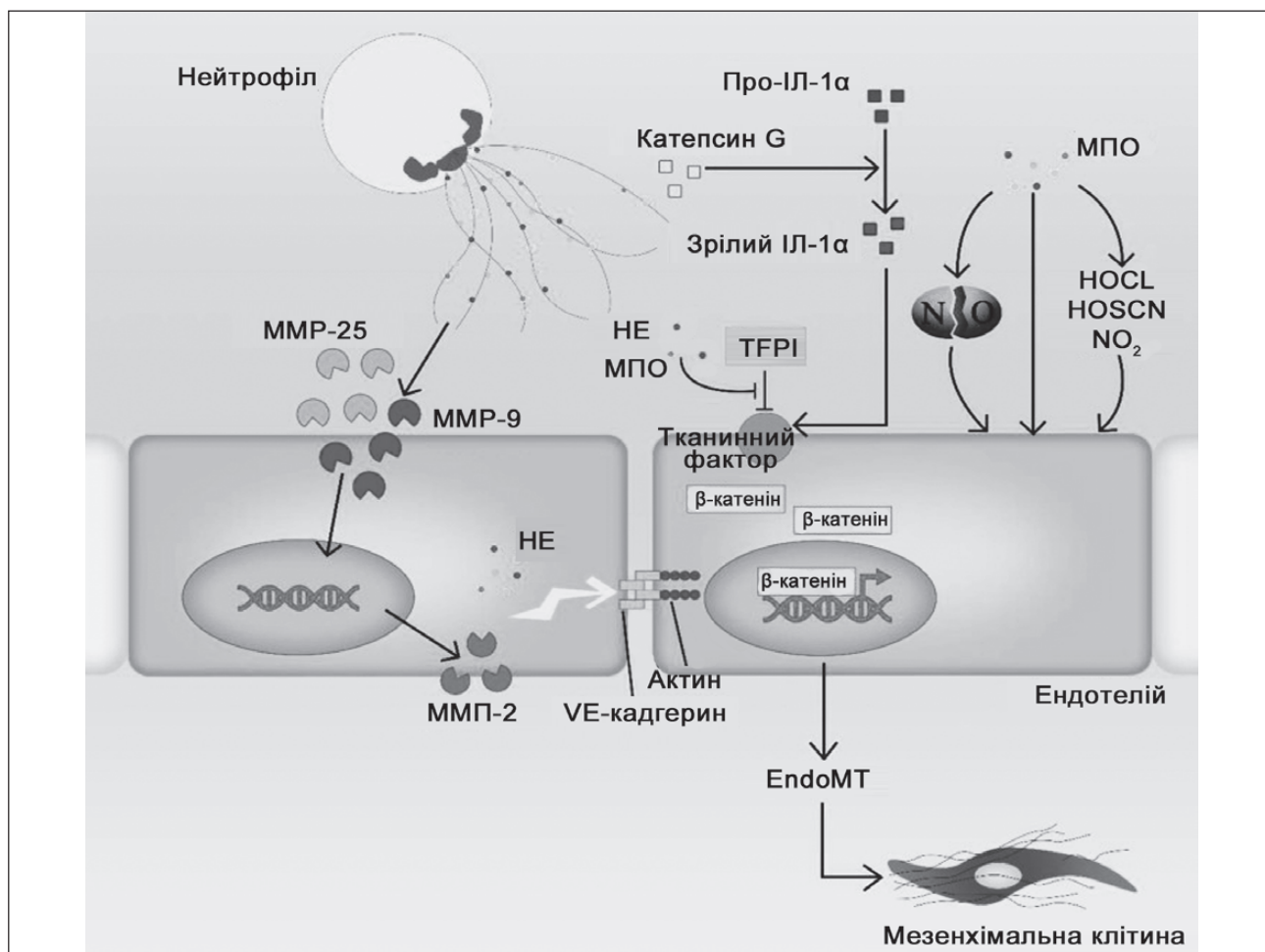


Рисунок 2. Механізми впливу НПП на ЕК [69]

Примітки: HOCL — гіпохлоритна кислота; HOSCN — гіпотіоціанова кислота; NO<sub>2</sub> — оксид азоту.



з ЕК, змушуючи ЕК продукувати ММР-2. ММР-2 і НЕ з НПП атакують структури з'єднання між ЕК — VE-кадгерином, E-кадгерином і актином, що призводить до пошкодження фізіологічної структури ЕК. Тим часом індукована сіткою ядерна транслокація  $\beta$ -катеніну індукує ендотеліально-мезенхімальний перехід (EndoMT) у ЕК, що може посилюватися порушенням VE-кадгерину. Крім того, НЕ і МПО були вивільнені при нетозі для руйнування інгібітору шляху тканинного фактора (TFPI). Шляхом інгібування розкладання ТФ рівень експресії ТФ підвищується, а ендотелій пошкоджується підвищенням в'язкості крові. МПО, отримана з НПП, безпосередньо руйнує ЕК, порушуючи вироблення NO, окиснювачів (НОСІ, НОСН і NO<sub>2</sub>) і некаталітичний шлях. Крім того, катепсин G розщеплює попередник про-ІЛ-1 $\alpha$  на інтерлейкін-1 $\alpha$  і далі діє на ТФ. Матричні металопротеїнази є основними компонентами НПП, які тісно пов'язані з ЕД. Наприклад, НПП можуть збільшити вивільнення й експресію ММР-9, що ще більше підвищує рівень ММР-2, отриманої з ЕК [62]. Carmelo довів, що спільне культивування анти-ММР-9, НПП і HUVES полегшить пошкодження ендотелію зі значно зниженою експресією ММР-9 і ендотеліальної ММР-2 [62]. Отже, ММР-9-активована ММР-2 призводить до ЕД через порушення цілісності та функції ендотелію.

Також повідомлялося, що як НЕ, так і МПО, як компоненти НПП, можуть пошкоджувати ЕК [68, 70]. НЕ опосередковує індуковане нейтрофілами пошкодження тканини й ефективно руйнує компоненти позаклітинного матриксу [59], тоді як МПО є гемовим білком у нейтрофілах і частинках моноцитів, які, як відомо, генерують АФК [71].

НЕ, отримана з НПП, разом з ММР атакує адгезію ЕК до суміжних структур, руйнуючи актиновий цитоскелет, кадгерин і VE-кадгерин ЕК [70], які індукують транскрипцію  $\beta$ -катеніну. Отже, активована передача сигналів  $\beta$ -катеніну додатково пошкоджує слизовий бар'єр судин, підвищує проникність ендотелію через погіршення ендотеліально-мезенхімальному переходу і, нарешті, індукує ЕД.

Було виявлено, що катепсин G, серинова протеаза, яка міститься у великій кількості в НПП, посилює вплив ІЛ-1 $\alpha$  на активацію ЕК шляхом розщеплення попередника про-ІЛ-1 $\alpha$  і вивільнення більш потужної зрілої форми ІЛ-1 $\alpha$  [46], далі діючи на ТФ на мембрані. Загалом низка специфічних ферментів у НПП може бути значно збільшена при підвищеному нетозі й здатна порушувати судинні функції через різні шляхи, посилюючи ЕД і запальну відповідь.

## НПП і ADAMTS13

PAD4, що вивільняється НПП, цитрулінує дезінтегрин і ADAMTS13, таким чином знижуючи його активність [72]. ADAMTS13 бере участь у кліренсі комплексів «VWF — тромбоцити», сприяючи закінченню тромбозу [73], тому інгібування активності ADAMTS13 PAD4 є важливим протромботичним механізмом.

Sorvillo зі співавт. описали, що PAD4 цитрулінував ADAMTS13 у плазмі за специфічними залишками аргі-

ніну, що призвело до різкого зниження ферментативної активності ADAMTS13 і, отже, посиленого утворення VWF-тромбоцитарних ниток у мезентеріальних венулах мишей [72]. PAD4 також зменшив час до оклюзії судини й помітно зменшив емболізацію тромбами в мезентеріальних венулах мишей, які зазнали пошкодження, спричиненого хлоридом заліза. Цитрулінований ADAMTS13 був виявлений у плазмі здорових донорів, пацієнтів із сепсисом і донорів з іншими супутніми захворюваннями, що свідчить про цитрулінізацію ADAMTS13 *in vivo* [72].

У сукупності вміст, що вивільняється при нетозі, пригнічує активність ADAMTS13 шляхом окиснення, цитрулінізації, протеолізу або конкурентного зв'язування із субстратом VWF A2, що призводить до підвищення концентрації антигену VWF, сприяючи утворенню мультимерів UL-VWF та їх протромботичному ефекту в місцях пошкодження судин [74].

Тромбоспондин-1 (Tsp-1), який в основному виробляється ендотеліальними клітинами і тромбоцитами, опосередковує агрегацію тромбоцитів шляхом зв'язування фібриногену і тромбоцитарного GPIIb/IIIa [75] і водночас має захисну дію проти ADAMTS13-опосередкованої деградації VWF [76]. Утворення НПП не тільки привело до контрольованої протеолітичної деградації білка 185 кДа до версії 160 кДа, але й захистило менший білок від подальшої деградації. Примітно, що 160 кДа Tsp-1 демонструє підвищену здатність сприяти адгезії тромбоцитів і утворенню ниток в умовах потоку, імовірно посилюючи утворення тромбу [76].

## НПП і комплемент

НПП можуть активувати три різні шляхи комплементу для формування тромбозу, що призводить до посилення пошкодження ендотелію та активації тромбоцитів [77]. Індуковані НПП каскади «нейтрофіли — комплемент» можуть продовжувати атакувати навколишні ЕК [78], а компоненти комплементу, розташовані в місцях запалення, можуть додатково посилити активацію та рекрутинг нейтрофілів і моноцитів. Деякі ефекторні фактори комплементу синергічно взаємодіють з тромбоцитами, посилюючи тромботичне запалення, мікросудинний тромбоз і тромботичні мікроангіопатії при ЕД [79]. Наприклад, C3a може активувати тромбоцити, тоді як мембраноатакуючий комплекс системи комплементу (Membrane attack complex) і C5a можуть посилювати експресію ТФ в ЕК, що підсилює прокоагулянтну активність і посилює руйнування ендотелію [78]. Крім того, C5a може рекрутувати й активувати нейтрофіли за допомогою регуляції TLR, рецепторів комплементу та інших запальних рецепторів. Нua показав, що попередня стимуляція нейтрофілів за допомогою C5a може посилити вивільнення НПП [80], а молекули комплементу в крові можуть відкладатися на НПП для постійного функціонування [77, 81] (рис. 3).

Як підсумок, система комплементу, активована НПП, може порушити ЕК, збільшити запалення і ще більше прискорити нетоз, таким чином сприяючи порочному циклу комплементу і НПП-керованої ЕД з тромбозом [82].

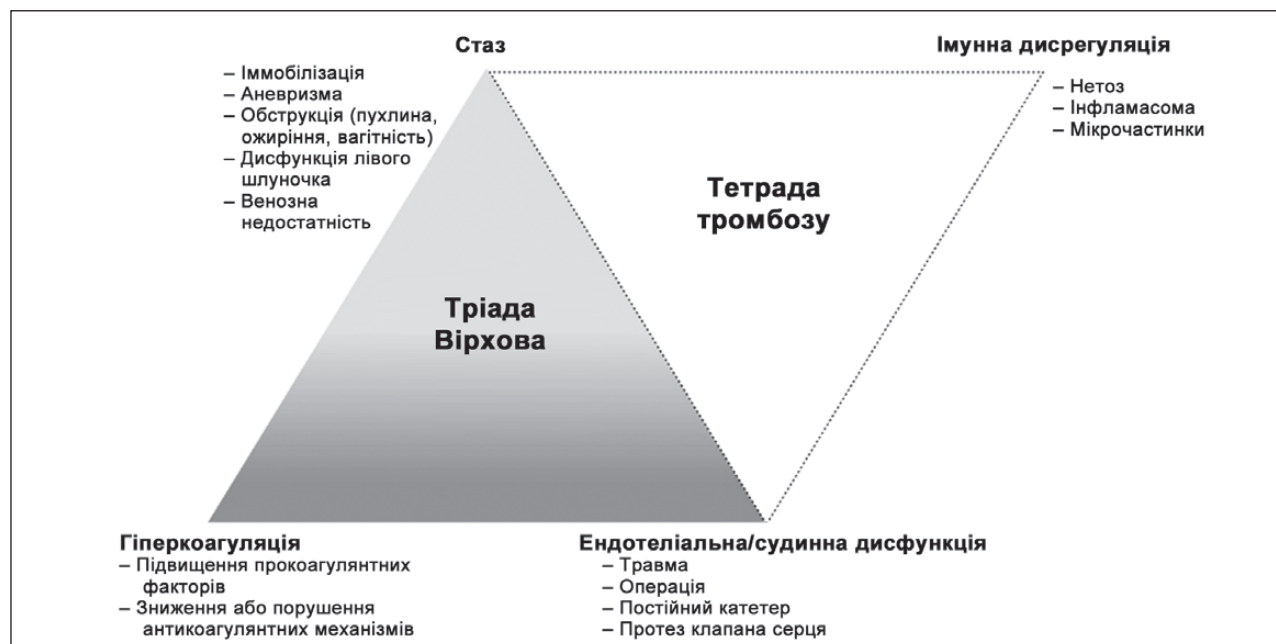


Рисунок 3. Тетрада тромбозу [83]

## ВИСНОВОК

На сьогодні клітинна модель залишається основою поточного розуміння і клінічної практики гемостазу і тромбозу. Водночас значно розширилися наші знання про перехресний зв'язок між коагуляцією, запаленням і вродженою імунною активацією. Немає сумнівів, що НПП відіграють значну роль у цих процесах шляхом взаємодії з тромбоцитами, комплементом, факторами згортання крові і дії на ендотелій судин. Це вказує на роль імунної дисрегуляції як важливого четвертого учасника тромбозу і, таким чином, заслуговує на те, щоб вона була включена в потенційну тетраду тромбозу [83] (рис. 3).

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

**Внесок авторів.** Чуклін С.М. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті, загальне редагування; Чуклін С.С. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті.

## Список літератури

1. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012. 380(9859). 2095-2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
2. Furie B., Furie B.C. Mechanisms of thrombus formation. *N. Engl. J. Med.* 2008. 359(9). 938-949. doi: 10.1056/NEJMr0801082.
3. Wienkamp A.K., Erpenbeck L., Rossaint J. Platelets in the NETworks interweaving inflammation and thrombosis. *Front. Immunol.* 2022. 13. 953129. doi: 10.3389/fimmu.2022.953129.
4. Gross P.L., Furie B.C., Merrill-Skoloff G., Chou J., Furie B. Leukocyte-versus microparticle-mediated tissue factor transfer during

arteriolar thrombus development. *J. Leukoc. Biol.* 2005. 78(6). 1318-1326. doi: 10.1189/jlb.0405193.

5. Laridan E., Martinod K., De Meyer S.F. Neutrophil Extracellular Traps in Arterial and Venous Thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2019. 45(1). 86-93. doi: 10.1055/s-0038-1677040.

6. de Boer O.J., Li X., Teeling P. et al. Neutrophils, neutrophil extracellular traps and interleukin-17 associate with the organisation of thrombi in acute myocardial infarction. *Thromb. Haemost.* 2013. 109(2). 290-297. doi: 10.1160/TH12-06-0425.

7. Abrams S.T., Zhang N., Manson J. et al. Circulating histones are mediators of trauma-associated lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. 187(2). 160-169. doi: 10.1164/rccm.201206-1037OC.

8. Fuchs T.A., Kremer Hovinga J.A., Schatzberg D., Wagner D.D., Lämmle B. Circulating DNA and myeloperoxidase indicate disease activity in patients with thrombotic microangiopathies. *Blood*. 2012. 120(6). 1157-1164. doi: 10.1182/blood-2012-02-412197.

9. Noubouossie D.F., Reeves B.N., Strahl B.D., Key N.S. Neutrophils: back in the thrombosis spotlight. *Blood*. 2019. 133(20). 2186-2197. doi: 10.1182/blood-2018-10-862243.

10. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004. 303(5663). 1532-1535. doi: 10.1126/science.1092385.

11. Brinkmann V., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? *J. Cell. Biol.* 2012. 198(5). 773-783. doi: 10.1083/jcb.201203170.

12. Pilszczek F.H., Salina D., Poon K.K. et al. A novel mechanism of rapid nuclear neutrophil extracellular trap formation in response to *Staphylococcus aureus*. *J. Immunol.* 2010. 185(12). 7413-7425. doi: 10.4049/jimmunol.1000675.

13. Bergmann S., Hammerschmidt S. Fibrinolysis and host response in bacterial infections. *Thromb. Haemost.* 2007. 98(3). 512-520. PMID: 17849039.

14. Tan C., Aziz M., Wang P. The vitals of NETs. *J. Leukoc. Biol.* 2021. 110(4). 797-808. doi: 10.1002/JLB.3RU0620-375R.

15. Urban C.F., Ermert D., Schmid M. et al. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved



- in host defense against *Candida albicans*. *PLoS Pathog.* 2009. 5(10). e1000639. doi: 10.1371/journal.ppat.1000639.
16. Fuchs T.A., Abed U., Goosmann C. et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J. Cell. Biol.* 2007. 176(2). 231-241. doi: 10.1083/jcb.200606027.
  17. Yang H., Biermann M.H., Brauner J.M., Liu Y., Zhao Y., Herrmann M. New Insights into Neutrophil Extracellular Traps: Mechanisms of Formation and Role in Inflammation. *Front. Immunol.* 2016. 7. 302. doi: 10.3389/fimmu.2016.00302.
  18. Carestia A., Kaufman T., Schattner M. Platelets: New Bricks in the Building of Neutrophil Extracellular Traps. *Front. Immunol.* 2016. 7. 271. doi: 10.3389/fimmu.2016.00271.
  19. Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D. et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* 2010. 107(36). 15880-15885. doi: 10.1073/pnas.1005743107.
  20. Jiménez-Alcázar M., Rangaswamy C., Panda R. et al. Host DNases Prevent Vascular Occlusion by Neutrophil Extracellular Traps. *Science.* 2017. 358(6367). 1202-1206. doi: 10.1126/science.aam8897.
  21. Martinod K., Wagner D.D. Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood.* 2014. 123(18). 2768-2776. doi: 10.1182/blood-2013-10-463646.
  22. Oklu R., Albadawi H., Watkins M.T., Monestier M., Sillesen M., Wicky S. Detection of Extracellular Detection of extracellular genomic DNA scaffold in human thrombus: implications for the use of deoxyribonuclease enzymes in thrombolysis. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2012. 23(5). 712-718. doi: 10.1016/j.jvir.2012.01.072.
  23. Wang Y., Luo L., Braun O.Ö. et al. Neutrophil extracellular trap-microparticle complexes enhance thrombin generation via the intrinsic pathway of coagulation in mice. *Sci. Rep.* 2018. 8(1). 4020. doi: 10.1038/s41598-018-22156-5.
  24. Ducroux C., Di Meglio L., Loyau S. et al. Thrombus Neutrophil Extracellular Traps Content Impair tPA-Induced Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2018. 49(3). 754-757. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019896.
  25. Morrissey J.H., Choi S.H., Smith S.A. Polyphosphate: an ancient molecule that links platelets, coagulation, and inflammation. *Blood.* 2012. 119(25). 5972-5979. doi: 10.1182/blood-2012-03-306605.
  26. Chrysanthopoulou A., Kambas K., Stakos D. et al. Interferon lambda1/IL-29 and inorganic polyphosphate are novel regulators of neutrophil-driven thromboinflammation. *J. Pathol.* 2017. 243(1). 111-122. doi: 10.1002/path.4935.
  27. Elaskalani O., Abdul Razak N.B., Metharom P. Neutrophil extracellular traps induce aggregation of washed human platelets independently of extracellular DNA and histones. *Cell. Commun. Signal.* 2018. 16(1). 24. doi: 10.1186/s12964-018-0235-0.
  28. Noubououssie D.F., Whelihan M.F., Yu Y.B. et al. In vitro activation of coagulation by human neutrophil DNA and histone proteins but not neutrophil extracellular traps. *Blood.* 2017. 129(8). 1021-1029. doi: 10.1182/blood-2016-06-722298.
  29. Letsiou E., Teixeira Alves L.G., Felten M. et al. Neutrophil-Derived Extracellular Vesicles Activate Platelets after Pneumolysin Exposure. *Cells.* 2021. 10(12). 3581. doi: 10.3390/cells10123581.
  30. Xu J., Zhang X., Monestier M., Esmo N.L., Esmo C.T. Extracellular histones are mediators of death through TLR2 and TLR4 in mouse fatal liver injury. *J. Immunol.* 2011. 187(5). 2626-2631. doi: 10.4049/jimmunol.1003930.
  31. Campos J., Ponomaryov T., De Prendergast A. et al. Neutrophil extracellular traps and inflammasomes cooperatively promote venous thrombosis in mice. *Blood Adv.* 2021. 5(9). 2319-2324. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003377.
  32. Zwaal R.F., Comfurius P., van Deenen L.L. Membrane asymmetry and blood coagulation. *Nature.* 1977. 268(5618). 358-360. doi: 10.1038/268358a0.
  33. Fuchs T.A., Bhandari A.A., Wagner D.D. Histones induce rapid and profound thrombocytopenia in mice. *Blood.* 2011. 118(13). 3708-3714. doi: 10.1182/blood-2011-01-332676.
  34. Maugeri N., Campana L., Gavina M. et al. Activated platelets present high mobility group box 1 to neutrophils, inducing autophagy and promoting the extrusion of neutrophil extracellular traps. *J. Thromb. Haemost.* 2014. 12(12). 2074-2088. doi: 10.1111/jth.12710.
  35. Stakos D.A., Kambas K., Konstantinidis T. et al. Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2015. 36(22). 1405-1414. doi: 10.1093/eurheartj/ehv007.
  36. Zhang H., Zhou Y., Qu M. et al. Tissue Factor-Enriched Neutrophil Extracellular Traps Promote Immunothrombosis and Disease Progression in Sepsis-Induced Lung Injury. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021. 11. 677902. doi: 10.3389/fcimb.2021.677902.
  37. von Brühl M.L., Stark K., Steinhart A. et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J. Exp. Med.* 2012. 209(4). 819-835. doi: 10.1084/jem.20112322.
  38. Stavrou E.X., Fang C., Bane K.L. et al. Factor XII and uPAR upregulate neutrophil functions to influence wound healing. *J. Clin. Invest.* 2018. 128(3). 944-959. doi: 10.1172/JCI92880.
  39. Iba T., Miki T., Hashiguchi N., Tabe Y., Nagaoka I. Is the neutrophil a "prima donna" in the procoagulant process during sepsis? *Crit. Care.* 2014. 18(4). 230. doi: 10.1186/cc13983.
  40. Reyes-García A.M.L., Aroca A., Arroyo A.B. et al. Neutrophil extracellular trap components increase the expression of coagulation factors. *Biomed. Rep.* 2019. 10(3). 195-201. doi: 10.3892/bi.2019.1187.
  41. Yang X., Li L., Liu J., Lv B., Chen F. Extracellular histones induce tissue factor expression in vascular endothelial cells via TLR and activation of NF- $\kappa$ B and AP-1. *Thromb. Res.* 2016. 137. 211-218. doi: 10.1016/j.thromres.2015.10.012.
  42. Gould T.J., Lysov Z., Swystun L.L. et al. Extracellular Histones Increase Tissue Factor Activity and Enhance Thrombin Generation by Human Blood Monocytes. *Shock.* 2016. 46(6). 655-662. doi: 10.1097/SHK.0000000000000680.
  43. Semeraro F., Ammolto C.T., Morrissey J.H. et al. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4. *Blood.* 2011. 118(7). 1952-1961. doi: 10.1182/blood-2011-03-343061.
  44. Massberg S., Grahl L., von Bruehl M.L. et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat. Med.* 2010. 16(8). 887-896. doi: 10.1038/nm.2184.
  45. Renné T., Stavrou E.X. Roles of Factor XII in Innate Immunity. *Front. Immunol.* 2019. 10. 2011. doi: 10.3389/fimmu.2019.02011.
  46. Folco E.J., Mawson T.L., Vromman A. et al. Neutrophil Extracellular Traps Induce Endothelial Cell Activation and Tissue Factor Production Through Interleukin-1 $\alpha$  and Cathepsin G. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018. 38(8). 1901-1912. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311150.
  47. Komissarov A.A., Florova G., Idell S. Effects of extracellular DNA on plasminogen activation and fibrinolysis. *J. Biol. Chem.* 2011. 286(49). 41949-41962. doi: 10.1074/jbc.M111.301218.

48. Gould T.J., Vu T.T., Swystun L.L. et al. Neutrophil extracellular traps promote thrombin generation through platelet-dependent and platelet-independent mechanisms. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014. 34(9). 1977-1984. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304114.
49. Mai S.H., Khan M., Dwivedi D.J. et al. Delayed but not Early Treatment with DNase Reduces Organ Damage and Improves Outcome in a Murine Model of Sepsis. *Shock.* 2015. 44(2). 166-172. doi: 10.1097/SHK.0000000000000396.
50. Vu T.T., Leslie B.A., Stafford A.R., Zhou J., Fredenburgh J.C., Weitz J.I. Histidine-rich glycoprotein binds DNA and RNA and attenuates their capacity to activate the intrinsic coagulation pathway. *Thromb. Haemost.* 2016. 115(1). 89-98. doi: 10.1160/TH15-04-0336.
51. Gould T.J., Vu T.T., Stafford A.R., Dwivedi D.J. et al. Cell-Free DNA Modulates Clot Structure and Impairs Fibrinolysis in Sepsis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015. 35(12). 2544-2553. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306035.
52. Longstaff C., Varju I., Sotonyi P. et al. Mechanical stability and fibrinolytic resistance of clots containing fibrin, DNA, and histones. *J. Biol. Chem.* 2013. 288(10). 6946-6956. doi: 10.1074/jbc.M112.404301.
53. Ammollo C.T., Semeraro F., Xu J., Esmo N.L., Esmo C.T. Extracellular histones increase plasma thrombin generation by impairing thrombomodulin-dependent protein C activation. *J. Thromb. Haemost.* 2011. 9(9). 1795-1803. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04422.x.
54. Grässle S., Huck V., Pappelbaum K.I. et al. Von Willebrand factor directly interacts with DNA from neutrophil extracellular traps. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014. 34(7). 1382-1389. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.303016.
55. Kolaczowska E., Jenne C.N., Sureward B.G. et al. Molecular mechanisms of NET formation and degradation revealed by intravital imaging in the liver vasculature. *Nat. Commun.* 2015. 6. 6673. doi: 10.1038/ncomms7673.
56. Brill A., Fuchs T.A., Savchenko A.S. et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. *J. Thromb. Haemost.* 2012. 10(1). 136-144. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x.
57. Staessens S., Denorme F., Francois O. et al. Structural analysis of ischemic stroke thrombi: histological indications for therapy resistance. *Haematologica.* 2020. 105(2). 498-507. doi: 10.3324/haematol.2019.219881.
58. Lam F.W., Cruz M.A., Parikh K., Rumbaut R.E. Histones stimulate von Willebrand factor release in vitro and in vivo. *Haematologica.* 2016. 101(7). e277-279. doi: 10.3324/haematol.2015.140632.
59. Saffarzadeh M., Juenemann C., Queisser M.A. et al. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones. *PLoS One.* 2012. 7(2). e32366. doi: 10.1371/journal.pone.0032366.
60. Dhananjayan R., Koundinya K.S., Malati T., Kutala V.K. Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J. Clin. Biochem.* 2016. 31(4). 372-379. doi: 10.1007/s12291-015-0516-y.
61. Baselet B., Sonveaux P., Baatout S., Aerts A. Pathological effects of ionizing radiation: Endothelial activation and dysfunction. *Cell. Mol. Life Sci.* 2019. 76(4). 699-728. doi: 10.1007/s00018-018-2956-z.
62. Carmona-Rivera C., Zhao W., Yalavarthi S., Kaplan M.J. Neutrophil extracellular traps induce endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus through the activation of matrix metalloproteinase-2. *Ann. Rheum. Dis.* 2015. 74(7). 1417-1424. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204837.
63. Rabinovitch M. NETs Activate Pulmonary Arterial Endothelial Cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016. 36(10). 2035-2037. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308206.
64. Aldabbous L., Abdul-Salam V., McKinnon T. et al. Neutrophil Extracellular Traps Promote Angiogenesis: Evidence From Vascular Pathology in Pulmonary Hypertension. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016. 36(10). 2078-2087. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307634.
65. Ma Y., Yang X., Chatterjee V., Meegan J.E., Beard R.S. Jr, Yuan S.Y. Role of Neutrophil Extracellular Traps and Vesicles in Regulating Vascular Endothelial Permeability. *Front. Immunol.* 2019. 10. 1037. doi: 10.3389/fimmu.2019.01037.
66. Joffre J., Hellman J., Ince C., Ait-Oufella H. Endothelial Responses in Sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. 202(3). 361-370. doi: 10.1164/rccm.201910-1911TR.
67. Kim J.E., Yoo H.J., Gu J.Y., Kim H.K. Histones Induce the Procoagulant Phenotype of Endothelial Cells through Tissue Factor Up-Regulation and Thrombomodulin Down-Regulation. *PLOS One.* 2016. 11(6). e0156763. doi: 10.1371/journal.pone.0156763.
68. Sugiyama S., Kugiyama K., Aikawa M., Nakamura S., Ogawa H., Libby P. Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. 24(7). 1309-1314. doi: 10.1161/01.ATV.0000131784.50633.4f.
69. Yu S., Liu J., Yan N. Endothelial Dysfunction Induced by Extracellular Neutrophil Traps Plays Important Role in the Occurrence and Treatment of Extracellular Neutrophil Traps-Related Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23(10). 5626. doi: 10.3390/ijms23105626.
70. Szturmowicz M., Demkow U. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Severe SARS-CoV-2 Lung Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22. 8854. doi: 10.3390/ijms22168854.
71. Maiocchi S.L., Ku J., Thai T., Chan E., Rees M.D., Thomas S.R. Myeloperoxidase: A versatile mediator of endothelial dysfunction and therapeutic target during cardiovascular disease. *Pharmacol. Ther.* 2021. 221. 107711. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107711.
72. Sorvillo N., Mizurini D.M., Coxon C. et al. Plasma Peptidylarginine Deiminase IV Promotes VWF-Platelet String Formation and Accelerates Thrombosis After Vessel Injury. *Circ. Res.* 2019. 125(5). 507-519. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314571.
73. Dong J.F., Moake J.L., Nolasco L. et al. ADAMTS-13 rapidly cleaves newly secreted ultralarge von Willebrand factor multimers on the endothelial surface under flowing conditions. *Blood.* 2002. 100(12). 4033-4039. doi: 10.1182/blood-2002-05-1401.
74. Yang J., Wu Z., Long Q. et al. Insights Into Immunothrombosis: The Interplay Among Neutrophil Extracellular Trap, von Willebrand Factor, and ADAMTS13. *Front. Immunol.* 2020. 11. 610696. doi: 10.3389/fimmu.2020.610696.
75. Bonnefoy A., Hantgan R., Legrand C., Frojmovic M.M. A model of platelet aggregation involving multiple interactions of thrombospondin-1, fibrinogen, and GPIIb/IIIa receptor. *J. Biol. Chem.* 2001. 276(8). 5605-5612. doi: 10.1074/jbc.M010091200.
76. Bonnefoy A., Daenens K., Feys H.B. et al. Thrombospondin-1 controls vascular platelet recruitment and thrombus adherence in mice by protecting (sub)endothelial VWF from cleavage by ADAMTS13. *Blood.* 2006. 107(3). 955-964. doi: 10.1182/blood-2004-12-4856.
77. Stark K., Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021. 18(9). 666-682. doi: 10.1038/s41569-021-00552-1.

78. Van Avondt K., Maegdefessel L., Soehnlein O. Therapeutic Targeting of Neutrophil Extracellular Traps in Atherogenic Inflammation. *Thromb. Haemost.* 2019. 119(4). 542-552. doi: 10.1055/s-0039-1678664.

79. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl. Res.* 2020. 220. 1-13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.

80. Wang H., Wang C., Zhao M.H., Chen M. Neutrophil extracellular traps can activate alternative complement pathways. *Clin. Exp. Immunol.* 2015. 181(3). 518-527. doi: 10.1111/cei.12654.

81. de Bont C.M., Boelens W.C., Puijn G.J.M. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. *Cell.*

*Mol. Immunol.* 2019 Jan. 16(1). 19-27. doi: 10.1038/s41423-018-0024-0.

82. Skendros P., Mitsios A., Chrysanthopoulou A. et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J. Clin. Invest.* 2020. 130(11). 6151-6157. doi: 10.1172/JCI141374.

83. Kapoor S., Opneja A., Nayak L. The role of neutrophils in thrombosis. *Thromb. Res.* 2018. 170. 87-96. doi: 10.1016/j.thromres.2018.08.005.

Отримано/Received 10.07.2023

Рецензовано/Revised 23.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 28.08.2023 ■

#### Information about authors

S. Chooklin, MD, DrSc, professor, Department of Surgery, Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine; e-mail: chooklin\_serge@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3503-8450>

S. Chuklin, MD, surgeon, Department of Surgery, Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine; e-mail: serhii.chuklin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8979-721X>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest or financial interests in the preparation of this article.

**Authors' contribution.** S. Chooklin — primary literature search, translation of literary sources, writing the article, overall editing; S. Chuklin — primary literature search, translation of literary sources, writing the article

S.M. Chooklin, S.S. Chuklin

Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine

### The role of neutrophil extracellular traps in thrombosis

**Abstract.** According to the cellular model of hemostasis, the process of blood coagulation is presented in the form of three phases: initiation, amplification and propagation, each of them includes several consecutive stages. At the same time, thrombus formation is often explained by Virchow's triad: blood stasis, damage to the blood vessel walls, and hypercoagulation. Classically, the appearance of one of the three mentioned parameters can lead to thrombus formation. Over the past decade, our knowledge of the cross-talk between coagulation, inflammation,

and innate immune activation and the involvement of neutrophil extracellular traps in these processes has expanded. This brief review shows their role in thrombosis through the mechanisms of activation of platelets, complement, interaction with blood coagulation factors and damage to the vascular endothelium. We searched the literature in the MEDLINE database on the PubMed platform.

**Keywords:** thrombosis; neutrophil extracellular traps; platelets; complement; endothelial cells; review



UDC 616.132-089

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.7.2023.1628>E. Nuellari<sup>1</sup>, E. Prifti<sup>1</sup>, E. Halili<sup>2</sup><sup>1</sup>University Hospital Mother Teresa, Tirana, Albania<sup>2</sup>American Hospital, Tirana, Albania

## Emergency treatment of ruptured abdominal aneurysm

**Abstract. Background.** Abdominal aneurysm is considered a formidable pathological condition that requires prompt treatment. Despite the improvement of medical equipment and postoperative care, mortality due to ruptured abdominal aneurysm is still close to 50 %. The purpose of this review was to investigate and evaluate currently available techniques for treating ruptured abdominal aneurysm to find best methods. **Materials and methods.** Using keywords and inclusion/exclusion criteria, a search, analysis, and systematization of information sources from foreign databases for the last 5–10 years was carried out. **Results.** It was found that endovascular aortic aneurysm correction is the optimal method for both planned and emergency treatment of aortic aneurysm and its rupture. According to the Cochrane Specialized Register, it was found that endovascular repair is associated with a reduction in early morbidity and mortality after abdominal aneurysm, compared with other methods of surgical treatment. **Conclusions.** The study revealed that unlike open methods of surgery, endovascular techniques are associated with a lower risk of complications in the form of intestinal ischaemia. However, there is currently no sufficient evidence base to confirm a lower risk of complications from other organ systems. Similarly, to date, no difference in mortality rates has been found one month after surgery comparing endovascular and open surgical methods, which requires further research. Data from this review can be used for further, broader analyses of the literature, as well as for the design of original clinical trials.

**Keywords:** pathological condition; clinical trials; aorta; endovascular treatment; mortality; review

### Introduction

The abdominal aorta aneurysm (AAA) is a pathological expansion of its walls due to pressure in the vessel or structural damage to its walls, which leads to disruption of blood flow in the aorta and its rupture [1]. According to modern epidemiological data, this disease affects approximately 1.34 % of patients [2]. The prevalence of AAA is approximately three times higher in men than in women, and the incidence increases with age and is most common between the ages of 65 and 85. The aetiology of AAA is unknown, but it has been found that the risk of its occurrence increases in the presence of risk factors (smoking, obesity, stress). Furthermore, a genetic predisposition to the occurrence of aneurysm has been established [3].

Thus, it was found that the risk of AAA occurrence is considerably higher in relatives of patients with an already diagnosed disease. Therewith, although according to official data, the prevalence of AAA is decreasing, which is primarily associated with the improvement of the health care system as a whole and means of prevention of risk factors for the disease (smoking, stress), a large proportion of patients is still

undiagnosed, which may be related with a large proportion of asymptomatic patients, leading to the gradual expansion of the aneurysm in them and the occurrence of its rupture [4]. Thus, according to the latest data, this complication is the cause of death of about 2 % of the male population aged 65–85, which substantially affects the socio-economic status of the population.

The AAA rupture is one of the most critical emergency conditions in surgery, with a mortality rate of 80–90 % [5]. Through recent randomized trials by F.L. Moll et al. [6], it was found that such a high mortality rate could be reduced by introducing annual screening among at-risk groups. Scientists found that among men, the optimal size for surgical intervention is the size of an aneurysm over 5.5 cm. However, among women, reliable data about the optimal size of AAA was not found. Even though routine screening allows prevention of AAA rupture, treatment of the rupture itself is still a much greater concern.

In most cases, aneurysms rupture in the retroperitoneal space, which is accompanied by the classic triad of symptoms: pain, decreased arterial blood pressure (ABP), and

the presence of a pulsatile mass in the retroperitoneal space. However, according to R.C. Gibbons et al. [7], this triad occurs only in 25–50 % of patients, which greatly complicates the timely diagnosis of the disease. Thus, as a rule, patients come to the emergency department with acute abdominal symptoms and hemodynamic disturbances, which greatly complicates the diagnosis and requires the latest, more effective methods of detection and management of the complication.

The main method of treatment for rupture of the abdominal aorta is urgent surgical intervention based on vital signs, which is practised in most countries as an open operation. Instead, it was found that even with prompt help and successfully performed open surgery, mortality in the postoperative period reaches 50 %, which is primarily associated with the severity of the patient's pathology and the operation itself. It was found that despite the improvement of medical surgical equipment and the equipment of intensive care units, the mortality rate of patients with AAA rupture in the postoperative period remained practically unchanged [8].

Recent studies by the Medical Advisory Secretariat indicate significant effectiveness of endovascular treatment methods, e.g., Endovascular Aneurysm Repair (EVAR) and Fenestrated Endovascular Aneurysm Repair (FEVAR) [9]. Previously, they were used only for planned operations for aneurysm of the abdominal aorta in its upper (FEVAR) and lower (EVAR) departments. However, according to V. Tchan-Sato et al. [10], endovascular methods have also proven themselves as an effective method for emergency surgical intervention for ruptures of the abdominal aorta. D. Daye and T.G. Walker [11] indicated that this technique is associated with significantly lower levels of intra- and postoperative complications and is also associated with a reduction in the risk of mortality in the postoperative period.

Therefore, the purpose of this study was to analyse and evaluate the advantages and disadvantages of the currently available methods of surgical treatment of abdominal aortic rupture, in comparison with standardized open surgical interventions, to further optimize the treatment algorithm for this pathology.

## Materials and methods

Forty-six patients with a diagnosis of rupture of the abdominal aorta took part in the study. Selection criteria were a history of abdominal aortic rupture, conservative/operative treatment for the disease, absence of other complications (acute renal failure, liver infarction) that could affect the results of the study. During the selection of patients, such indicators as age, gender, race, smoking status, presence of hypertensive disease (HD), diabetes mellitus (DM), and coronary heart disease (CHD) in the anamnesis were considered. In all patients, body weight was determined for further calculation of body mass index (BMI), as well as general blood, urine, and blood biochemistry were performed to detect the levels of leukocytes, total protein and cholesterol as prognostic markers of the occurrence of aortic aneurysm rupture and the patient's prognosis after its treatment. An initial comparative review of literary sources was conducted according to the current PRISMA recommendations [7].

This approach helped avoid inaccuracies and contributed to a more detailed description of the research methodology. Various aspects were considered to determine the acceptance criteria: accuracy and reliability of the results, ethics, and acceptability of the mentioned information. To ensure the high quality of the research, a generalized algorithm was developed, which included detailed instructions for the research and analysis of the results.

An analysis of sources from the Web of Science, Scopus, and PubMed databases was carried out in the period from January 23, 2018 to June 14, 2023. At the initial stage of the study, the literature search was limited to English, German, and Albanian languages, which may have resulted in the exclusion of relevant studies by other authors in foreign languages. To include the publication in the list of reviewed articles, broad selection criteria were deliberately chosen to more fully cover the research area. Publications that discussed possible treatment methods for abdominal aortic dissection in the last 5–10 years were automatically considered. Exceptional attention was paid to original clinical studies, systematic reviews and meta-analyses, which considered and analysed the possible risks of certain treatment methods, as well as the effectiveness of their use. For this, the search for the following indicators was used:

- primary efficacy results (number of successfully treated patients);
- mortality of patients in the first month after the surgical intervention;
- major complications (open conversion, bleeding, multiple organ failure, organ ischaemia);
- complications and mortality after 6 months;
- the patient's quality of life after treatment.

Publications that had flaws in study design or contained more promotional material than scientific material were not considered for further analysis. This was done to avoid unreliable information or false conclusions. This approach helped increase the reliability of the results and increase their significance. The main primary search terms for scientific publications and studies in this paper were the keywords listed above. A further search for each of the factors identified at the initial stage was performed using the terms-names of these treatment methods and their possible alternatives. The principal research models that were subject to further review and research were as follows:

- studies in which participants were divided into control and experimental groups, with a minimum number of > 10 people;
- systematic reviews and meta-analyses;
- research conducted to confirm or refute possible theories of the development of biliary atresia;
- scientific publications on the study of new methods of treatment of rupture of the abdominal aorta or analysis of the effectiveness of already standardized methods.

Publications with dubious results, advertising publications, and studies without any scientific substantiation were subject to exclusion from the scientific analysis. After literature searches in databases, using keywords and inclusion/exclusion criteria, 78 articles were found for the primary study. As a result, 40 publications were included in the study as sources of literature.



## Results and discussion

Since January 2018, 46 cases of ruptured AAAs have been diagnosed. In all forty-six cases, surgical intervention was used: either open surgery or endovascular technique. All 100 % of patients had a previous history of diagnosed abdominal aortic aneurysm, for which they underwent periodic ultrasound examination. Baseline data of patients with AAA are presented in Table 1. It is notable that most patients were male, of Caucasian race, which confirms the general data of the World Health Organization (WHO). In addition, all the subjects were elderly people with a previous history of aneurysm. Thus, the average diameter of the aneurysm among the subjects was about 5 cm. Almost all subjects (85 %) smoked in the past or still smoke. The body mass index for the patients varied within narrow limits, all the patients had excess body weight and an elevated level of total cholesterol. About half of the patients had medical conditions of coronary heart disease, hypertensive disease, or diabetes as concomitant diagnoses to the threatening condition — AAA.

**Table 1. Initial patient data**

Indicator	Number, mean value (n = 46)
Age	68.0 ± 2.6
Gender male	40 (87 %)
Caucasian race	44 (96 %)
AAA initial diameter	5.1 ± 1.2
Smoker status:	
— current;	18 (39 %)
— past;	21 (46 %)
— never smoked	7 (15.2 %)
Body mass	87.4 ± 10.2
Body mass index	27.6 ± 2.1
Diagnosed CHD	22 (48 %)
Diagnosed HD	31 (67.4 %)
Diagnosed DM	9 (19.6 %)
Total cholesterol	7.8 ± 1.1

In 46 cases, abdominal aortic aneurysm rupture was confirmed under various circumstances. Thus, 35 were suspected in connection with specific and characteristic complaints, which was 76 % of all patients. Another 9 patients had a painless symptomatic picture, where aneurysm rupture was suspected, but diagnosed only during planned surgical intervention. In 2 examinees, which is only 4.3 %, the rupture was confirmed during the planned ultrasound examination of the aneurysm. All 46 patients were randomized into two groups for immediate surgical intervention. In the first group of patients, an open method of treatment was performed, and in the second group, endovascular repositioning was performed. Aneurysm of the abdominal aorta caused 5 fatal consequences of the intervention. Two deaths occurred after endovascular treatment, another 3 — in the first 24 hours after open treatment, which may have been related to the chosen technique. There were also another 12 deaths (26 %) classified as sudden death due to ruptured AAA. The remaining patients (63 %) survived after immediate treatment of the AAA rupture. After the surgical

intervention, all patients underwent diagnostic monitoring, examination, as well as periodic ultrasound examination and computer tomography.

To obtain more information on the risk of repeated rupture of the aorta, the diameter of the aneurysm and its enlargement were evaluated. Depending on the size of the aneurysm, patients were divided into four groups with diameters ≤ 3.9 cm, from 4 to 4.9 cm, from 5 to 5.9 cm, and ≥ 6 cm. The first group included 17.5 % of patients, by the second — 32.6 %, the third — 28.2 %, the fourth — 21.7 %. In 91.3 %, the diameter of the aorta was measured during the previous 12 months. For the rest of the cases, the last measurement was considered. Based on known aneurysm diameters, the following pattern of AAA ruptures was noted in the categories: 5 of 8, 12 of 15, 12 of 13, and 10 of 10 ruptures in cohorts with diameters ≤ 3.9 cm, 4 to 4.9 cm, from 5 to 5.9 cm and ≥ 6 cm, respectively. Person-years were also calculated in each patient group from the first AAA diameter measurement to the last current measurement. Thus, the number of ruptured aneurysms per 100 patient-years in the ≤ 3.9 cm group increased from 0.5 to 1.1, from 4 to 4.9 cm, from 1.1 to 5.9, from 5 to 5.9 cm increased from 4.8 to 6.3. Such data for patients with an aneurysm diameter ≥ 6 cm were not calculated due to lack of time due to the high risk of an emergency.

After emergency treatment of ruptured AAA by open or endovascular methods, it was observed that the number of postoperative deaths was almost the same (4.3 and 6.5 %). Sudden deaths (26 %) that were associated with aneurysm rupture occurring in the first 30 days after surgery were more common in patients who underwent open surgery (17.4 of 26 %). It was also analysed that more often patients after open surgery require a higher number of postoperative hospitalizations. Thus, certain advantages of endovascular technology against the classical method were found.

Compared with diagnosis by CT or ultrasound, immediate operative treatment slightly improved survival in low-risk patients with aneurysms up to 4.9 cm. Such data were obtained even though mortality after surgery was relatively low. Furthermore, in this study, there was no increase in postoperative mortality or the need for reoperation if the diameter of the abdominal aortic aneurysm was less than 5.5 cm. Such a low mortality rate compared to known figures may be related to timely diagnosis, surgeon skills and criteria inclusions that were previously defined and indicated above. The results of this work indicate that there is no need for immediate surgical intervention for aneurysms up to 5.5 cm. Instead, routine diagnostics with determination of AAA diameters can prevent the development of ruptured aneurysms and the need for immediate surgical intervention. In this study, there was also no relationship between the type of operative technique and postoperative mortality in the first 24 hours because such mortality was approximately the same in both open and endovascular patients. However, it was observed here that patients after open surgery according to the classic Parodi method were associated with a more frequent need for postoperative hospitalization, as well as with slightly higher rates of sudden postoperative early death in the first 30 days, which may be related to unpredictable complications.

Thus, although EVAR as a technique has been proven to be effective in some patients with AAA, it is not possible to indicate that it is the technique of choice for all patients because of the data obtained in this study. The use of endovascular techniques is impossible in many patients who are hemodynamically unstable due to an aneurysm or anatomical features. Certainly, some higher benefit of endovascular technology has been observed, as it is associated with lower postoperative mortality in the first 30 days and less need for prolonged hospitalization. It has been noted that both open classical Parodi surgery and endovascular EVAR technology are equally effective for the immediate treatment of ruptured AAAs, which was confirmed by the data of this study.

Since ancient times, the AAA has been treated exclusively by open surgery. This method of treatment was the only highly effective method, which consists in exposing the aorta in an open method under general anaesthesia, dissecting the site of the aneurysm and replacing this area with a biosynthetic tubular graft. However, even though the complexity of this technique is impressive, along with the negative impact of surgery on the body, haemorrhages and bleeding, the ligation of the aorta quite often led to adverse consequences. Historically, one of the most frequent and serious complications from this operation was ischaemia-reperfusion syndrome of damage to the lower part of the body. According to T.J. Gorham et al. [12], R.M. Greenhalgh et al. [13] and F.J. Veith et al. [14], who in their separate studies provided statistical calculations, it was concluded that due to the correct and more careful selection of patients for operative treatment and a high-quality postoperative period, the mortality rate in specialized clinics was under 2 %, and in others up to 8 %.

However, in the last two decades, the approach to the treatment of AAA has changed because the previous method of open surgery has been questioned due to the still high rate of complications. In parallel with this, another minimally invasive treatment method was developed — EVAR. This technique was introduced into medical science by the Western scientist Parodi in 1991 [15]. This researcher described the passage of a metal stent covered with a special material through an aneurysm. Thus, it shut it off from the general circulation and formed a new vessel for blood supply. The makeshift stent is delivered from an accessible distant vessel, e.g., the femoral artery. As a result of the invention of this method, with the passage of time the results improved significantly due to the use of other types of stents, not makeshift ones, for the creation of which various commercial designs were developed, as well as updating the methods of delivering the artificial vessel to the required location [16]. After the development of this technique, most centres specializing in vascular surgery began to use EVAR for the treatment of AAA. Early postoperative mortality and morbidity were observed to be significantly reduced (EVAR, 2004). According to K. Mani et al. [17], since 2011, minimally invasive techniques have become the principal method of treating aneurysms. Subsequently, in 2014, a Cochrane review showed that short-term mortality after EVAR is reduced compared with medium- and long-term mortality [18].

Recently, technology has improved significantly, and therefore the use of stents has become even safer. Thus, modern stents are much more affordable, exist in diverse sizes

and materials, and can be custom-made with the addition of various additional structures, side windows or branches, creating a much more complex anatomical structure. This customized stent-graft is delivered remotely through an open and exposed femoral artery. Currently, such modules are described as aorto-ileal and aorto-biileal grafts, which have a single lumen and bi-lumen, respectively. Due to the minimal vascular access, this minimally invasive technology can be performed under local or regional anaesthesia [19].

After the invention of such a minimally invasive method of treatment, large randomized controlled trials were subsequently conducted to compare the effectiveness of the two treatment methods. According to these data, a decrease in the level of complications in the early period and the level of mortality was observed [20]. But, even though EVAR of abdominal aortic aneurysm is a newer and easier operation for the patient, it is impossible not to note that open intervention also stays effective and useful in certain cases, such as a large AAA for which it is impossible to use minimally invasive technology [21]. Furthermore, as reported in a UK study, although short-term results are positive, there is no significant difference between open and minimally invasive surgery in the context of long-term effects [22]. According to EVAR2, even the high mortality rate of patients for whom open intervention is unsuitable, even with the use of EVAR, is unlikely to change since the prognosis of such patients depends on other causes [23].

The German S3 recommendations and some research institutes recommend long-term or periodic follow-up using imaging methods after EVAR, giving preference to duplex vascular scanning or ultrasonography, which is both quite informative and cost-effective [24, 25]. Such follow-up will allow monitoring the patency and state of the vascular wall, as well as planning repeated interventions, if necessary, which will all together reduce long-term consequences in favour of minimally invasive intervention. M.J. Grima et al. [26], in their systematic review, which included about 14,000 patients, concluded that 42 % of patients did not follow the guidelines for postoperative follow-up by vascular surgery specialists. But after 5 years of follow-up, no statistically significant difference was found between those who strictly followed the recommendations and those who did not. However, periodic imaging is necessary for EVAR patients. Thus, I. Grootes et al. [27] developed the Cox model, according to which intensive observation is required only for those who have a progressive growth of an AAA of more than 1 mm per year. The number of such patients 1 year after endovascular technique reached 85 %, who could be classified as considerable risk.

Therefore, this review analysed information from available studies with a pooled sample of more than 500 people who were randomized to either minimally invasive or open surgery for the treatment of the AAA. Overall, these studies reported short-term mortality, defined as 30-day or in-hospital mortality. No significant difference was found between the two types of operations. In general, the risks of early complications within 30 days, such as myocardial infarction, kidney complications, respiratory failure, were assessed, after which the data were analysed and determined to be insignificant. The only statistically confirmed, and significant one was the

intestinal ischaemia, which occurred less often during EVAR. The evidence for long-term complications at 6 months and 1 year was not statistically significant, so due to the lack of evidence at this time, it is not possible to definitively report a significant advantage of only one treatment modality for the AAA.

There is also evidence of a certain risk of cancer with endovascular treatment. A population-based cohort study examined this risk due to the radiation dose received by the patient. Thus, those patients who underwent EVAR were exposed to a higher dose of radiation due to intraoperative visualization of the stent, subsequent frequent CT angiograms [28]. T. Schmitz-Rixen et al. [29] investigated the effect of radiation on cancer risk in patients undergoing minimally invasive surgery. The data of about 14,000 patients with endovascular treatment and 24,465,000 patients with open treatment were analysed, the duration of observation was up to 7 years. It was noted that the risk of postoperative tumour of the abdominal cavity is higher than in patients with open surgery. However, data on overall mortality were not provided. Abdominal aneurysm rupture is a surgical emergency, so it requires urgent surgical intervention.

According to the guidelines of The Society for Vascular Surgery (SVS) and the European Society for Vascular Surgery (ESVS), it was recommended to use endovascular surgery for the AAA [30, 31]. According to a meta-analysis by N. Kontopodis et al. [32], which analysed data from 136 studies with a total of 267,259 patients, postoperative mortality was 0.245 and 0.378 for minimally invasive and open treatment. Consequently, EVAR is associated with lower mortality. R.R.B. Varkevisser et al. [33] showed in their work that the 5-year survival rate of patients with open treatment is lower than with endovascular treatment. In a late cohort of patients who underwent surgery between 2014 and 2018, long-term survival was significantly higher for EVAR. However, there are still no high-quality studies to draw particular conclusions about the benefits of one or another treatment method.

This review gathered information from a variety of sources, including meta-analyses, systematic reviews, and prospective cohort randomized trials. In a systematic review by J.J. Visser et al. [34], which included 10 observational studies, none of the studies analysed in this paper were included. Furthermore, the inclusion criteria were a comparison of patients after EVAR and with open interventions. The results that were found indicate that the odds ratio criterion varied from 0.45 to 0.67. These statistical data indicate that there is no significant difference in the use of open and endovascular techniques for the treatment of patients with the AAA, however minimally invasive technology correlated with lower 20-day survival. Although many sources of information indicated that there was no difference between these interventions in terms of short-term mortality, a 2015 paper found a strong association between EVAR and positive postoperative outcomes [35]. Moreover, other scientists also evaluated comprehensive examinations for systemic complications after aneurysm treatment. The numbers indicated a statistically significant association between minimally invasive endovascular surgery and fewer systemic complications compared to patients who underwent traditional open surgery [36].

A 2011 meta-analysis included a total of 42,888 patients. The population of this study was individuals with a ruptured AAA, and all participants underwent either endovascular or open surgery. Although most studies indicated that there was no significant difference between mortality and the two types of surgery. The study by H. Takagi and T. Umemoto [37] showed a close relationship between low mortality and endovascular treatment. Comparable results were confirmed in the study by C. Qin et al. [38], which was a meta-analysis that included 18 studies, 12 of which were retrospective, and the rest had elements of prospective studies. This review also indicated a shorter length of stay for patients in the EVAR group. However, the quality of the results was heterogeneous due to the diversity of works included in this meta-analysis. Another meta-analysis of S.C. van Beek et al. [39] investigated the effect of endovascular treatment on in-hospital mortality and postoperative early mortality during the first 30 days. The results were not different and showed a close correlation between reduced complications and mortality from EVAR compared to open interventions.

G.A. Antoniou et al. [40] used a random-effects model and found a statistically significant difference between lower mortality in patients with minimally invasive surgery versus open surgery (OR 0.56, 95% CI 0.5 to 0.64;  $P < 0.001$ ). Furthermore, in this study, a lower risk of complications was noted in patients who underwent endovascular technology for the treatment of the AAA. Such pathologies as respiratory complications, acute renal failure and ischaemia of the lower extremities and mesenteric ischaemia occurred much less often than in those examined after open exposure of the aneurysm according to Parodi. However, for clearer results, a prolonged study with a larger sample of patients is necessary, and thus more reliable data could be obtained.

## Conclusions

The conclusions of this review are limited by inferior quality studies and lack of information. From the statistical data that shown in this paper, it can be concluded that there is a difference between endovascular and open methods of treatment of abdominal aortic aneurysm rupture. Mortality within the first 30 days after treatment and short-term complications are significantly lower in patients using EVAR. Systemic complications are also more prevalent in patients who were prescribed open surgical treatment. However, the results are still controversial. Some studies indicate that there is no difference in the long-term survival of patients with endovascular and open surgery. Randomized trials included in the review evaluate endovascular technology as a useful treatment modality alongside open. Non-randomized studies, meanwhile, are accumulating evidence that EVAR is the surgery of choice in most patients. However, it is also necessary to pay attention to the risk of radiation-associated cancer after minimally invasive techniques, which is associated with higher exposure. For the conclusions to be more correct, it is necessary to conduct randomized controlled studies with a large sample of patients, which would ultimately allow confirming or refuting the absolute benefit of endovascular surgical intervention for rupture of the abdominal aorta. Limitations of this study exist due to the considerable number of excluded analyses and papers that were



invalid by inclusion and exclusion criteria in comparison with other data. Analysing all the information that was extracted from the sources included in the list of references, it was hypothesized that EVAR treatment outcomes will improve significantly over time due to updates in treatment protocols, diagnostics, and optimization of stent grafts to restore normal blood flow through the aneurysm site. The prospects of this review are the conduct of further studies that would manage to answer problematic questions.

## References

- Loban M., Gratama J.W.C., Klemm P.L., Van Leeuwen R.B., Vriesema H., Bienfait H.P. High prevalence of abdominal aortic aneurysm in older men with cerebrovascular disease: Evaluation of a local screening program. *Front. Neurol.* 2023. 14. 1131322.
- Thompson S.G., Bown M.J., Glover M.J., Jones E., Masconi K.L. et al. Screening women aged 65 years or over for abdominal aortic aneurysm: A modelling study and health economic evaluation. *Health Technol. Assess.* 2018. 22(43). doi: 10.3310/hta22430.
- Jacomelli J., Summers L., Stevenson A., Lees T., Earnshaw J.J. Impact of the first 5 years of a national abdominal aortic aneurysm screening programme. *Br. J. Surg.* 2016. 103(9). 1125-1131.
- Thorbjørnsen K., Svensjö S., Djavani Gidlund K., Gilgen N.P., Wanhainen A. Prevalence and natural history of and risk factors for subaneurysmal aorta among 65-year-old men. *Upsala J. Med. Sci.* 2019. 124(3). 180-186.
- Lyzohub V.H., Zaval's'ka T.V., Savchenko O.V., Tyravs'ka I.V. The role of branched-chain amino acids metabolism in development of cardiovascular diseases and its risk factors. *Likars'ka sprava.* 2013. 5. 22-27.
- Moll F.L., Powell J.T., Fraedrich G., Verzini F., Haulon S. et al. European Society for Vascular Surgery. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2011. 41(Suppl. 1). S1-S58.
- Gibbons R.C., Singh G., Donuru A., Young M. Abdominal aortic aneurysm imaging. *Tampa, StatPearls,* 2023.
- Reite A., Søreide K., Kvaløy J.T., Vetrhus M. Long-term outcomes after open repair for ruptured abdominal aortic aneurysm. *World J. Surg.* 2020. 44(6). 2020-2027.
- Robertson L., Nandhra S. Laparoscopic surgery for elective abdominal aortic aneurysm repair. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. 5. CD012302.
- Tchana-Sato V., Sakalihan N., Defraigne J.O. Ruptured abdominal aortic aneurysm. *Revue Méd. Liège.* 2018. 73(5-6). 296-299.
- Daye D., Walker T.G. Complications of endovascular aneurysm repair of the thoracic and abdominal aorta: Evaluation and management. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2018. 8(Suppl. 1). S138-S156.
- Gorham T.J., Taylor J., Raptis S. Endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm. *Br. J. Surg.* 2004. 91(7). 815-827.
- Greenhalgh R.M., Forbes J.F., Fowkes F.G., Powel J.T., Ruckley C.V. et al. Early elective open surgical repair of small abdominal aortic aneurysms is not recommended: Results of the UK Small Aneurysm Trial. Steering Committee. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 1998. 16(6). 462-464.
- Veith F.J., Ohki T., Lipsitz E.C., Suggs W.D., Cynamon J. Treatment of ruptured abdominal aneurysms with stent grafts: A new gold standard? *Semin. Vasc. Surg.* 2003. 16(2). 171-175.
- Parodi J.C., Palmaz J.C., Barone H.D. Transfemoral intra-luminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann. Vasc. Surg.* 1991. 5(6). 491-499.
- Venher I.K., Kostiv S.Y., Selskyi B.P., Khvalyboha D.V., Orlov M.Y., Faryna I.V., Tsiupryk N.I. Endovascular angioplasty for multi-level stenotic-occlusive lesions of the femoral-distal arterial bed in cases of stenotic-occlusive process of the tibial arteries. *Int. J. Med. Res.* 2022. 8(1). 48-54. doi: 10.11603/ijmrr.2413-6077.2022.1.13157.
- Mani K., Lees T., Beiles B., Jensen L.P., Venermo M. et al. Treatment of abdominal aortic aneurysm in nine countries 2005-2009: A Vascunet report. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2011. 42(5). 598-607.
- Paravastu S.C.V., Jayarajasingam R., Cottam R., Palfreyman S.J., Michaels J.A., Thomas S.M. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. 1. CD004178.
- Ilderbayev O., Okassova A., Rakhzyhanova S., Ilderbayeva G., Zhazykbayeva L. The levels of oxidative stress in a combination of stress factors. *J. Med. Life.* 2022. 15(8). 927-931. doi: 10.25122/jml-2021-0060.
- Novak-Mazepa Ch.O., Sachuk N.V., Marushchak M.I. Analysis of factors associated with arterial hypertension and the quality of patients' life. *Bull. Med. Biolog. Res.* 2023. 15(1). 60-67. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2023.1.13350.
- EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): Randomised controlled trial. *The Lancet.* 2005. 365(9478). 2179-2186.
- Patel R., Powell J.T., Sweeting M.J., Epstein D.M., Barrett J.K., Greenhalgh R.M. The UK EndoVascular Aneurysm Repair (EVAR) randomised controlled trials: Long-term follow-up and cost-effectiveness analysis. *Health Technol. Assess.* 2018. 22(5). doi: 10.3310/hta22050.
- EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair and outcome in patients unfit for open repair of abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 2): Randomised controlled trial. *The Lancet.* 2005. 365(9478). 2187-2192.
- Debus E.S. S3 guideline on screening, diagnosis, treatment and aftercare of abdominal aortic aneurysm. *Gefäßschirurgie.* 2018. 23(6). 402-403.
- Siika A., Bogdanovic M., Liljeqvist M.L., Gasser T.C., Hultgren R., Roy J. Three-dimensional growth and biomechanical risk progression of abdominal aortic aneurysms under serial computed tomography assessment. *Sci. Rep.* 2023. 13(1). 9283.
- Grima M.J., Boufi M., Law M., Jackson D., Stenson K. et al. Editor's choice — the implications of non-compliance to endovascular aneurysm repair surveillance: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2018. 55(4). 492-502.
- Grootes I., Barrett J.K., Ulug P., Rohlfes F., Laukontaus S.J. et al. Predicting risk of rupture and rupture-preventing reinterventions following endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Br. J. Surg.* 2018. 105(10). 1294-1304.
- Levytska L.V., Yurkiv V.V., Korda M.M. Predictors of low functional reserves in rehabilitation of patients with myocardial infarction complicated by comorbid pathology. *Int. J. Med. Res.* 2022. 8(1). 5-10. doi: 10.11603/ijmrr.2413-6077.2022.1.12910.
- Schmitz-Rixen T., Böckler D., Vogl T.J., Grundmann R.T. Endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm. *Deutsches Ärzteblatt Int.* 2020. 117(48). 813-819.
- Chaikof E.L., Dalman R.L., Eskandari M.K., Jackson B.M., Lee W.A. et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on



the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J. Vasc. Surg.* 2018. 67(1). 2-77.e2.

31. Wanhainen A., Verzini F., Van Herzele I., Allaire E., Bown M. et al. Editor's choice — European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 clinical practice guidelines on the management of abdominal aorto-iliac artery aneurysms. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2019. 57(1). 8-93.

32. Kontopodis N., Galanakis N., Antoniou S.A., Tsetis D., Ioannou C.V. et al. Meta-analysis and meta-regression analysis of outcomes of endovascular and open repair for ruptured abdominal aortic aneurysm. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2020. 59(3). 399-410.

33. Varkevisser R.R.B., Swerdlow N.J., de Guerre L.E.V.M., Dansey K., Stangenberg L. et al.; Society for Vascular Surgery Vascular Quality Initiative. Five-year survival following endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysms is improving. *J. Vasc. Surg.* 2020. 72(1). 105-113.e4.

34. Visser J.J., van Sambeek M.R.H.M., Hamza T.H., Hunink M.G.M., Bosch J.L. Ruptured abdominal aortic aneurysms: Endovascular repair versus open surgery — Systematic review. *Radiol.* 2007. 245(1). 122-129.

35. Luebke T., Brunkwall J. Risk-adjusted meta-analysis of 30-day mortality of endovascular versus open repair for ruptured abdominal aortic aneurysms. *Ann. Vasc. Surg.* 2015. 29(4). 845-863.

36. Visser J.J., Bosch J.L., Hunink M.G.M., van Dijk L.C., Hendriks J.M. et al. Endovascular repair versus open surgery in patients with ruptured abdominal aortic aneurysms: Clinical outcomes with 1-year follow-up. *J. Vasc. Surg.* 2006. 44(6). 1148-1155.

37. Takagi H., Umemoto T. A meta-analysis of randomized and risk-adjusted observational studies of endovascular versus open repair for ruptured abdominal aortic aneurysm. *Vasc. Endovasc. Surg.* 2011. 45(8). 717-719.

38. Qin C., Chen L., Xiao Y.B. Emergent endovascular vs. open surgery repair for ruptured abdominal aortic aneurysms: A meta-analysis. *PLoS One.* 2014. 9(1). e87465.

39. Van Beek S.C., Conijn A.P., Koelemay M.J., Balm R. Editor's choice — Endovascular aneurysm repair versus open repair for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: A systematic review and meta-analysis of short-term survival. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2014. 47(6). 593-602.

40. Antoniou G.A., Georgiadis G.S., Antoniou S.A., Pavlidis P., Maras D. et al. Endovascular repair for ruptured abdominal aortic aneurysm confers an early survival benefit over open repair. *J. Vasc. Surg.* 2013. 58(4). 1091-1105.

Received 10.08.2023

Revised 26.09.2023

Accepted 12.10.2023 ■

#### Information about authors

E. Nuellari, Professor, Vascular Surgeon at the Department of Vascular Surgery, University Hospital Mother Teresa, Tirana, Albania; e-mail: nuellari@yaho.com; <https://orcid.org/0009-0009-7187-450X>

E. Prifti, Professor, Cardiovascular Surgeon at the Department of Vascular Surgery, University Hospital Mother Teresa, Tirana, Albania; e-mail: edvinprifti2023@outlook.com; <https://orcid.org/0009-0008-1668-3682>

E. Halili, MD, Vascular Surgeon at the Department of Cardiovascular Surgery, American Hospital, Tirana, Albania; e-mail: edison.halili1@hotmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-6333-9112>

**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.

E. Nuellari<sup>1</sup>, E. Prifti<sup>1</sup>, E. Halili<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Mother Teresa, Tirana, Albania

<sup>2</sup>American Hospital, Tirana, Albania

### Невідкладна допомога при розриві аневризми аорти черевної порожнини

**Резюме. Актуальність.** Аневризма аорти черевної порожнини вважається грізним патологічним станом, що вимагає негайного лікування. Незважаючи на вдосконалення медичного обладнання та післяопераційного догляду, смертність від розриву аневризми аорти черевної порожнини все ще наближається до 50 %. **Мета** цього огляду полягала в дослідженні та оцінці доступних на сьогодні тактик лікування розриву аневризми аорти черевної порожнини, щоб знайти найкращі методи. **Матеріали та методи.** За ключовими словами та критеріями включення/виключення здійснено пошук, аналіз та систематизацію джерел інформації з іноземних баз даних за останні 5–10 років. **Результати.** Установлено, що ендovasкулярна корекція є оптимальним методом як планового, так і невідкладного лікування аневризми аорти та її розриву. За даними Кокранівського спеціалізованого реєстру виявлено, що ендovasкулярна корекція

пов'язана зі зниженням ранньої захворюваності та смертності після аневризми черевної аорти порівняно з іншими методами хірургічного лікування. **Висновки.** Дослідження показало, що на відміну від відкритих методів хірургії ендovasкулярні методи асоціюються з меншим ризиком ускладнень у вигляді ішемії кишечника. Однак на цей час немає достатньої доказової бази для підтвердження меншого ризику ускладнень з боку інших систем органів. Подібним чином при порівнянні ендovasкулярних та відкритих хірургічних методів не виявлено різниці в рівнях смертності через місяць після операції, що потребує подальших досліджень. Дані цього огляду можуть бути використані для подальшого ширшого аналізу літератури, а також планування оригінальних клінічних випробувань.

**Ключові слова:** патологічний стан; клінічні випробування; аорта; ендovasкулярне лікування; смертність; огляд

УДК 619.7-101.1/.3-14:689.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.7.2023.1629>Гур'єв С.О.<sup>1</sup>, Кушнір В.А.<sup>1,2</sup>, Соловійов О.С.<sup>1</sup>, Кушнір Г.П.<sup>1</sup><sup>1</sup>Державний заклад «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України», м. Київ, Україна<sup>2</sup>Інститут державного управління та наукових досліджень з цивільного захисту, м. Київ, Україна

## Дорожньо-транспортна травма як медико-санітарний наслідок надзвичайної ситуації техногенного характеру в Україні. Повідомлення друге: порівняльна характеристика клініко-епідеміологічних ознак (статі та віку)

**Резюме. Актуальність.** Однією з основних причин смертності та інвалідизації населення в Україні є дорожньо-транспортна пригода (ДТП), крім того, за 2022–2023 роки кількість дорожньо-транспортних пригод із смертельними наслідками збільшилася. **Мета дослідження:** визначити особливості клініко-епідеміологічних характеристик дорожньо-транспортної травми як медико-санітарних наслідків надзвичайної ситуації у компонентах генеральної сукупності явища (ДТП). **Матеріали та методи.** Фактичним матеріалом дослідження були 1696 випадків дорожньо-транспортної травми, які було обрано методом незворотної рандомізації. Дослідження проводилося в період 2019–2020 років. Даний масив було розподілено відповідно до умов епідеміологічного експерименту на моделях натурального типу, що було сформовано відповідно до вимог та критеріїв закону великих чисел. Модель 1 — мегаполіс. До цієї моделі ввійшли постраждали, які отримали травму й проходили лікування в мегаполісі (населення більше ніж 1 000 000). Модель 2 — сільська місцевість. До цієї моделі включено постраждалих, які отримали травму в сільській місцевості й проходили лікування в центральній районній лікарні. Модель 3 — обласне місто. До цієї моделі включено постраждалих, які отримали травму в місті (населення 300 000–500 000). **Результати.** У результаті дослідження встановлено, що в усіх моделях дослідження існує суттєва перевага травмованих чоловіків над особами жіночої статі, але такий показник найбільший у моделі 2 (сільська місцевість) — 79,05 %. Показники у моделі 1 (мегаполіс) та у моделі 3 (обласне місто) практично рівнозначні показнику змішаного режиму (63,65; 66,12 та 66,86 % відповідно). Привертає увагу і той факт, що показник питомих ваги тих, хто вижив, превалює над показником питомих ваги померлих в обох гендерних групах у всіх моделях дослідження. Найбільша летальність — у чоловіків та жінок, які отримали травму внаслідок ДТП у сільській місцевості (34,54 та 31,82 % відповідно), а найменша летальність — у чоловіків моделі 2 (обласне місто, 3,75 %) та у жінок моделі 1 (мегаполіс, 3,38 %). Також у результаті порівняльного аналізу встановлено, що на першому ранговому місці в усіх моделях дослідження перебувають постраждалі вікової групи 21–30 років. Люди працездатного віку (21–50 років) серед постраждалих унаслідок ДТП становлять у моделі 1 — 66,81 %, у моделі 2 — 58,10 %, а у моделі 3 — 53,69 %. Визначено, що майже в усіх вікових групах, крім вікової групи старше 71 року, найбільша летальність спостерігається у моделі 2 (сільська місцевість). Найвища летальність у всіх моделях дослідження зафіксована у віковій групі старше 71 року: модель 1 — 16,41 %, модель 2 — 44,44 %, модель 3 — 60,00 %. Найнижча летальність — у моделі 1 у віковій групі 21–30 років (2,17 %), у моделі 2 — у віковій групі 61–70 років (24,14 %), у моделі 3 — у віковій групі 21–30 років (7,02 %). **Висновки.** Клініко-епідеміологічна характеристика дорожньо-тран-

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

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

Для кореспонденції: Кушнір Віталій Андрійович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач кафедри домедичної підготовки, Інститут державного управління та наукових досліджень з цивільного захисту, вул. Вишгородська, 21, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: kv78@i.ua; тел. +380 (97) 548-51-38

For correspondence: Vitalii Kushnir, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of Pre-medical Training, Institute of Public Administration and Research on Civil Defense, Vyshhorodska st., 21, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: kv78@i.ua; tel. +380 (97) 548-51-38

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

*спортної травми має специфічні особливості для мегаполіса, сільської місцевості та обласного міста, що є ознакою певних відмінностей інфраструктури моделей та життєдіяльності населення. Для всіх моделей дослідження характерно превалювання осіб чоловічої статі, але особливо це виражено у моделі 2 (сільська місцевість) — 79,05 %. Вікова ознака має суттєвий вплив на формування масиву постраждалих у моделях дослідження, найбільшу питому вагу в усіх моделях мають особи працездатного віку, що найбільше виражено у мегаполісі — 77,87 %. Вікова ознака суттєво впливає на результат перебігу травматичного процесу в усіх моделях дослідження і найбільш виражена у старших вікових групах. Найбільший масив постраждалих працездатного віку з негативним перебігом травматичного процесу є у сільській місцевості — 75,70 %. Порівняльна клініко-епідеміологічна характеристика дорожньо-транспортної травми в моделях дослідження вказує на подібність такої характеристики до країн, що розвиваються.*

**Ключові слова:** дорожньо-транспортна пригода; дорожньо-транспортна травма; клініко-епідеміологічна характеристика; постраждалі; вік; стать; порівняльний аналіз

## Вступ

Однією з основних причин смертності й травмування населення в Україні є дорожньо-транспортна пригода (ДТП) [1]. З моменту повномасштабного вторгнення російської федерації на суверенну територію України кількість ДТП збільшилася [2]. Наприклад, у Волинській області цього року порівняно з відповідним періодом 2021 року кількість ДТП збільшилася на 45 %. Також велика кількість ДТП зафіксована у Київській, Львівській, Дніпропетровській областях [2], хоча найбільша питома вага ДТП завжди спостерігалася у великих містах (мегаполісах) [3–5].

Відповідно до кодексу Цивільного захисту України, дорожньо-транспортні пригоди відносяться до надзвичайних ситуацій техногенного характеру [6]. Крім того, привертає увагу той факт, що дорожньо-транспортна травма (ДТТ) супроводжується тяжкими медико-санітарними наслідками, зокрема високою летальністю та інвалідизацією постраждалих [7–9]. У всьому світі, а особливо в країнах, що розвиваються, дорожньо-транспортна травма є однією із провідних причин смерті дітей [10, 11].

Клініко-епідеміологічна характеристика є важливою складовою комплексної характеристики дорожньо-транспортної травми. Вивченню клініко-епідеміологічної характеристики ДТТ як у всьому світі, так і в Україні присвячено багато наукових публікацій [12–14], оскільки клініко-епідеміологічна характеристика ДТТ враховується при розробці маршрутизації постраждалих та клінічних протоколів надання медичної допомоги [15].

У наших попередніх дослідженнях [16] нами було надано досить ретельну клініко-епідеміологічну характеристику у загальному масиві дослідження. Однак компоненти загального масиву мають певні особливості, що потребує проведення порівняльної характеристики показників за моделями дослідження.

На виникнення дорожньо-транспортної травми та летальність впливають такі фактори, як географічні особливості місцевості, розвиток інфраструктури, соціально-економічні особливості регіону, а також рівень надання медичної допомоги [17, 18]. Оскільки на виникнення ДТП та ДТТ впливають багато факторів, структура клініко-епідеміологічної характеристики може суттєво відрізнятись. У відкритих джерелах наукової та спеціальної інформації не знайдено порів-

няльної клініко-епідеміологічної характеристики залежно від місця отримання ДТТ (сільська місцевість, обласний центр, мегаполіс) та рівня надання медичної допомоги.

Вивчення порівняльної клініко-епідеміологічної характеристики ДТТ дозволить розробити ефективні протоколи надання медичної допомоги залежно від рівня надання такої допомоги.

**Мега дослідження:** визначити особливості клініко-епідеміологічних характеристик ДТТ як медико-санітарних наслідків надзвичайної ситуації у компонентах генеральної сукупності явища (ДТП).

## Матеріали та методи

### Об'єкт дослідження

Фактичним матеріалом дослідження були 1696 випадків ДТТ, що було обрано методом незворотної рандомізації із загального масиву 21 000 постраждалих за методологією випадкових чисел. Дослідження проводилось у період 2019–2020 років. Даний масив було розподілено відповідно до умов епідеміологічного експерименту на моделях натурального типу, що було сформовано відповідно до вимог та критеріїв закону великих чисел. Обсяг дослідження за кожною моделлю перевищував необхідне та достатнє, що дозволило провести повноцінний аналіз фактичного матеріалу дослідження й отримати вірогідні результати. Обсяг дослідження натурної моделі 1 (мегаполіс) становив 1139 постраждалих із ДТТ, моделі 2 (сільська місцевість) — 315 випадків, моделі 3 (обласне місто) — 242 постраждалі.

Дослідження проведено відповідно до плану виконання дисертаційної роботи на тему «Дорожньо-транспортна травма (клініко-епідеміологічна, клініко-нозологічна характеристика, клінічні особливості перебігу травматичного процесу, принципи надання медичної допомоги)», затвердженій на вченій раді ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України (протокол засідання вченої ради № 6 від 15 грудня 2020 року) та з дотриманням умов Гельсінської декларації та схвалено комісією з біоетики ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України (протокол № 10 від 8 грудня 2020 року).

## Методи дослідження

Аналіз фактичного матеріалу дослідження проводився із застосуванням законів формальної логіки, методів параметричної та непараметричної статистики, фрактального аналізу.

Вірогідність закономірності та зв'язку було визначено методом розрахунку поліхоричного показника зв'язку та критерію Пірсона ( $\chi^2$ ) із подальшим порівнянням отриманих результатів із значенням показника за таблицями Снедекора.

Порівняння проводилося за кожною клініко-епідеміологічною ознакою, а саме: стать, вік. Аналіз клініко-епідеміологічної ознаки участі в русі буде наведено в наступному повідомленні з дидактичних міркувань.

Для розрахунку даних використовувалася комп'ютерна програма Statistica.

## Результати

Однією з важливих клініко-епідеміологічних характеристик ДТГ є гендерна ознака.

Результати розподілу масиву дослідження за гендерною ознакою у моделях дослідження наведено на рис. 1.

При аналізі даних рис. 1 встановлено, що у всіх моделях дослідження існує суттєва перевага травмованих чоловіків, але такий показник найбільший у моделі 2 (сільська місцевість) — 79,05 %. Показники у моделі 1 (мегаполіс) та у моделі 3 (обласне місто) практично рівнозначні показнику змішаного режиму. Показник питомої ваги чоловіків у моделі 2 на 12,19 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 18,23 % більше від показника базового рівня.

Аналіз випадків довів, що такий розподіл обумовлений у першу чергу особливостями життєдіяльності постраждалих у моделях дослідження.

Для верифікації впливу гендерної ознаки на результат перебігу травматичного процесу та встановлення залежності такого впливу від характеристик моделей вивчення був проведений аналіз розподілу за цими ознаками. Аналіз було проведено за методикою порівняння, результати якого наведено в табл. 1.

При порівняльному аналізі даних табл. 1 встановлено, що показник питомої ваги тих, хто вижив, переважує над показником питомої ваги загиблих в обох гендерних групах у всіх моделях вивчення і у змішаному масиві. Крім того, спостерігається значна різниця у показниках загиблих в обох гендерних групах за моделями вивчення.

У моделях вивчення 1 і 3 цей показник у чоловіків становить 4,9 і 3,75 % відповідно, що у 2,3–3,5 рази вище за показник змішаного масиву. Водночас показник у моделі 2 становить 34,54 %, що більше, ніж у 3 рази, за показник у змішаному масиві.

В осіб жіночої статі, які постраждали внаслідок ДТГ, відзначається інша тенденція, а саме — показник летальності у жінок в моделі 1 становить 3,38 %, що в 2,4 рази менше за показник загального масиву. У моделі 2 такий показник становить 31,82 %, що майже у 4 рази більше за показник у змішаному масиві, а показник летальності у моделі 3 становить 12,20 %, що майже у 1,5 рази більше за показник змішаного масиву.

Отже, можна дійти висновку, що у змішаному масиві на формування показника летальності найбільший вплив справляє модель 2 (сільська місцевість).

Таким чином, узагальнюючи викладене вище, ми встановили, що ознака статі має різний вплив на результат перебігу травматичного процесу в моделях дослідження, тобто мають вплив соціально-економічні та інфраструктурні особливості життєдіяльності населення України, у тому числі умови надання медичної допомоги.

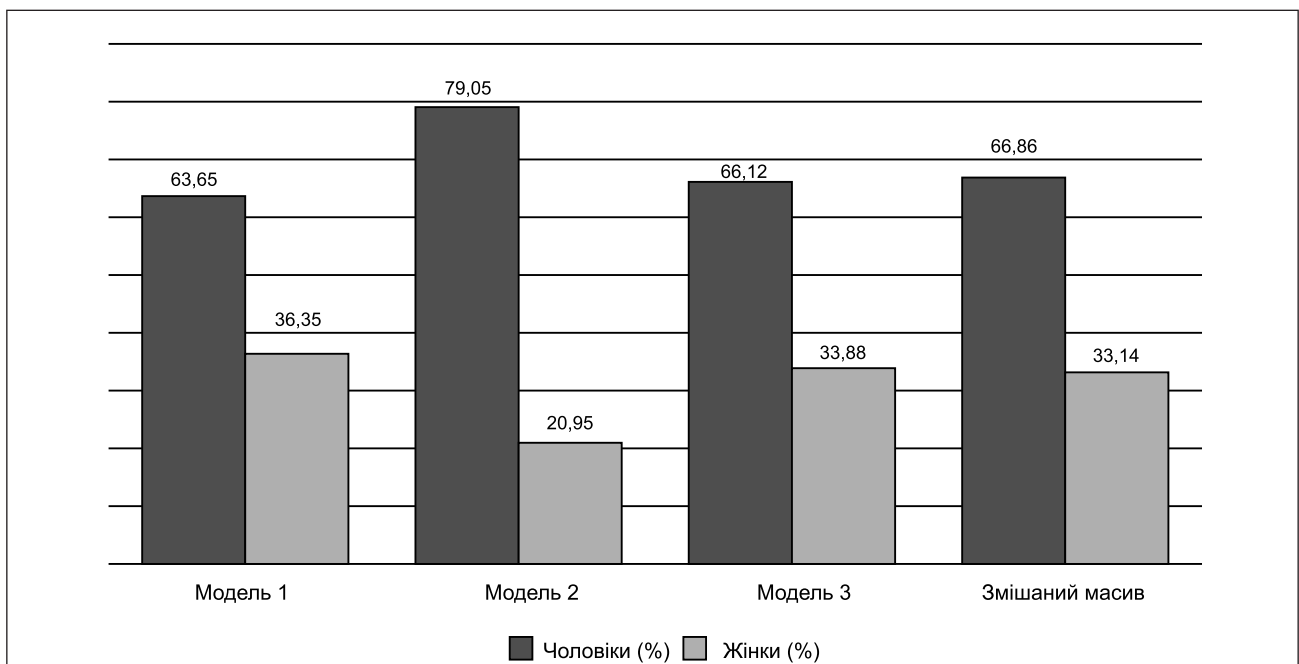


Рисунок 1. Аналіз розподілу масиву постраждалих за ознакою статі по моделях дослідження



Таблиця 1. Інтегральний порівняльний аналіз розподілу масиву дослідження за ознакою результату перебігу травматичного процесу в статевих групах у моделях дослідження

Модель	Чоловіки				Жінки			
	Результат перебігу травматичного процесу		Летальність (%)	Ранг	Результат перебігу травматичного процесу		Летальність (%)	Ранг
	Ті, що одужали (%)	Померлі (%)			Ті, що одужали (%)	Померлі (%)		
Модель 1	63,27	72,00	4,97	2	36,73	28	3,38	3
Модель 2	78,37	80,37	34,54	1	21,63	19,63	31,82	1
Модель 3	68,14	37,5	3,75	3	31,86	62,5	12,20	2
Змішаний масив	66,05	73,99	11,29		33,95	26,01	8,01	

Таблиця 2. Порівняльний аналіз розподілу масиву дослідження за ознакою віку по моделях дослідження

Вікова група	Модель 1		Модель 2		Модель 3		Загалом	
	%	Ранг	%	Ранг	%	Ранг	%	Ранг
До 20	6,50	5	13,33	5	22,31	2	10,02	5
21–30	24,32	1	21,91	1	23,97	1	23,82	1
31–40	24,32	1	18,73	2	14,05	4	21,82	2
41–50	18,17	2	17,46	3	15,70	3	17,69	3
51–60	11,06	3	13,65	4	10,74	5	11,50	4
61–70	9,75	4	9,21	6	9,92	6	9,67	6
71 і старші	5,88	6	5,71	7	3,31	7	5,48	7
Разом	100		100		100		100	

Таблиця 3. Порівняльний інтегральний аналіз розподілу масиву дослідження за ознакою віку у результативній групі тих, хто вижив, за моделями дослідження

Модель	Позитивний перебіг травматичного процесу													
	До 20 років		21–30 років		31–40 років		41–50 років		51–60 років		61–70 років		Старше 71 року	
	%	Ранг	%	Ранг	%	Ранг	%	Ранг	%	Ранг	%	Ранг	%	Ранг
Модель 1	6,24	3	24,89	2	24,61	1	18,27	1	11,11	2	9,74	2	5,14	1
Модель 2	14,90	2	24,03	3	16,83	2	16,83	2	12,02	1	10,58	1	4,81	2
Модель 3	23,45	1	25,36	1	14,83	3	14,35	3	11,01	3	9,09	3	1,91	3

Таблиця 4. Порівняльний інтегральний аналіз розподілу масиву дослідження за ознакою віку у результативній групі померлих за моделями дослідження

Модель	Негативний перебіг травматичного процесу													
	До 20 років		21–30 років		31–40 років		41–50 років		51–60 років		61–70 років		Старше 71 року	
	%	Ранг	%	Ранг	%	Ранг	%	Ранг	%	Ранг	%	Ранг	%	Ранг
Модель 1	12,0	2	12,0	3	18,0	2	16,0	3	10,0	2	10,0	2	22,0	1
Модель 2	10,28	3	17,76	1	22,43	1	18,69	2	16,82	1	6,54	3	7,48	3
Модель 3	12,12	1	12,12	2	9,09	3	24,24	1	9,09	3	15,16	1	18,18	2

У результаті проведеного поліхоричного аналізу встановлено, що між ознакою статі, перебігом травматичного процесу та характеристикою моделей дослідження в постраждалих унаслідок ДТП існує позитивний ( $\phi^2 = 0,0956$ ), сильний ( $C = 0,2953$ ) та високовірогідний зв'язок ( $\chi^2 = 162,06$ ), а вищезазначені положення містяться в межах поля вірогідності.

Іншою важливою ознакою клініко-епідеміологічної характеристики ДТТ є ознака віку. Розподіл по моделях дослідження за віковою ознакою наведено в табл. 2.

При порівняльному аналізі даних табл. 2 встановлено, що на першому ранговому місці в усіх моделях дослідження містяться постраждалі вікової групи 21–30 років. Люди працездатного віку (21–50 років) серед постраждалих унаслідок ДТП становлять у моделі 1 — 66,81 %, у моделі 2 — 58,10 %, а у моделі 3 — 53,69 %. Також привертає увагу той факт, що у моделях дослідження 1 і 2 травмовані у віці старше 71 року становлять 5,8 і 5,7 % відповідно. Причому в моделі 3 показник питомої ваги постраждалих значно нижче від 3,3 %. Крім того, у травмованих існує суттєва різниця у показнику питомої ваги групи, що в 1,5 раза нижче від показника змішаного масиву в моделі 2 і становить 13,33 %.

Отже, існує наявна залежність від виникнення пошкодження у результаті ДТП від ознаки віку в постраждалих за моделями вивчення, що є відображенням громадської та соціальної активності постраждалих.

У результаті проведеного поліхоричного аналізу встановлено, що між ознакою віку та характеристикою моделей дослідження в постраждалих унаслідок ДТП існує позитивний ( $\phi^2 = 0,0397$ ), сильний ( $C = 0,1954$ ) та вірогідний зв'язок ( $\chi^2 = 67,35$ ), а вищезазначені положення містяться в межах поля вірогідності.

З метою верифікації впливу вікової ознаки та моделі дослідження на результат перебігу травматичного процесу проведено порівняльний аналіз за цими ознаками. З дидактичної точки зору, результати такого аналізу наведено в табл. 3, 4.

Зважаючи на важливість даної ознаки (вік) для формування загальної характеристики ДТТ як явища та формування прогнозу перебігу травматичного процесу у постраждалих унаслідок ДТП, було визнано за доцільне та необхідне провести аналіз розподілу загального масиву постраждалих за віковою ознакою в результативних групах у кожній моделі дослідження.

При порівняльному аналізі даних табл. 3 (постраждалі з позитивним результатом перебігу травматичного процесу) в групі до 20 років найбільшу питому вагу мають постраждалі в обласному місті (модель 3) — 23,45 %, на другому ранговому місці перебувають постраждалі моделі 2 — 14,90 %, а на останньому ранговому місці перебувають постраждалі моделі 1 — 6,24 %. У віковій групі до 20 років співвідношення максимального та мінімального показників становить 3,76, що свідчить про високу дисипацію розподілу. У віковій групі 21–30 років на першому ранговому місці перебувають постраждалі моделі 3 — 25,36 %, на другому ранговому місці перебувають постраждалі моделі 1 — 24,89 %, на останньому ранговому місці перебувають постраждалі моделі 2 — 24,03 %. У групі 21–30 років співвідношення

максимального та мінімального показників становить 1,05, що вказує на досить низьку дисипацію розподілу.

На першому ранговому місці у віковій групі 31–40 років перебувають постраждалі, які отримали травму в умовах мегаполісу (модель 1) — 24,61 %, на другому місці перебувають постраждалі моделі 2 — 16,83 %, а найменшу питому вагу мають постраждалі моделі 3 — 14,83 %. У групі 31–40 років співвідношення максимального та мінімального показників становить 1,66, що вказує на низьку дисипацію розподілу.

Найбільшу питому вагу у віковій групі 41–50 років мають постраждалі, які отримали травму в умовах мегаполіса — 18,27 %, на другому місці — в умовах сільської місцевості, 16,83 %, найменшу питому вагу мають постраждалі, які отримали травму в умовах обласного міста, 14,35 %. У групі 41–50 років співвідношення максимального та мінімального показників становить 1,27, що вказує на низьку дисипацію розподілу.

У групі 51–60 років на першому ранговому місці перебувають постраждалі сільської місцевості — 12,02 %, на другому місці — мегаполіса, 11,11 %, а найменшу питому вагу мають постраждалі, які отримали пошкодження в умовах обласного міста, 11,01 %. Різниця між показниками питомої ваги становить тільки 1,01 %, тобто дані перебувають у межах статистичної похибки. У групі 51–60 років співвідношення максимального та мінімального показників становить 1,09, що вказує на досить низьку дисипацію розподілу.

На першому ранговому місці у віковій групі 61–70 років перебувають постраждалі, які отримали травму в умовах сільської місцевості — 10,58 %, а на останньому ранговому місці — в умовах обласного міста, 9,09 %. У групі 61–70 років співвідношення максимального та мінімального показників становить 1,07, що вказує на досить низьку дисипацію розподілу.

У віковій групі старше 71 року на першому ранговому місці перебувають постраждалі моделі 1 — 5,14 %, на другому місці — постраждалі сільської місцевості, 4,81 %, а на останньому ранговому місці — постраждалі, які отримали травму в обласному місті, 1,91 %. У групі старше 71 року співвідношення максимального та мінімального показників становить 2,69, що вказує на високу дисипацію розподілу.

Підбиваючи підсумок, необхідно зауважити, що характеристики моделі дослідження у масиві тих, хто вижив, мають суттєвий вплив на виникнення пошкоджень у постраждалих унаслідок ДТП, особливо такий вплив виражений у віковій групі до 20 років та старше 71 року, менш виражений вплив спостерігається у віковій групі 31–40 років. Вплив характеристик моделі дослідження в інших вікових групах майже відсутній.

З іншого боку, в масиві тих, хто вижив, моделі 1 за віковою ознакою показники питомої ваги є наближеними до показників загального масиву, що перебувають у межах статистичної похибки.

У моделі сільської місцевості розподіл травмованих, які вижили, частково відрізняється від такого у загальному масиві. У віковій групі до 20 років різниця становить 11,88 % від показника базового рівня на користь масиву тих, хто вижив. Подібна тенденція

простежується у віковій групі 21–30 років, де різниця становить 9,68 %. У віковій групі 31–40 років простежується протилежна тенденція, показник у загальному масиві перебільшує такий на 10,14 %. У віковій групі 41–50 років спостерігається подібна тенденція з перевищенням масиву тих, хто вижив, на 3,61 %. Така ж тенденція спостерігається у віковій групі 51–60 років, де показник на 11,94 % перебільшує показник базового рівня. Зворотна тенденція простежується у віковій групі 61–70 років, де показник питомої ваги постраждалих, які вижили, перевищує такий у загальному масиві на 14,88 %. У постраждалих віком старше 71 року показник питомої ваги у загальному масиві перебільшує такий у масиві тих, хто вижив, на 15,76 %. У групі тих, хто вижив у сільській місцевості, співвідношення максимального й мінімального становить 4,99, що в 1,3 раза перебільшує показник у змішаному масиві, що вказує на значну дисипацію розподілу, тобто у моделі «сільська місцевість» вікова ознака травмованих суттєво впливає на виживання постраждалих і на отримання травми.

У моделі 3 (обласне місто) показник питомої ваги постраждалих, які вижили, перебільшує показник змішаного масиву (тобто показник базового рівня) в групі до 20 років на 7,08 %, у віковій групі 21–30 років — на 7,64 %; у віковій групі 31–40 років — на 3,31 %. У віковій групі 41–50 років значення питомої ваги нижче такої у змішаному масиві на 8,60 %. У групі 51–60 років значення питомої ваги постраждалих, які вижили, на 2,18 % перебільшує показник змішаного масиву. У віковій групі старше 71 року значення питомої ваги тих, хто вижив, нижче такого у змішаному масиві на 53,68 %. Показник співвідношення максимального й мінімального у моделі 3 становить 13,78, що вказує на досить високий рівень дисипації розподілу.

Узагальнюючи дані, які наведені вище, слід зауважити, що ознака віку має вплив на виживання постраждалих насамперед в обласному місті (модель 3) та меншою мірою — у сільській місцевості (модель 2).

При аналізі даних табл. 4 необхідно звернути увагу, що серед постраждалих з негативним перебігом травматичного процесу в групі до 20 років на першому ранговому місці перебувають постраждалі моделі 3 — 12,12 %, на другому ранговому місці — моделі 1, 12,00 %, а на третьому місці — постраждалі моделі 2 з показником питомої ваги 10,28 %. Показник співвідношення максимального й мінімального у віковій групі до 20 років становить 1,18, що вказує на досить низький рівень дисипації розподілу. У віковій групі 21–30 років на першому ранговому місці перебувають постраждалі моделі 2 (17,76 %), а на останньому ранговому місці — постраждалі моделі 1 (12,00 %). Показник співвідношення максимального й мінімального у віковій групі 21–30 років становить 1,48, що вказує на низький рівень дисипації розподілу. У віковій групі 31–40 років на першому ранговому місці з показником питомої ваги 22,43 % перебувають померлі постраждалі в моделі дослідження «сільська місцевість», найменша питома вага померлих унаслідок ДТП відзначається у моделі 3 (обласне місто) — 9,09 %. Показник співвідношення максимального й мінімального у віковій групі 31–40 років становить

2,47, що вказує на високу дисипацію розподілу. Найбільша питома вага померлих у віковій групі 41–50 років зафіксована в моделі 3 — 24,24 %, а найнижча питома вага померлих зафіксована в моделі 1 — 16,00 %. Показник співвідношення максимального й мінімального у віковій групі 41–50 років становить 1,52, що вказує на помірний рівень дисипації розподілу. Найбільша питома вага померлих у віковій групі 51–60 років зафіксована у моделі 2 — 16,82 %, на другому місці — постраждалі моделі 1 — 10,00 %, а найнижча питома вага зафіксована у моделі 3 — 9,09 %. Показник співвідношення максимального й мінімального у віковій групі 51–60 років становить 1,85, що вказує на помірний рівень дисипації розподілу. У групі 61–70 років на першому ранговому місці перебувають померлі моделі 3 із показником питомої ваги 15,16 %, а найнижча питома вага зафіксована у моделі 2 — 6,54 %. Показник співвідношення максимального й мінімального у віковій групі 61–70 років становить 2,32, що вказує на високий рівень дисипації розподілу. У віковій групі старше 71 року найбільша питома вага померлих постраждалих зафіксована у моделі 1 — 22,00 %, а найнижча питома вага простежується у моделі дослідження 2 — 7,48 %. Показник співвідношення максимального й мінімального у віковій групі 21–30 років становить 2,94, що вказує на високий рівень дисипації розподілу.

Отже, ознака моделі дослідження має найбільший вплив у вікових групах: 31–40, 51–60, 61–70 років та старше 71 року, але такий вплив наявний і в інших групах, тільки менш виражено.

З іншого боку, у моделі 1 (мегаполіс) вікової групи до 20 років частка постраждалих становить 12,00 % загиблих цієї моделі, що на 45,83 % більше за показник змішаного масиву. У віковій групі 21–30 років частка постраждалих також становить 12,00 %, але такий показник на 50,68 % менше за показник базового рівня. У віковій групі 31–40 років питома вага постраждалих становить 18,00 %, що на 25,99 % нижче за показник змішаного масиву. У віковій групі 41–50 років питома вага постраждалих становить 16,00 %, що на 11,99 % менше за показник змішаного масиву. У групі 51–60 років питома вага становить 10,00 %, що на 9,58 % нижче за значення змішаного масиву. У віковій групі 61–70 років такий показник становить 10,00 %, що тільки на 2,67 % вище за показник змішаного масиву. У постраждалих старше 71 року питома вага становить 22,00 %, що у 3,74 раза вище за показник змішаного масиву дослідження. Співвідношення максимального й мінімального показника становить 2,2 — це свідчить про високий рівень дисипації розподілу.

У моделі 2 (сільська місцевість) серед померлих постраждалих у віковій групі до 20 років питома вага становить 10,28 %, що на 22,88 % нижче за показник змішаного масиву. У віковій групі 21–30 років даної моделі показник питомої ваги становить 17,76 %, що на 18,94 % нижче за показник у змішаному масиві дослідження. Померлі постраждалі віком 31–40 років становлять 22,43 %, що на 20,87 % вище за показник змішаного масиву. У віковій групі 41–50 років питома вага померлих становить 18,69 %, що на 7,04 % вище

Таблиця 5. Порівняльний аналіз показників летальності у вікових групах за моделями дослідження

Модель	Померлі у вікових групах, %						
	До 20 років	21–30 років	31–40 років	41–50 років	51–60 років	61–70 років	Старше 71 року
Модель 1	8,11	2,17	3,25	3,86	3,97	4,50	16,41
Модель 2	26,19	27,54	40,68	36,36	41,86	24,14	44,44
Модель 3	7,55	7,02	8,82	21,05	11,54	20,83	60,00

за показник у змішаному масиві. У віковій групі 51–60 років померлі постраждали становлять 16,82 %, що на 23,22 % більше за показник у змішаному масиві. Померлі віком 61–70 років внаслідок ДТП у масиві цієї моделі становлять 6,54 %, що на 32,85 % менше за показник змішаного масиву. Померлі постраждали віком старше 71 року становлять 7,48 %, що на 46,76 % вище за показник змішаного масиву. Коефіцієнт співвідношення максимального й мінімального показника становить 4,43, що вказує на досить високий рівень дисипації розподілу.

У моделі дослідження 3 (обласне місто) в постраждалих з негативним результатом перебігу травматичного процесу частка померлих у віці до 20 років становить 12,12 %, що на 44,66 % нижче за показник змішаного масиву. На вікову групу 21–30 років припадає 12,12 % померлих, що на 48,56 % нижче від показника загального масиву. У віковій групі 31–40 років частка постраждалих становить 9,09 %, що на 35,30 % нижче за значення у загальному масиві. У цій моделі дослідження на померлих віком 41–50 років припадає найбільша частка — 24,24 %, цей показник на 54,39 % вищий за показник загального масиву. У віковій групі 51–60 років частка становить 9,09 %, що на 9,08 % нижче за показник у змішаному масиві. У віковій групі 61–70 років питома вага становить 15,16 %, що на 52,82 % більше за показник у загальному масиві. Померлі постраждали віком старше 71 року становлять 18,18 % масиву померлих, що у 4,4 раза більше за показник загального масиву. Коефіцієнт співвідношення максимального й мінімального показників становить 2,67, що вказує на високу дисипацію розподілу.

Враховуючи дані, які наведені вище, слід зауважити, що вікові ознаки мають вагомий вплив на виникнення негативного результату перебігу травматичного процесу в травмованих у результаті ДТП у всіх трьох моделях вивчення, але найбільш виражений вплив спостерігається у моделі 2 (сільська місцевість).

У результаті проведеного поліхоричного аналізу даних табл. 3, 4 встановлено, що між ознакою віку, перебігом травматичного процесу та властивістю моделей дослідження в постраждалих внаслідок ДТП існує позитивний ( $\varphi^2 = 0,0752$ ), сильний ( $C = 0,2644$ ) та високівірогідний зв'язок ( $\chi^2 = 127,45$ ), а вищезазначені положення містяться в межах поля вірогідності.

Для верифікації впливу характеристик моделей дослідження на летальність у постраждалих унаслідок ДТП різних вікових груп нами зроблено порівняльний аналіз показників летальності, дані якого наведено в табл. 5.

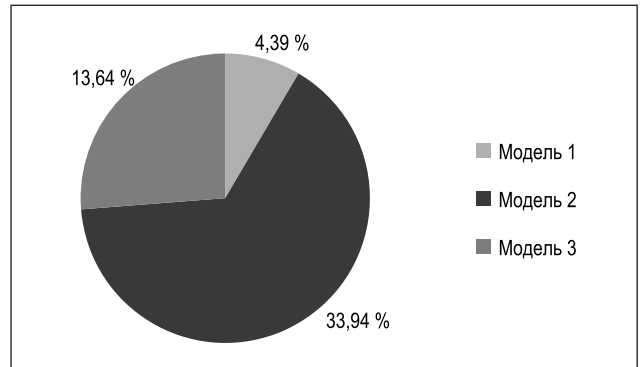


Рисунок 2. Порівняльний аналіз летальності за моделями дослідження

При аналізі даних табл. 5 встановлено, що майже в усіх вікових групах, крім вікової групи старше 71 року, найбільша летальність спостерігається у моделі 2 (сільська місцевість). У вікових групах коефіцієнт співвідношення максимального та мінімального значень за моделями дослідження є різним. У віковій групі до 20 років цей показник становить 3,47, у віковій групі 21–30 років — 12,69, у віковій групі 31–40 років — 12,52, у віковій групі 41–50 років — 9,42, у віковій групі 51–60 років — 10,84 %, у віковій групі 61–70 років — 5,36, у віковій групі старше 71 року — 3,66.

При аналізі даних коефіцієнтів співвідношення можна встановити, що найсильніший вплив властивостей моделі простежується у постраждалих працездатного віку (21–50 років), що свідчить про безпосередній вплив особливостей життєдіяльності населення різних моделей дослідження.

Також привертає увагу той факт, що показники летальності моделі 3 (обласний центр) перебувають на другому ранговому місці, а моделі 1 — на третьому ранговому місці. Такий розподіл рангових місць летальності прогностично може бути пов'язаний з рівнем, своєчасністю та повнотою надання медичної допомоги постраждалим у результаті ДТП.

У результаті проведеного поліхоричного аналізу даних табл. 5 встановлено, що між ознакою віку, летальністю та властивістю моделей дослідження в постраждалих унаслідок ДТП існує позитивний ( $\varphi^2 = 0,0759$ ), сильний ( $C = 0,2657$ ) та вірогідний зв'язок ( $\chi^2 = 14,42$ ), а вищезазначені положення містяться в межах поля вірогідності.

Для підтвердження та верифікації впливу характеристик моделей на виникнення летальності було проведено порівняльний аналіз, результати якого наведено на рис. 2.



Дані рис. 2 дозволяють встановити, що найбільший ризик летальності мають постраждали сільської місцевості (модель 2), на другому місці — жителі обласних міст, а найменший ризик мають постраждали в мегаполісі (модель 1). Коефіцієнт співвідношення максимального та мінімального показників летальності становить 7,74, тому можна говорити про значний вплив моделі дослідження на виникнення летального результату внаслідок ДТП. Більш детально це питання буде висвітлено у подальших дослідженнях.

## Обговорення

Аналіз результатів дослідження дозволяє зауважити, що в цілому існують суттєві відмінності у статеві-вікових характеристиках постраждалих, які отримали травму внаслідок ДТП, за моделями дослідження, і це є відображенням життєдіяльності населення та соціально-економічних умов моделей дослідження, зокрема про це свідчать гендерні відмінності. У сільській місцевості (модель 2) значно більша питома вага чоловіків у масиві постраждалих, у цілому це відповідає даним джерел наукової інформації стосовно країн, що розвиваються [19–21], та пов'язане з недосконалою інфраструктурою сільської місцевості. На особливу увагу заслуговує різниця у летальності залежно від статевої ознаки у моделях дослідження. Наприклад, найбільша летальність у чоловіків та жінок спостерігається у моделі 2 (сільська місцевість), на другому місці у чоловіків — модель 1 (мегаполіс), а у жінок — модель 3 (обласне місто). Варто зауважити, що такий розподіл також характерний для країн, що розвиваються. Значною мірою така різниця у розподілі обумовлена рівнем та якістю надання допомоги. Водночас варто зауважити, що існує суттєвий вплив статевої ознаки на результат перебігу травматичного процесу в постраждалих унаслідок ДТП у всіх моделях дослідження, але найбільш виражений вплив спостерігається в умовах обласного міста.

Встановлено, що ознака віку має суттєвий вплив на формування масиву постраждалих у кожній моделі дослідження. Хоча в усіх моделях дослідження превалюють постраждалі працездатного віку, найбільша питома вага таких постраждалих має місце в моделі мегаполісу, найменша — в моделі обласного міста. Також у моделі 1 є найменший показник постраждалих до 20 років, а у моделі 3 — старше 71 року. Такий характер розподілу більш притаманний країнам, що розвиваються [5, 21, 24]. Крім того, у результаті дослідження встановлено вплив вікової ознаки на перебіг травматичного процесу в усіх моделях дослідження. Найбільша летальність спостерігається у постраждалих старших вікових груп та у постраждалих працездатного віку, причому найбільший масив загиблих — віком до 20 років та 41–50 років у моделі 3 (обласне місто), у 21–40 років найбільша питома вага у моделі 2 (сільська місцевість), у мегаполісі перше рангове місце відсутнє в усіх вікових групах. Таким чином, найбільший вплив вікової ознаки на виникнення негативного результату перебігу травматичного процесу в постраждалих має місце у моделі 2 (сільська місцевість).

Аналіз випадків довів, що такі особливості обумовлені трьома причинними факторами: рівнем та якістю медичної допомоги, що найбільш розвинута в моделі 1 (мегаполіс); якістю та розвиненістю транспортної інфраструктури; застосуванням транспортних засобів у повсякденному житті.

Узагальнюючи вищевикладене, можна зауважити, що статево-вікова характеристика масиву постраждалих з ДТП у моделях дослідження більш характерна для країн, що розвиваються. В умовах України таке дослідження проведено вперше.

**Обмеження дослідження.** Певні обмеження дослідження пов'язані з великою кількістю осіб, які травмуються внаслідок ДТП, — щороку до 45 000. Тому провести дослідження в обсязі генеральної сукупності явища практично неможливо. Крім того, критерієм виключення була двоколісна та рейкова травма.

## Висновки

1. Клініко-епідеміологічна характеристика дорожньо-транспортної травми має специфічні особливості для мегаполіса, сільської місцевості та обласного міста, що є ознакою певних відмінностей інфраструктури моделей та життєдіяльності населення.
2. Для всіх моделей дослідження характерно перевагування осіб чоловічої статі, але особливо це виражено у моделі 2 (сільська місцевість) — 79,05 %.
3. Вікова ознака має суттєвий вплив на формування масиву постраждалих у моделях дослідження, найбільшу питому вагу в усіх моделях мають особи працездатного віку, що найбільш виражено у мегаполісі — 77,87 %.
4. Вікова ознака має суттєвий вплив на результат перебігу травматичного процесу в усіх моделях дослідження і найбільш виражена у старших вікових групах.
5. Найбільший масив постраждалих працездатного віку з негативним перебігом травматичного процесу відзначений у сільській місцевості — 75,70 %.
6. Порівняльна клініко-епідеміологічна характеристика дорожньо-транспортної травми в моделях дослідження вказує на подібність такої характеристики до країн, що розвиваються.

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

**Внесок авторів.** Гур'єв С.О. — концепція та дизайн дослідження; Кушнір В.А. — збір і обробка матеріалів, написання тексту; Соловійов О.С. — обробка матеріалів; Кушнір Г.П. — збір даних, аналіз інформації.

## Список літератури

1. *DTP v Ukraini: skilky lyudey travmuyetsya i hyne na dorozhakh.* URL: <https://ru.slovoidilo.ua/2021/07/21/infografika/obshhestvo/dtp-ukraine-skolko-chelovek-travmiruetsya-i-gibnet-dorogax>. (in Ukrainian).
2. *V Ukraini zrostaye kilkist DTP z travmovanymy y zabyblimy: v antyretynhu try oblasti. Ekonomichna pravda.* URL: <https://www.epravda.com.ua/news/2023/09/13/704253/>. (in Ukrainian).
3. Melnychenko O.I., Hrysyuk YU.S., Haranskyi O.V., Chechet A.M. *Traffic accidents in Kyiv and their consequences.*

Project management, system analysis and logistics. Technical series. 2011. Bun. 8. C. 234–238. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Up-sal\\_2011\\_8\\_63](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Up-sal_2011_8_63) (in Ukrainian).

4. Nilsbakken I.W., Cuevas-Østrem M., Wisborg T. et al. Effect of urban vs. remote settings on prehospital time and mortality in trauma patients in Norway: a national population-based study. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2023. 31. 53. <https://doi.org/10.1186/s13049-023-01121-w>.

5. Shahsavari S., Mohammadi A., Mostafaei S., Zereshki E., Mohammad Tabatabaei S.M. Analysis of injuries and deaths from road traffic accidents in Iran: bivariate regression approach. *MC Emergency Medicine.* 2022. 22. 130. <https://doi.org/10.1186/s12873-022-00686-6>.

6. Kodeks tsyvil'noho zakhystu Ukrayiny. Kodeks Ukrayiny № 5403-VI, 2.10.2012 [quoted 4.10.2023]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/5403-17#Text> (in Ukrainian).

7. El Mestoui Z., Jalalzadeh H., Giannakopoulos G.F., Zuiderma W.P. Incidence and etiology of mortality in polytrauma patients in a Dutch level I trauma center. *European Journal of Emergency Medicine.* 2017. 24(1). 49–54.

8. Road Traffic Injuries and Deaths — A Global Problem. <https://www.cdc.gov/injury/features/global-road-safety/index.html>.

9. Guriev S., Yaroviy D., Kushnir V. The structure of disability among the victims of road accidents in Ukraine. *Trauma [Internet]*. 2021 Nov. 5 [cited 2023 Oct. 30]. 19(4). 47–50. Available from: <https://trauma.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/641> (in Ukrainian).

10. Naqvi G., Johansson G., Yip G., Rehm A., Carrothers A., Stöhr K. Mechanisms, patterns and outcomes of pediatric polytrauma in a UK major trauma centre. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2017. 99. 39–45. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2016.0222>.

11. Nunez-Samudio V., Mayorga-Marín F., LopezCastillo H., Landires I. Epidemiological Characteristics of Road Traffic Injuries Involving Children in Three Central American Countries, 2012–2015. *Int. J. Environ Res Public Health.* 2020. 18(1). 37. Published 2020 Dec 23. doi: 10.3390/ijerph18010037.

12. Lee D., Guldmann J.M., von Rabenau B. Impact of Driver's Age and Gender, Built Environment, and Road Conditions on Crash Severity: A Logit Modeling Approach. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2023 Jan 28. 20(3). 2338. doi: 10.3390/ijerph20032338.

13. Guryev S., Kushnir V., Soloviov O. Clinical and epidemiological characteristics of road traffic injuries in the conditions of a metropolis. *Trauma [Internet]*. 2023 May 8 [cited 2023 Oct. 30]. 24(1). 14–9. Available from: <https://trauma.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/926> (in Ukrainian).

14. Onieva-García M.Á., Martínez-Ruiz V., Lardelli-Claret P. et al. Gender and age differences in components of traffic-related pedestrian death rates: exposure, risk of crash and fatality rate. *Inj. Epidemiol.* 2016. 3. 14. <https://doi.org/10.1186/s40621-016-0079-2>.

15. Whitaker J., O'Donohoe N., Denning M., Poenaru D., Guadagno E., Leather A.J.M., Davies J.I. Assessing trauma care systems in low-income and middle-income countries: a systematic review and evidence synthesis mapping the Three Delays framework to injury health system assessments. *BMJ Glob. Health.* 2021 May. 6(5). e004324. doi: 10.1136/bmjgh-2020-004324.

16. Guryev S., Kushnir V., Kushnir H. Traffic injury as a medical and sanitary consequence of a man-made emergency in Ukraine. Report one: clinical and epidemiological characteristics. *Emergency Medicine.* 2023. 19(5). 370–377. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1613>.

17. Hyder A.A., Hoe C., Hajar M., Peden M. The political and social contexts of global road safety: challenges for the next decade. *Lancet.* 2022 Jul 9. 400(10346). 127–136. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00917-5. Epub 2022 Jun 30.

18. Razzak J.A., Bhatti J., Wright K., Nyirenda M., Tahir M.R., Hyder A.A. Improvement in trauma care for road traffic injuries: an assessment of the effect on mortality in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 2022 Jul 23. 400(10348). 329–336. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00887-X.

19. Zhang S., Xiao X., Wang J., et al. Epidemiological and clinical characteristics of road traffic crashes related thoracic traumas: analysis of 5095 hospitalized chest injury patients. *J. Cardiothorac. Surg.* 2021. 16(1). 220. Published 2021 Aug 4. doi: 10.1186/s13019-021-01599-4.

20. Degais W., Awooda H., Elnimeiri M., Kaddam L. Epidemiological Pattern of Injuries Resulting from Road Traffic Accidents in Khartoum, Sudan. *Health.* 2018. 10. 816–822. doi: 10.4236/health.2018.106061.

21. Prommoon P., Phibalsak T., Netwachirakul J., Mekthath M., Jitpiboon W., Sangthong R. Epidemiological Characteristics of Traffic and Non-traffic Injuries and Quality of Emergency Medical Services in Southern Thailand. *Journal of Health Science and Medical Research.* 2021. 39(4). 273–282. <https://doi.org/10.31584/jhsmr.2021783>.

22. Sicheembe W., Manyozo S.D., Moodi R. The epidemiology of Road Traffic Crashes in Rural Zambia: A Retrospective Hospital-Based Study at Monze Mission Hospital. *Medical Journal of Zambia.* 2019. Vol. 46 (4). 264–276.

23. Khorshah H., Eri M., Honarvar M.R., Mirkarimi S.K., Abbasi M., Badiei F., et al. Epidemiological Study of Road Traffic Accidents and Detection of Accident Hot Spot in Golestan Province, Northern Iran. *JCBR.* 2018. 2(4). 15–22. URL: <http://jcbrgoums.ac.ir/article-1-172-en.html>.

24. Road safety in the EU: fatalities below pre-pandemic levels but progress remains too slow. [https://transport.ec.europa.eu/news-events/news/road-safety-eu-fatalities-below-pre-pandemic-levels-progress-remains-too-slow-2023-02-21\\_en](https://transport.ec.europa.eu/news-events/news/road-safety-eu-fatalities-below-pre-pandemic-levels-progress-remains-too-slow-2023-02-21_en).

Отримано/Received 09.08.2023

Рецензовано/Revised 25.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 30.10.2023 ■

#### Information about authors

Sergiy Guryev, MD, PhD, Professor, Deputy Director for Research, State Institution "Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency Medical Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: [gurevsergej1959@gmail.com](mailto:gurevsergej1959@gmail.com); fax: +380(44)5185708; <https://orcid.org/0000-0003-0191-945X>

Vitalii Kushnir, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of Pre-medical Training, Institute of Public Administration and Research on Civil Defense, Kyiv, Ukraine; e-mail: [kv78@i.ua](mailto:kv78@i.ua); phone: +380(97)5485138; <https://orcid.org/0000-0003-4569-7246>

O.S. Soloviov, Doctor of Sci (Med), Professor, senior fellow, State Institution "Ukrainian Scientific and Practical Center for Emergency Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: [a.soloviov71@gmail.com](mailto:a.soloviov71@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-6615-4868>

Hanna Kushnir, Neurologist, State Institution "Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency Medical Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: [ka85@i.ua](mailto:ka85@i.ua); <https://orcid.org/0009-0008-1842-9354>

**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.** S.O. Guryev — study concept and design; V.A. Kushnir — collection and processing of materials, text writing; O.S. Soloviov — data collection; H.P. Kushnir — data collection, information analysis.

S.O. Guryev<sup>1</sup>, V.A. Kushnir<sup>1,2</sup>, O.S. Soloviov<sup>1</sup>, G.P. Kushnir<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Institution "Ukrainian Scientific and Practical Center for Emergency Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Institute of Public Administration and Research in Civil Protection, Kyiv, Ukraine

### Traffic injury as a medical and sanitary consequence of a man-made emergency in Ukraine. Report two: comparative characteristics of clinical and epidemiological signs (gender and age)

**Abstract. Background.** One of the main causes of death and disability of the population in Ukraine is traffic accidents. In addition, in 2022–2023, the number of fatal traffic accidents increased. The purpose was to determine the peculiarities of the clinical and epidemiological characteristics of traffic injuries as medical and sanitary consequences of emergencies in the components of the totality of the phenomenon (traffic accident). **Materials and methods.** The actual material of the study was 1,696 cases of traffic injuries, which were selected by the method of irreversible randomization. The study was conducted in 2019–2020. This array was distributed according to the conditions of an epidemiological experiment on natural models, which was formed in accordance with the requirements and criteria of the law of large numbers. Model 1 is a metropolis. This model includes victims who were injured and were treated in a metropolis (population of more than 1,000,000). Model 2 — rural area. This model includes victims who were injured in rural areas and were treated at a central district hospital. Model 3 is a regional city. This model includes victims who were injured in the city (population of 300,000–500,000). **Results.** As a result of the study, it was found that in all research models there was a significant advantage of injured men over women, but this indicator was the highest in model 2 (rural area) — 79.05 %. Indicators in model 1 (metropolis) and in model 3 (regional city) were practically equivalent to the indicator of the mixed regime (63.65, 66.12 and 66.86 %, respectively). The fact that the specific weight of those who survived prevails over that of the deceased in both gender groups in all research models is also noteworthy. The mortality was highest in men and women who were injured as a result of road accidents in rural areas (34.54 and 31.82 %, respectively), the lowest in men of model 2 (regional city; 3.75 %) and in women

of model 1 (metropolis; 3.38 %). Also, the comparative analysis showed that the victims in the age group of 21–30 years rank first in all research models. People of working age (21–50 years old) among the victims of road accidents make up 66.81 % in model 1, 58.10 % in model 2, and 53.69 % in model 3. It was found that in almost all age groups, except for those older than 71 years, the highest mortality was observed in model 2 (rural area). The mortality in all study models was highest in the age group over 71 years: model 1 — 16.41 %, model 2 — 44.44 %, model 3 — 60.00 %. The lowest mortality was in model 1 in the age group of 21–30 years (2.17 %), in model 2 in the age group of 61–70 years (24.14 %), in model 3 in the age group of 21–30 years (7.02 %). **Conclusions.** The clinical and epidemiological characteristics of traffic injuries have specific features for metropolis, rural area, and regional city, which is a sign of certain differences in the infrastructure of models and the lifestyle of the population. All research models are characterized by the predominance of men, but this is especially pronounced in model 2 (rural area) — 79.05 %. The age factor has a significant influence on the formation of the array of victims in the research models, the largest specific weight in all models belongs to people of working age, which is most pronounced in the metropolis — 77.87 %. Age has a significant impact on the outcome of the traumatic process in all research models and is most pronounced in older age groups. The largest array of victims of working age with a negative course of the traumatic process was in rural areas — 75.70 %. Comparative clinical and epidemiological analysis of road traffic injuries in research models indicate the similarity of characteristics to developing countries.

**Keywords:** traffic accident; traffic injury; clinical and epidemiological characteristics; victims; age; gender; comparative analysis

UDC 616.831-005.1-089

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.7.2023.1630>

A. Kaminskyi

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

## Hypertensive supratentorial intracerebral hemorrhage: clinical picture, diagnosis, treatment

**Abstract. Background.** The paper analyzed the severity and prevalence of hypertensive supratentorial intracerebral hemorrhages (ICH). This pathology is an urgent problem in the global health context, as it leads to severe consequences, including disability and death of patients. Recent discoveries and clinical guidelines provide physicians and researchers with new opportunities to improve clinical practice and improve the effectiveness of treatment for these complications. An increase in the number of cases of hypertensive supratentorial intracerebral hemorrhages and their impact on public health makes this problem extremely relevant in the field of medicine. **Materials and methods.** Two hundred and thirty-two patients with supratentorial intracerebral hemorrhages caused by hypertension were examined and treated in 2019–2020 at the Kyiv City Clinical Emergency Hospital. The average age of patients was 60 years: for men, it was 56 years, for women 69 years. They were observed during treatment in the hospital for up to 21 days. On the 21<sup>st</sup> day, the degree of disability was assessed. All patients underwent a neurological examination with an assessment of consciousness according to the Glasgow Coma Scale, Intracerebral Hemorrhage Score, Barthel index, modified Rankin scale, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). We have used neuroimaging methods (computed tomography, magnetic resonance angiography, if necessary). Clinical and laboratory studies were conducted. **Results.** It was found that 127 (57 %) patients had putaminal supratentorial hemorrhage, 24 (10 %) — thalamic, 34 (15 %) — subcortical (in the white matter of the cerebral hemispheres), 47 (20 %) — mixed. Seventy-seven (33 %) patients were hospitalized in a coma (Glasgow Coma Scale  $\leq$  8 points), 36 (16 %) in a sopor, 81 (35 %) in a stunned state, and 31 (13 %) patients were conscious. Patients over 60 years of age had ICH of deep localization, while young patients had cortical ones. Ninety-four surgical interventions were performed in 84 patients with lobar and lateral hematomas, as well as with breakthrough into the ventricular system (liquid drainage surgery). General mortality was 39.5 %, surgical — 46.4 %. Contraindications for surgical interventions were as follows: an existing severe coma, unstable hemodynamics, the need for constant administration of vasopressors, as well as severe comorbid conditions. **Conclusions.** It was found that the clinical picture of acute supratentorial intracerebral hemorrhages against the background of hypertension is characterized by polymorphic neurological symptoms according to the localization of the hematoma, its volume, cerebral edema, and intracranial hypertension. The results of the treatment of patients with hypertensive ICH indicate the need for early hospitalization, early computed tomography scan, and a differentiated approach to surgical removal of the hematoma. The favorable outcome of supratentorial ICH is more typical for patients with initial mild and moderate neurological symptoms in case of a hemorrhage volume of less than 30 cm<sup>3</sup>. The presence of blood breakthrough into the ventricular system increases the risk of death by 35 times.

**Keywords:** acute violation of cerebral circulation; hypertensive intracerebral hematoma; hypertension

### Introduction

The problem of cerebrovascular diseases (CVD) is one of the most urgent in modern medicine, including in the health care system of Ukraine. Indicators of the incidence and prevalence of CVD among the population of Ukraine in recent decades are characterized by constant growth [1, 8, 9].

CVD, especially hemorrhagic stroke [2], is one of the causes of mortality and disability of the population of Ukraine [1]. Ukraine belongs to those countries where the number of strokes is higher than the average in Europe. Every year, from 100 to 120 thousand residents of the country suffer from a stroke for the first time, 35.5 % of all strokes occur in people of working age. However, only

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

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

Для кореспонденції: Андрій Камінський, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: andriykaminskyi@gmail.com  
For correspondence: Andrii Kaminskyi, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: andriykaminskyi@gmail.com

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



10 % of patients return to work, 20 % need outside help. This is a problem of great socio-economic importance [2, 6, 10]. Hemorrhagic stroke is the most devastating type of stroke, which probably leads to death and severe disability more often.

The ratio of ischemic to hemorrhagic strokes in Ukraine ranges from 4 : 1 to 3 : 1, while in the developed countries of the world from 7 : 1 to 4 : 1. Mortality within 30 days after a hemorrhagic stroke ranges from 30 to 55 % [7, 11], up to half of patients die in the acute period, especially during the first 48 hours.

Pre-hospital mortality in primary hemorrhage is 10–15 % without surgical treatment, up to 50 % of victims die within three months after the first hemorrhage. The main causes of complications are the rupture of blood vessels (aneurysm), with a mortality rate of up to 70 %. Another dangerous complication is terminal spasm, which is observed in almost half of patients after cerebral hemorrhage.

The main risk factor for the development of a hemorrhagic stroke is hypertension, an increase in blood pressure by 20/10 mmHg doubles the risk of developing cardiovascular diseases. Early identification and treatment of hypertension, other risk factors for intracranial hemorrhages, measures for the primary prevention of cardiovascular events, bleeding diatheses are carried out at the primary care center [2, 6]. Intracerebral hemorrhage (ICH) belongs to urgent conditions and requires emergency medical care and urgent hospitalization to the health care institutions that provide secondary medical care in which neurosurgical treatment can be performed in the shortest possible time from the onset of the disease.

Prognosis of intracerebral hemorrhage is important for planning a set of diagnostic and treatment measures.

Today, ICH remains one of the topical problems of clinical neurology and neurosurgery, with both scientific and medical and social significance. This determines the relevance of further comprehensive study of ICH against the background of hypertension, in particular of supratentorial localization, features of its clinical manifestations depending on the initial volume of ICH, factors affecting the course of the disease and the development of complications, prediction of recovery after the acute period of ICH, improvement of surgical treatment [1, 3].

**The purpose of the study:** to improve the diagnosis and treatment of supratentorial ICH in patients with hypertension based on comprehensive clinical-neurological and instrumental research methods.

Objectives of the study:

1. To evaluate the features of clinical manifestations of acute supratentorial ICH.
2. To determine the relationship between clinical and neuroimaging parameters of acute supratentorial ICH in hypertensive patients.
3. To conduct an analysis of the course and functional outcome of the acute period of supratentorial ICH against the background of hypertension.
4. To determine prognostic criteria of clinical and para-clinical features of the acute period of supratentorial ICH in hypertensive patients.

5. To improve the schemes of drug and neurosurgical treatment for supratentorial ICH against the background of hypertension.

Object of study: supratentorial ICH in the acute period.

## Materials and methods

All patients underwent a neurological examination with an assessment of consciousness according to the Glasgow coma scale (GCS), Intracerebral Hemorrhage Score, Barthel index, the modified Rankin scale, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Patients are consulted by a neurologist, cardiologist, ophthalmologist, anesthesiologist, and, if necessary, an endocrinologist.

Neuroimaging methods, computed tomography (CT) of the brain were used, except for persons in extremely serious condition, with unstable hemodynamics, who required the urgent intensive care. In case of suspicion of a cerebral aneurysms or arteriovenous malformations, patients underwent CT and magnetic resonance angiography of cerebral vessels.

A clinical and laboratory study of peripheral blood, cerebrospinal fluid, biochemical indicators, blood glucose level was conducted. Doppler ultrasound of the vessels of the head and neck, transcranial Doppler ultrasound were performed.

In 2019–2020, we examined and treated 232 patients with supratentorial intracerebral hemorrhages caused by hypertension.

Patients with organic lesions of the brain (neoplasms), aneurysms, arteriovenous malformations, cavernous angiomas and severe comorbid conditions were excluded. At the time of hospitalization, most patients were males (64 %). The average age was 60 years: for men, it was 56 years, for women 69 years.

A stroke was diagnosed according to the WHO criteria on the basis of a detailed clinical and instrumental examination.

ICH with a volume of less than 30 cm<sup>3</sup> were considered small-sized, 30–60 cm<sup>3</sup> — medium-sized, above 60 cm<sup>3</sup> — large-sized.

All the examined patients suffered from hypertension, its duration was less than 5 years in 5 % of cases, from 5 to 10 years — in 37.7 %, more than 10 years — in 25.6 %. Of these, less than 30 % of patients took antihypertensive drugs. In 25.5 % of cases, hypertension was diagnosed for the first time during current hospitalization.

Patients were observed during treatment in the hospital for up to 21 days after the onset of ICH. On the 21<sup>st</sup> day, the degree of disability was assessed according to the NIHSS and independence in everyday life according to the Barthel index.

Conservative therapy was carried out in accordance with modern, domestic and international guidelines for the management of patients with spontaneous ICH (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 275 dated April 17, 2014).

Statistical data analysis was performed using SPSS 21.0 and Stata programs.

## Results and discussion

According to the clinical picture and neuroimaging data, we registered the following types of supratentorial ICH against the background of hypertension: putaminal in the

area of the subcortical nuclei lateral to the internal capsule in 127 (57 %) patients; thalamic (in the area of the thalamus, sometimes with spread to the midbrain with breakthrough into the ventricular system) in 24 (10 %); subcortical (in the white matter of the cerebral hemispheres) in 34 (15 %); mixed ICH in 47 (20 %) of cases. It should be noted that in case of large hemorrhages, it is sometimes impossible to determine the extent of the hematoma.

Seventy-seven (33 %) patients were hospitalized in a coma (GCS  $\leq$  8 points): 3–4 points in 29 people, 5–6 in 32, 7–8 in 18. Thirty-six (16 %) patients were admitted with sopor, 81 (35 %) were stunned (13–14 points), and 31 (13 %) were conscious. In 7 cases (3 %), it was impossible to determine the level of consciousness due to convulsions. Mortality in the coma group was about 85 % (65 people), regardless of the choice of treatment method.

We analyzed the features of the clinical picture in patients with supratentorial ICH on the first day of the disease.

Cerebral and meningeal symptoms were observed in case of cerebral edema with dislocation syndrome. Analysis of focal neurological symptoms showed that central paralysis and paresis, hemianesthesia, aphasia in damage to the left hemisphere, and dysarthria were most often observed in patients with deep-seated ICH. We detected movement disorders such as central paralysis and paresis in patients with isolated thalamic ICH. Sensitive disorders (hemianesthesia of all types of sensitivity according to the conductive type) were observed in all people under our supervision.

Hyperkinesia and other specific symptoms were registered in some patients with lateral localization of the ICH, which indicated damage to the basal nuclei.

For ICH in the carotid basin, an acute onset was characteristic, the occurrence of general brain and meningeal symptoms.

As we have already said, the ICH in our patients had different volumes (sizes). We found that among the small-sized ICH, there were those of deep localization (in the thalamus), and the large-sized ones could spread to 2 or more parts of the brain.

It should be noted that large-sized hematomas were observed in men, medium and small — in women. They also had an age difference. Patients over 60 years of age had ICH of deep localization, and young patients had cortical ones. According to indications, we operated 84 patients, who underwent 94 surgical interventions. Among them, there were individuals with lobar and lateral hematomas, as well as with significant hemorrhages with blood breakthrough into the ventricular system (liquid drainage surgery). Total mortality was 39.5 %, surgical mortality was 46.4 %.

Surgeries were performed to eliminate compression-dislocation syndrome and hydrocephalus, reduce intracranial pressure and neurological deficits. In the presence of occlusive hydrocephalus, a patient underwent ventricular drainage or CSF bypass.

Contraindications for surgical interventions were as follows: the presence of a severe coma (< 7 points on the GCS), unstable hemodynamics, the need for artificial administration of vasopressors, as well as severe comorbid conditions.

In accordance with the task, we analyzed the dynamics of the recovery of neurological functions.

The average indicators of neurological deficit according to the NIHSS on the 21<sup>st</sup> day of the disease in men were  $9.89 \pm 3.90$  points, in women  $9.71 \pm 3.88$  points. Thus, we did not find a statistically significant difference between neurological deficit recovery in women and men. Although, according to the Barthel index, only 4 % of men and 5 % of women achieved complete independence in everyday life. Among the patients examined by us, 97 (42 %) died on the 21<sup>st</sup> day of illness, 63 (65 %) men and 34 (35 %) women.

Functional independence according to the Barthel index do not differ in patients of the same age groups ( $p < 0.05$ ).

We analyzed the dynamics of blood pressure in patients with favorable and unfavorable functional outcome of the ICH.

On the 21<sup>st</sup> day of the disease, the systolic, diastolic, and average blood pressure fluctuated against the background of antihypertensive therapy, but at the end of the observation, a trend toward higher blood pressure was revealed.

Also, on the 21<sup>st</sup> day of the disease among patients with different localization of hematomas, 123 (53 %) had ICH of deep localization and 43 (19 %) patients had cortical one. A favorable functional outcome according to the Rankin scale was found almost equally often in cases of deep and cortical localization.

In patients with a small ICH, the indicators of neurological deficit according to the NIHSS differed significantly already on the 7<sup>th</sup> day of the disease. No significant differences on the NIHSS were registered in patients with medium-sized ICH.

To predict recovery from the disease, we evaluated clinical and paraclinical indicators, which may have prognostic value for determining the risk of a fatal outcome in the acute period of supratentorial ICH.

For this, we used the receiver operator characteristic analysis with the calculation of sensitivity and specificity for certain indicators (GCS score, NIHSS score, leukocytes, blood glucose, ICH volume). Prognostic value of age for the survival of patients in the acute period of ICH turned out to be insignificant. Likewise, no significant effect of gender on patient survival was found.

The highest mortality was registered in young and older patients (48.6 and 46.9 %, respectively). A total of 92 people died.

To date, there is no strategy for the treatment of patients with hypertensive hemorrhages. The choice of treatment method mostly depends on the experience of a neurologist and the skills of a neurosurgeon and is not based on standardized medical protocols. We operated 84 patients. Surgical activity was 37 %, 94 interventions were performed. Overall mortality was 42 %, postoperative mortality was 43 %. Patients with compression-dislocation syndrome and hydrocephalus were operated on.

We attributed to the factors that cause unfavorable results: coma, the volume of intracerebral hemorrhage  $> 50 \text{ cm}^3$ , massive ICH, dislocation of midline structures ( $> 10 \text{ mm}$ ), postoperative recurrence of hemorrhage.

## Conclusions

1. It was found that the clinical picture of acute supratentorial intracerebral hemorrhages against the background of hypertension is characterized by polymorphic neurological symptoms, and hematomas (deep, cortical), their volume, cerebral edema and intracranial hypertension. Also, among the clinical manifestations of intracerebral hemorrhages of medial localization (including in the thalamus), in most cases there are movement disorders in the form of paresis and paralysis, and hyperkinesia is not characteristic of lateral localization.

2. Treatment outcomes in hypertensive patients with intracerebral hemorrhages indicate the need for early hospitalization and early CT scan, a differentiated approach to surgical removal of hematomas (lobar, lateral with dislocation syndrome), intensive care for patients in a coma even with massive hemorrhages.

3. In patients with supratentorial hemorrhages against the background of hypertension, treatment outcomes depend on the localization of the hemorrhage and the severity of the patient's condition, the term of hospitalization in specialized stroke departments, the terms of neuroimaging, the dynamics of cerebral hemorrhage disorders.

4. It was found that a favorable functional outcome according to the modified Rankin scale and the Barthel index in the acute period of supratentorial intracerebral hemorrhage on the background of hypertension is more characteristic for patients with initial mild and medium neurological symptoms in the case of ICH volume < 30 cm<sup>3</sup>.

5. The presence of blood breakthrough into the ventricular system increases the risk of death in patients with supratentorial ICH by 35 times. In addition, the lethal consequences occur more often in patients with depression of consciousness (less than 8 points on the GCS), severe neurological deficit; with a displacement of the middle structures by more than 6 mm, an ICH volume of more than 50 cm<sup>3</sup>.

## References

- Hobzej M.K., Zinchenko O.M., Golubchikov M.V., Mishhenko T.S. State of the neurological service of Ukraine in 2011. Kharkiv; 2012. 25 p. (in Ukrainian).
- Vinychuk O.M., Rogoza E.V. Mechanisms of tissue damage after intracerebral hemorrhage and approaches for treatment of patients with hypertensive supratentorial hematoma. *Ukrainian Neurological Journal*. 2010. 4. 5-10 (in Russian).
- Zozulya I.S., Golovchenko Yu.I., Zozulya A.I., Onoprienko O.P., Volosovets A.O. General principles of diagnosis, formation of diagnosis, treatment and prevention of stroke. *UMJ*. 2015. 5. 34-38 (in Ukrainian).
- Krylov V.V., Prirodov A.V. Aneurysms of cerebral vessels. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2009. 6. 8 (in Russian).
- Kreindler A. Cerebral heart attack and cerebral hemorrhages. Bucharest; 1975. 236 p.
- Myalovitska E.A., Rogoza S.V. Clinical and neuroimaging characteristics of lobar hypertensive intracerebral hemorrhage. *Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe*. 2014. 4. 72-80 (in Russian).
- Zozulya I.S., Volosovets A.O., Shekera O.G. et al., authors; Zozulya I.S., Volosovets A.O., eds. *Emergency medicine. Emergency medical care: textbook*. 5<sup>th</sup> ed. Kyiv: Medycyna; 2023. 560 p. (in Ukrainian).
- Sidelkovskiy A.L. Hemorrhagic stroke. In: *Sidelkovskiy A.L. Neurology: Atlas-reference book*. Kyiv: Aksimed; 2020. 92-98 (in Russian).
- Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics — 2010 update. A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010. 121. 948-954. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192666.
- Van Asch C.J.J., Luitse M.J.A., Rinkel G.J.E., van der Tweel I., Algra A., Klijn C.J.M. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to that age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet. Neurology*. 2010. 9(2). 167-76. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70340-0.
- Katan M., Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin. Neurol*. 2018. 38(2). 208-211. doi: 10.1055/s-0038-1649503.

Received 09.08.2023

Revised 20.08.2023

Accepted 28.08.2023 ■

### Information about author

Andrii Kaminskyi, Neurosurgeon, Postgraduate Student of the Department of Neurosurgery, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: andriykaminskyi@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9626-178X>

**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.

**Funding.** Research work was completed at the Department of Neurosurgery of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine) within the framework of the scientific research "Prediction of the results of treatment of patients with hypertensive intracerebral hemorrhages of supratentorial localization", the implementation of which is not financed.

Камінський А.

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

## Гіпертензивний супратенторіальний внутрішньомозковий крововилив: клініка, діагностика, лікування

**Резюме. Актуальність.** Визначається тяжкість і поширеність гіпертензивних супратенторіальних внутрішньомозкових крововиливів (ВМК). Ця патологія є актуальною проблемою в контексті світової охорони здоров'я, оскільки призводить до тяжких наслідків, у тому числі інвалідності та смерті пацієнтів. Останні відкриття та клінічні рекомендації надають лікарям і дослідникам нові можливості для вдосконалення клінічної практики та підвищення ефективності лікування цих ускладнень. Збільшення кількості випадків гіпертен-

зивних супратенторіальних внутрішньомозкових крововиливів та їх вплив на здоров'я населення робить цю проблему надзвичайно актуальною в галузі медицини. **Матеріалу та методи.** У 2019–2020 роках у Київській міській клінічній лікарні швидкої медичної допомоги обстежено та проліковано 232 хворі із супратенторіальними внутрішньомозковими крововиливами, спричиненими артеріальною гіпертензією. Середній вік пацієнтів становив 60 років: 56 років для чоловіків і 69 років для жінок. Хворих спостерігали під час лікуван-

ня в стаціонарі до 21-го дня. На 21-шу добу встановлювали ступінь втрати працездатності. Усім пацієнтам проводили неврологічне обстеження з оцінкою свідомості за шкалою коми Глазго, шкалою внутрішньомозкових крововиливів, індексом Бартел, модифікованою шкалою Ренкіна, шкалою інсультів Національних інститутів охорони здоров'я. Застосовували такі методи нейровізуалізації, як комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна ангіографія при необхідності. Проведено клініко-лабораторні дослідження. **Результати.** Путамінальний супратенторіальний крововилив діагностовано в 127 (57 %) хворих, таламічний — у 24 (10 %), підкірковий (у білій речовині півкуль великого мозку) — у 34 (15 %), змішаний — у 47 (20 %). Сімдесят сім (33 %) пацієнтів госпіталізовано в коматозному стані (оцінка за шкалою коми Глазго  $\leq 8$  балів), 36 (16 %) в стані одурманювання, 81 (35 %) в оглушеному стані, 31 (13 %) пацієнт перебував у свідомості. В осіб віком понад 60 років виявлялися ВМК глибокої локалізації, у молодих — кортикальні. Виконано 94 оперативних втручання у 84 хворих із лобарними та бічними гематомами, а також з проривом у шлуночкову систему (операція рідинного дре-

нування). Загальна летальність становила 39,5 %, хірургічна — 46,4 %. Протипоказаннями до оперативних втручань були тяжкий коматозний стан, нестабільна гемодинаміка, необхідність постійного введення вазопресорів, а також тяжкі супутні захворювання. **Висновки.** Встановлено, що клінічна картина гострих супратенторіальних внутрішньомозкових крововиливів на фоні артеріальної гіпертензії характеризується поліморфною неврологічною симптоматикою за локалізацією гематом, їх обсягом, набряком мозку, внутрішньочерепною гіпертензією. Результати лікування хворих на гіпертензивний ВМК свідчать про необхідність ранньої госпіталізації, ранньої комп'ютерної томографії та диференційованого підходу до хірургічного видалення гематоми. Сприятливий результат супратенторіального ВМК більш характерний для пацієнтів із початковим легким та помірним неврологічним дефіцитом при крововиливі об'ємом менше 30 см<sup>3</sup>. Наявність прориву крові в шлуночкову систему підвищує ризик смерті в 35 разів.

**Ключові слова:** гостре порушення мозкового кровообігу; гіпертензивна внутрішньомозкова гематома; гіпертензія



UDC 38.1:37.013.83:374.7

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.7.2023.1631>

S. Niyazova, B. Niyazov

Kyrgyz State Medical Institute of Post-Graduate Training and Continuous Education named after S.B. Daniyarov, Bishkek, Republic of Kyrgyzstan

## Competence-oriented program to improve the quality of continuing medical education for doctors

**Abstract. Background.** Programs to improve the quality of higher education in recent decades have kept the lead in the relevance among researchers around the world. In this scientific work, the purpose was to highlight modern existing programs in the postgraduate education of doctors in the Republic, review the academic competencies from other countries of the world, develop recommendations for improving the organizational structure of educational methods, as well as to increase significantly the effectiveness of the additional educational process. **Materials and methods.** When writing the work, methods such as analysis, synthesis, review of literary sources, humanitarian and dialectical were used. **Results.** The results of the research were as follows: the application of competence-oriented adaptation programs in the training of graduates, the reorientation of the system of additional medical education in Kyrgyzstan, as well as the development and implementation of a learning model based on pedagogical prognosis, communication logistics, engineering technologies and the humanitarian and creative approach among all participants in the educational process. **Conclusions.** The result of the article included the development of recommendations for the correct and modern adaptation of a doctor to changing conditions and requirements of the labour market in the Kyrgyz Republic given the volatility of this market and its sensitivity to changes in the economy and the psychological attitudes of the society.

**Keywords:** qualification; educational process; organization of training; pedagogical management; postgraduate education

### Introduction

The purpose of the work was to review the current approaches to the competency-based continuing medical education in the Kyrgyz Republic (KR), to extract positive European and Western experience, to develop our own progressive structures for the qualitative transformation of medical education for postgraduate specialists. In the KR, the quality of continuing medical education has been actively considered by the healthcare system in recent decades. The key to a modern, progressive model of medical care was the evidence-based medicine and the introduction of innovative technologies. Practical healthcare dictates its own requirements for specialists, which cannot be maintained over many years of work without continuous improvement [1, 2]. The educational process acquired the status of continuous or additional, it was represented by educational programs the purpose of which was the constant professional development of specialists.

Health actors were interested in structuring the continuing education of doctors, since this type of activity was a powerful trigger for the socialization of medical workers and the commitment to high-quality medical professionalism. The institutionalization of continuing education in medicine brought individual and collective thought processes together, resulting in a qualitative breakthrough in the healthcare system [3, 4]. The symbiosis of education and practice enriched medical professionalism and brought it to a “responsive” level.

The advantages and disadvantages of competency-based orientation programs in the educational process have been considered by teachers, doctors, journalists, psychologists, and other specialists at various times. For example, S. Jagpal et al. in a scientific article investigated the use of adaptation programs in the spectrum of continuing medical education, with the aim of modernizing the level of quality and safety of services for patients, as opposed to iatrogenic medical er-

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

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

For correspondence: S. Niyazova, PhD, Associate Professor at the Department of General Surgery, Kyrgyz State Medical Institute of Post-Graduate Training and Continuous Education named after S.B. Daniyarov, 144A Bokonbaev Str., Bishkek, 720017, Republic of Kyrgyzstan; e-mail: niyazovasalima@yahoo.com

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

rors in therapy and diagnosis, which have been documented in the United States of America. J. Lockyer et al. [6] wrote a paper highlighting the importance of competency-based medical education, emphasizing the need to reformat the paradigm of postgraduate education and the isolation of a doctor who does not look to the future.

H. Bok et al. [7] in their study emphasized the value of a competency-based academic process that ensures a high degree of interaction between current principles of programmatic data assessment and educational practice. F. Zhou et al. [8] conducted a review, analysed the pros and cons of competency-based training for medical residents and interns, developed recommendations for improving the quality of teaching for medical educators in the People's Republic of China. Emphasis was placed on the humanistic awareness and medical talent of doctors.

In the KR, the theoretical basis for distance learning courses was under development and formation. For full development and scaling, it was necessary to create a consistent plan to improve additional education, as well as consider the process as an integral component of the national system of medical education [9]. The advantages of distance learning courses were the determination of the professional qualifications of specialists, assistance in adapting to new standards in socio-economic, information, innovation, and other parts of medicine. The fact of professional burnout of doctors, which can occur for a number of reasons, is well known. One of the methods of combating such academic and social regression has been continuous improvement in the profession, by deepening knowledge within their specialization or mastering related branches of medicine [10]. Improving cognitive abilities ultimately leads to the formation of new thought processes and a breakthrough of news.

Competency-based medical education focused on student outcomes and their ability to build on a strong evidence base [7]. The transition to continuous additional medical education required the reform and transformation of the already existing healthcare system in the KR. Thanks to the united actions of medical workers, their employers, state regulatory bodies, it is possible to achieve a qualitative increase in the level of competence of medical personnel. The key elements of a competency-based program in medicine were the achievement of high professionalism of doctors through the rational use of time and information resources directly at the workplace [6]. Collection, analysis, and evaluation of data on the clinical effectiveness of their own databases were also necessary for both students and the medical system in the KR as a whole.

Further education in medicine played an important role in the development of individual doctors and the effectiveness of the medical industry in general. A competency-based approach allowed doctoral educators, doctoral residents, and interns to integrate the full range of academic literacy into their daily work [8]. The principles of patient safety are included in the mandatory education of medical professionals. Continuing medical education has played a primary role in achieving a systemic change and improvement in the practice of patient care and therapy. It justifies the inclusion of initiatives to rapidly improve the quality of educational programs, the development of innovative lines of doctoral education,

and the confirmation of the results obtained regardless of the time trajectory [5, 11]. Through the lens of continuous learning based on competencies in medicine, the level of safety of medical services provided to patients, as well as the quality of such services, has necessarily increased [12]. The issue of improving patient safety has been raised at international conferences for many years.

## Materials and methods

This article used the methodology of collecting, analysing, and summarizing the accumulated theoretical and practical academic experience of teachers from this higher medical educational institution. Scientific work is based on the dialectical method of cognition of the studied facts and phenomena in which references to the identified categories and principles were used to reform and improve the existing education system, as well as the development of a new strategy for conducting the process. Phenomena were considered in dynamics, their contradictions, problems, and theoretical reconstruction were studied. Building a strategy and tactics for the transition of the previous system of additional education to a qualitatively new one is impossible without an analysis of the evolutionary steps of such a system. An analysis was made on the implementation of a dual training program in the source country, a comparison of the results of implementation with the results in the Republic of Kyrgyzstan and a generalization of the material with the identification of contradictions were highlighted.

Thanks to the theoretical coverage of the study, it was possible to delve into the essence of such a process as a competence-based approach in education, to touch on its internal basis, historical aspect, experience of application at the European and Western levels. To determine the algorithm for the introduction of new educational programs, the functioning and multiplication of their results, the method of synthesis of the already introduced academic model was used. An abstract evaluation of parameters, features, and categories was used. The systematization of the obtained data made it possible to study the objects of scientific work from different angles, to highlight their common aspects and differences.

The methodology for researching the topic of the article was based on data from research programs of the Kyrgyz State Medical Institute of Post-Graduate Training and Continuous Education named after S.B. Daniyarov (KSMIPGTCE). Researchers from KSMIPGTCE used analysis, synthesis, observation, and comparison of previous doctoral development programs with the proposed competency-based program. As a result of many years of monitoring, the employees of the institution managed to create the necessary justifications for the development of a new academic program, as well as introduce it into teaching practice.

With the use of the deductive method, this paper focused on the problems of training individual doctors and how this will affect the healthcare system as a whole. The acquired and theoretically substantiated skills served to generalize knowledge and systematize the requirements for the programs proposed in the topic of the work. The analysis and synthesis of the real experience of implementing the principles of the competence-based approach in the organization of postgraduate education for doctors and interns were carried out.

Thanks to the abstraction method, it was possible to neglect the insignificant parameters of this issue and focus on the object of study and its characteristics.

The study of the literary sources on the topic of the work also made it possible to use the empirical principles of knowledge. As a result of monitoring the dynamics of indicators, recommendations were developed to simplify the implementation of the research program. The methods of analysis and synthesis, which were used in various combinations, contributed to the validity and practical reliability of the conclusions. The humanitarian principle of scientific medical research was applied. With its help, the article emphasized the importance of clinical practice, which is in full demand in the KR. Using monitoring, forecasting, and planning elements, it was possible to systematize knowledge about the importance, prospects, and topicality of modification programs in education. As a result of the thought process and abstract modelling, recommendations were developed.

## Results

In the KR, Order of the Republic of Kyrgyzstan No. 93 “Concept for the development of continuous medical and pharmaceutical education in the Kyrgyz Republic for the period 2022–2026” (2022) was developed. KSMIPGTCE acted as a leader in continuing medical education, in accordance with the concept, conducted the introduction of new provisions in the mechanisms for the transformation of continuing medical and pharmaceutical education. These activities are aimed, among other things, at managing the quality of postgraduate education. New formats for presenting information, distance learning, telemedicine, visual simulation aids, and others have been proposed [5, 13]. The approach to improving the quality of medical services provided through the theory of education and lifelong learning eventually led to a statistical increase in patient safety.

Given the data, an analysis on the problems of the aforementioned new model was carried out. It turned out that the legislative framework had several gaps in the regulation of postgraduate education. There was no close relationship in the context of sharing experiences between the institution and state institutions. The factor of continuity in education obligated academic processes to be flexible, to have financial support from both the teaching staff and practice bases, and students. Distance learning methods, interactive presentation of information, simulation classes, telemedicine, and robotisation were not used enough. Due to the meagre material and technical equipment of departments, lecture halls, clinical bases, laboratories, the modernity of the approach to education was lost. Also, the lack of an accessible organizational structure was important, and a single online platform that would be easy and convenient for all healthcare subjects to use [14, 15]. The presence of such a platform in healthcare would contribute to the rapid information content of the industry.

Due to a permanent pedagogical support, control over the management of the educational institution, the development of regulatory and legal documentation, the assessment of competencies, and the formation of professional identity were ensured. At all stages of the educational process, attention was paid to the sequence and logical learning algorithm [6, 7, 12]. For a quali-

tatively new level of medical services in the KR, the process of postgraduate advanced training has been transformed. A transition was made from the traditional model, where a specialist was required to confirm qualifications every five years, to a model of continuous additional annual education.

KSMIPGTCE put forward priority goals in management; in connection with this, an analysis of the labour market for medical workers and other specialists was conducted, new principles and concepts were introduced into the system of postgraduate education both for the current year and for the long term. Active information training of specialists was carried out and specific requirements were put forward for their professional competencies. The process of certification of doctors was implemented, educational standards were developed in collaboration with legislative bodies [3, 9]. The academic, social and pedagogical liquidity of medical personnel was improved, a safe and student-oriented learning environment was provided.

A new milestone in the activities of KSMIPGTCE was the scientific project “Triad synthesis of modern scientific and ideological culture of doctors”, which is based on the works of Professor I. Ashimov [1]. The project was created to deepen the knowledge of specialists in symbiosis with a qualitatively high level of scientific culture in the process of continuous education. The reclamation of science, the observance of its philosophy and concepts served as the links of the triad. The purpose of this project for KSMIPGTCE was to transform the previously obtained empirical component of a process or phenomenon into a new theoretical basis, thanks to which the object was studied more capacitively, as an integral part of objective reality. As a result of such a systematic approach, theories, and hypotheses were put forward [16]. The triad in this context is part of the synthesis in the processing of parameters.

In 2022, state educational standards provided KSMIPGTCE with the opportunity to independently develop curricula, the content, and the scope of seminars, conduct research work and create their own technology parks. Applying a competence-oriented approach, the university multiplied the motivational component of the trainees and identified the academic party with humanistic values. As such, competence was designed to consolidate the skills, knowledge, and skills of the individual, to include his personal factor in the structure of presentation and teaching, and also to aim at the universality of knowledge.

As a result of the synergy of efforts of the teaching staff of KSMIPGTCE, the idea of creating professional and pedagogical practice-oriented sites at this institution was put forward and implemented as an organizational form of collective activity. Based on the sites, the educational process of the old system of postgraduate education was transformed. For this, seminars, distance lectures, optional hours, creative tables, expert groups were organized, at which the competence-oriented academic approach was argued. The transformation of internal work processes and cycles was carried out, as well as the formulation of a single cascade of target, information, and technological aspects of continuing medical education programs [1]. Conducting venues was a modern and sought-after achievement of KSMIPGTCE. At the Department of General Surgery of the Faculty of Im-



provement of Physicians of KSMIPGTCE in 2006–2012, a group of clinical leaders developed the principles of research and longitudinal competencies of trained specialists, the principles of obtaining information about objects, their dynamics in an independent search and analysis of parameters.

For the last decade, medical institutions have been more interested in financing the system of postgraduate medical education in the KR than the state. This is explained by the fact that they were ready here and now on the ground to improve the professionalism of their colleagues and employees. At the legislative level, there were several obstacles that led to a decrease in education quality and student motivation. The system of scholarship encouragement would significantly ease the burden for medical institutions and stimulate doctors to a non-stop academic process.

To enhance distance learning courses, KSMIPGTCE used a process including multi-method research, monitoring, and evaluation [12]. Creating a high-quality educational program in the management and quality assurance of medical services came out in the first place for the institution. In such a program, a balance and interaction of the pedagogical and experimental components was necessary. The translation of a standardized service quality management curriculum became the basis for a creative individual approach and proposals for transforming it. A review and study of preclinical, clinical practice, a selection of essential parameters, the ability to work in a team, to be an individual and part of a system at the same time was needed [5]. The institution has developed a system of internal audit and monitoring of distance learning courses based on Standards and Guidelines for Quality Assurance in European Higher Education Area [17], as well as the National Standard of the Russian Federation of the quality management system GOST R ISO 9001-2008.

The question of the competitiveness of doctors was of particular interest. The individuality and subjectivity of a medical worker, the ability to hear and analyse information, synthesize outstanding volumes of knowledge, show perseverance and diligence, and learn data and facts outside traditional skills came to the fore. KSMIPGTCE has implemented a point-rating system (PRS) that is designed to encourage motivation to learn and improve skills [12]. The unconditional advantages in the competitive environment of doctors were scientific degrees of specialists, additional certificates or diplomas in administration, management, Master of Business Administration degrees, and other academic improvements. The communicative component is very important for establishing contact with both patients and colleagues [10]. The adaptation of a resident doctor to clinical practice is easier if the head clinician is actively involved in practice, does not use methods of pressure on students, and manifests himself as a mentor.

The program-target method in KSMIPGTCE was based on the priority of integrating education and practice into departments and courses with state and social support. The goal was to draw up a collective program for the training and use of medical personnel in Kyrgyzstan, as well as participation in the fortification of the scientific and practical potential of regional and subregional services. Coherence between the programs of the institutions of higher education, local medical centres, and centres of graduate education would lead to rapid progress, collegiality, and novelty.

In 2023, in the system of additional education based on competencies, there is a need to reconfigure education for specific practical purposes of the state and the KR health-care system. To implement such tasks, new approaches to technologies in the pedagogical process, modern methods of remote information supply, innovative developments, narrow disciplines, and modules are needed [5]. In Osh, there is a modernized centre for vocational guidance and training of specialists, which has successfully used the latest programs and principles of personnel training. Equally important is the financial support of such local centres [18]. Regional budgets are not able to maintain career guidance centres on their own; employers in the industry are involved for financial support. As a result of the activities of the centres, highly specialized, competent specialists with education at the level of international quality standards entered the labour market.

At KSMIPGTCE, postgraduate education is built on the principles of dualism. This system was first formed and successfully applied in Germany. The German dual system is a special approach to education, which has developed due to the rich history of the country, the stages of its industrial development, political reforms, and the public. Many scholars have analysed the formation of German dualism, such as L. Honchar [19]. The connection between educational institutions and industries was ideologically, culturally, and religiously considered as a single demanded system for the development of skills, the preservation, and enhancement of spiritual values, and national education paradigms. Dualism contributed to an increase in the level of education of specialists in the post-war period, accumulated the country's historical experience, and supported the cadre of professionals in various industries in Germany. Thanks to this approach, German specialists were in high demand in the labour market. The modern problem of the German dual system discussed at the congress in Berlin in 2018 was to increase the share of digitalization and robotisation in the economy and demographic regression. Increasing flexibility and degree of adaptation to new market requirements, focusing on vocational education of given categories, were considered [20]. Armed with the experience of Germany, it is necessary to take into account the importance of timely career guidance for specialists, disciplinary expansion, and involving in the subjects of study the principles of improving the quality of services provided.

In 2013, KSMIPGTCE updated the content of 27 educational programs. Their content was based on such principles as the continuity of the academic process with annual assessment. The principle of conformity spoke about the subordination of learning processes to all regulations, laws, national and international standards, and facts of evidence-based medicine. The principle of equality and accessibility of additional education at different levels of education implied the absence of age, religious and other types of discrimination. Doctors' certification, as a method of assessing the level of professionalism, has served in the KR since 2000 as one of the forms of training through which medical excellence is determined. Certification initially acted as an incentive for medical professionals to gain in-depth knowledge of theory and practice, to develop their individual talents and aspirations in medicine. The dyna-



mics in the number of doctors certified by the KSMIPGTCE is clearly shown in Fig. 1.

Positive dynamics inform the state about the correct choice of educational programs in KSMIPGTCE, as well as the growing responsibility of doctors for self-education [21]. Ultimately, the annual increase in the number of certified doctors is directly proportional to a decrease in the working population of the KR and in the economic burden on the state in providing treatment to the population [22, 23]. Correct medical care for taxpayers is the economic platform of any country. Until 2026, the KR plans to establish a Council for the Development of Continuing Medical Education, in which the main role will be inherited by KSMIPGTCE. The Institute will have to coordinate all participants in the educational process, build up intra-program communications, provide methodological support, transform the organizational structure of continuing medical education, develop terms of reference, web lessons, master classes, and other tasks.

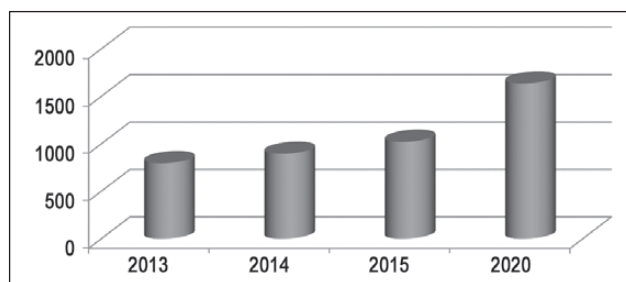
Since the quality management of medical services occupies a leading position in the spectrum of tasks of KSMIPGTCE, it is expected to focus on the issues of curricula, the development of internal regulations and standards, and independent accreditation of scientific and educational cycles and programs [14]. Thanks to the training of specialists not only in narrowly focused topics, but also in the basics of economics, management, information technology, and personnel policy, as a result, a trained doctor or clinical resident will significantly increase their competitiveness in the labour market.

One of the effective methods of advanced training for working personnel was rotational. This meant a change in the position of a medical officer within the same department or medical institution. The advantage of rotation was the change in familiar and comfortable work processes to a new environment, functions, tasks, and team. This technique contributed to the formation of an unconventional view of current tasks, the breakthrough of novelty, poly-qualification. Physicians improved social adaptation, practical interchangeability, and learning ability [24]. From the point of view of the competency-based approach, the rotation of trained employees contributed to an increase in the level of subjective cognitive abilities.

KSMIPGTCE modernized the system for assessing the quality of educational cycles, promoted the development and improvement of information-based learning, and developed applied practices to create professional competencies. The formation of new approaches to adjusting the management of personnel policy was carried out. The foundation was laid for an expert-methodological division in the field of certification of vocational guidance and standardization. Thanks to the annual PRS, the assessment of competencies, qualifications, and professionalism has become clear and structured. This approach allows each individual doctor to independently assess the level of annual improvement in the profession and pay attention to gaps or shortcomings in the work.

## Discussion

The practice of introducing competency-based educational procedures emphasized results and student orientation. The new evaluation system is extremely important. In the work of H. Bok et al. [7], the quantitative assessment is described that was used in competency-based learning.



**Figure 1. Statistics of certified doctors by years**

Transcripts were coded, real feedback from students was collected, and feedback from the student to the teacher was important. All this stimulated self-study and the compilation of an individual portfolio of knowledge. But after a while, a shortcoming of the system was exposed, which consisted in the difficulty of communication between the faculty and students, the detailing of grades, which significantly reduced the expected effect. It is concluded that a unified assessment system is not universal, it is necessary to develop a holistic methodology for the results by combining the tools of audit, monitoring, evaluation, communications, and motivation. The use of program assessment will greatly simplify the learning system itself and will lead to an increase in the reliability of evidence-based information. The principles of a competence-oriented approach in the postgraduate education of medical workers are based on the realization of the employee's own potential, versatile socialization, the possibility of individual planning, forecasting, and motivation of the results of one's training, and the organization of a self-education structure.

The experience of introducing a competency-based approach in the postgraduate training of medical residents in the People's Republic of China has been successful. Scientists Y. Qin et al. [25] and Q. Chen et al. [26] emphasized humanistic literacy, collegiality in decision-making, interpersonal communication, and professional ethics. However, in 2016, F. Zhou et al. [8] cross-sectioned the results of this approach and identified previously unaccounted for shortcomings. These included excessive standardization and limitation of the individual initiative of doctors, a low level of knowledge gained during training. When compared with KSMIPGTCE programs, recommendations can be made. First, a clear scoring or other system for evaluating the knowledge of doctors is needed. Secondly, assessment indices can be developed to monitor skills and practices. Thirdly, the organization of live communication, exchange of experience and feedback between mentors and students, debates, discussion of controversial cases will encourage the doctor to think outside the box, use science and practice for innovations and discoveries. All this was proposed and implemented in the KR.

American scientists S. Jagpal et al. conducted a study on the application of theories and strategies at all levels of medical education. The purpose of the work was identical to one of the goals of this study — improving the quality of medical services. It was the section of postgraduate education that initiated the introduction of a clause on patient safety in the curricula. Competence-based learning focused on the outcomes and results of the trainees required the de-

velopment of a correct and transparent assessment system, and offered summary reporting on the work done. The first consideration was the reflexive strategy that KSMIPGTCE should adopt. The trainees were asked to draw a conclusion based on an already committed medical error and develop recommendations to prevent such failures in the future. The next strategy was deliberate practice. It was said in the content that theory is the result of polished practice, and if the sequence changes, then the practice becomes deliberate, and skills are easily reproducible.

The University of Manchester constantly recruits highly qualified medical specialists who are ready to train certified doctors, apply a competency-based approach, modern methods, models, and training programs, encourage student initiative, and motivate them for results [27]. For the KR, valuable experience can be constant financial incentives for teachers, material compensation for the time spent, as well as the opportunity to improve their own qualifications, since many experimental procedures are carried out. But in order for the institution itself to cover the costs of continuous medical education, it must initially be economically provided from the regional or state budget.

On the basis of the Royal College of Physicians and Surgeons of Canada, Professor D. Blouin [28] conducted pilot testing of employees. The purpose of the work was to identify the percentage of use of competencies in medical education, identify the main components of education based on competencies, and the benefits of this approach for the emergency medical service in the country. Medical workers responded in writing to questions in six sections, and there was also a survey. As a result, in more than 80 % of cases, the competency-based approach was recognized as effective in the educational cycles of residency. The College of Family Physicians of Canada has established competency committees and coaching groups that meet periodically with students to discuss the current educational process, hear feedback, recommendations, and requests for adjustment [29]. Such a positive experience should be adopted by KSMIPGTCE specialists. The creation of expert groups with an individual approach to each individual doctor in training is required, as well as the formation of open tables where practising doctors, researchers, and other specialists will exchange opinions, experiences, comments.

As a result of economic reforms carried out in Vietnam, private educational institutions began to function in the country along with state ones. Due to many years of academic contacts and connections with foreign institutions, the educational process of Vietnam has been enriched by European and Western experience. A competency-based curriculum at the higher education level was developed and implemented. The difference of the new model consisted in emphasizing the importance of family medicine, clinical competence, collegiality in decision-making at the workplace, increasing the knowledge of trainees through an individual approach. With the assistance of the scientists T.D. Tran et al. [30], a cross-section of knowledge for trainees and confirmation of acquired competencies were conducted. It consisted of a list of skills for the doctor, from physical examination to monitoring the results of therapy. Clauses on compliance with legal norms and attitude towards the patient

are also included. Such a program was compared with the parameters of the Reporter-Interpreter-Manager-Educator model and an overall score was given [31]. The Republic of Kyrgyzstan can take into account the use of such an empirical approach.

The problem of competence-oriented programs used in the KR was to transform the curricula, the algorithms of which were inherited by the teaching staff of doctors from the past decades. The plans and structure of the scientific process must be formatted at the level of the first courses of universities. Thus, identity will be achieved when the student moves to a higher scientific educational level. The reform of university teaching and assessment methods should take place in accordance with the standards of the European Association for Quality Assurance in Higher Education [17]. It is also important to update the methodology for assessing the quality of education and the level of knowledge gained by students.

Competence-based learning prioritizes the learner, not the teacher, as it used to be. The existing evaluation algorithm in KSMIPGTCE can be supplemented by dividing them into stages. At the first stage of assessment, it is told about the accuracy of determining one or another chosen competence, which students should have as a result of training. The second stage involves a real slice of knowledge in the form of screening and comparison of the results obtained with the planned ones. The final stage exposes certain aspects of the educational process [32]. The questions of flexible restructuring of stakeholders to a competency-based program remain open.

It is also required to attract foreign graduates of medical universities for postgraduate studies in the Republic. To do this, it is necessary to modernize the actual bases for conducting classes, provide information about the benefits of studying in the KR on news sites on the Internet, thematic headings of television, social networks, and other sources [33]. The requirements of employers to the level of qualification of applicants should be taken into account [34–36]. It is worth highlighting the transparency in the KR of such requirements and the consistency with them in the structure and curriculum [37]. Thanks to the KR's competency-based approach to continuing medical education, a professionally trained and modern-oriented specialist enters the labour market.

## Conclusions

The goal of this scientific work was achieved by highlighting the existing educational programs based on competencies in the Republic of Kyrgyzstan. Kyrgyz State Medical Institute of Post-Graduate Training and Continuous Education named after S.B. Daniyarov successfully implemented and broadcast progressive professional models of continuous education, created favourable conditions for the development of competencies, stimulated teachers and students to bring ideas and novelty to the methodology of programs, motivated individual social activity of training units. The successful implementation of the Triad Synthesis projects, professional and pedagogical practical platforms, and the introduction of internal control and audit have made it possible to summarize the progress and advancement in the constructions of continuous postgraduate education in the KR.

Medical institutions were interested in the postgraduate qualification growth of their personnel, participated in financial and informational support for the training of medical workers. The constant professional development of employees corresponded to the idea of a potential state order for positions and titles of doctors, and replenishment of the personnel response in the most vulnerable sectors of healthcare. The leaders of medical institutions noted the success of new programs for additional education, as they saw both economic and social effects. Under the condition of improving the programs for additional education, the old boundaries of outdated processes, attention to the problems of information, material, and technological support of clinical bases have been scaled up. KSMIPGTCE has adapted the medical workforce to the labile and rapid changes in the education and healthcare labour market. As a result, the competitiveness of doctors has significantly increased both at the regional and national levels. In addition, doctors were recommended to engage in self-development, learn foreign languages, and be socially active.

The introduction of the principles of the German dual system into the educational process of the KR brought together theory and practice, substantiated the weight of the current mechanism of competencies in the workplace, individualized the doctor and allowed him to socialize favourably. However, in the future it is necessary to consider the disadvantages of the dual system and prevent them. The balance between the demand of students and the supply of specific medical institutions was not always stable. With the help of state and regional regulation, a compromise was found, which made it possible to additionally involve previously unpopular jobs among young professionals, to stimulate applicants financially and informationally. The result of the work of KSMIPGTCE was the systematization of the application of theoretical basis simultaneously with the parameters of clinical practice. Seminars, training classes, simulation integration of doctors were held, which simplified the algorithm for testing the theory in practice.

Given the concepts, programs, and educational models of KSMIPGTCE, a whole range of needed future research has opened up. Conducting an experiment, anonymous testing, open communication tables will allow looking into the learning process from the inside, see the process through the eyes of a participant: answer questions about the possibility of simultaneously using a formative and summative assessment of the quality of continuing medical education, formulate a request for the availability of interactive learning, and attach importance to a temporary resource.

## References

- Ashimov I.A. *System*. Bishkek: A.E. Abykeev; 2016.
- Omukeeva G.K., Kurmanov R.A., Chubakov T.C., Dushimbekova K.A. *Continuing medical education on emergency medical services curriculum*. *Health Care Kyrgyzstan*. 2021. 2. 134-145. doi: 10.51350/zdravkg20216218134.
- Gabdulhaeva B.B., Zhakupov M.K., Darzhuman G.K., Kabieva S.Z., Baidalinova B.A. *The course "Morphology of Plants" as means of activization of students — biologists' self-education*. *Life Sci. J*. 2014. 11 (5s). 267-271.
- Peiris-John R., Selak V., Robb G., Kool B., Wells S., Sadler L., Wise M.R. *The state of quality improvement teaching in medical schools: A systematic review*. *J. Surg. Educ*. 2020. 77(4). 889-904. doi: 10.1016/j.jsurg.2020.01.003.
- Kozhasheva G., Maltekbassov M., Baidildinov T., Sakhipov A., Gavrilova Y. *Distance learning technologies with blockchain elements in the system of continuous education*. *Cypriot J. Educ. Sci*. 2022. 17(9). 3277-3288. doi: 10.18844/cjes.v17i9.7474.
- Lockyer J., Burse F., Richardson D., Frank J.R., Snell L., Campbell C. *Competency-based medical education and continuing professional development: A conceptualization for change*. *Med. Teach*. 2017. 39(6). 617-622. doi: 10.1080/0142159x.2017.1315064.
- Bok H., Teunissen P.W., Favier R.P., Rierbroek N.J., Theyse L. et al. *Programmatic assessment of competency-based workplace learning: When theory meets practice*. *BMC Med. Educ*. 2013. 13. 123. doi: 10.1186/1472-6920-13-123.
- Zhou F., Geng Z., Qi Y., Liu L. *Competence-oriented humanistic quality training measures for resident training physicians*. *Int. J. Front. Med*. 2021. 3(2). 1-4. doi: 10.25236/IJFM.2021.030201.
- Muratov A.A. *Fundamentals of critical socialization techniques: A detailed discussion of industrialization of the disease process*. Bishkek: A.E. Abykeev; 2010.
- Continuing education for doctors: 5 reasons to keep studying after graduation*. 2020. Available from: <https://www.dr-bill.ca/blog/how-to-guides/education-options-to-pursure-career-growth>.
- Robinson D. *Neurodiversity in medical education: How can we improve postgraduate learning for neurodiverse doctors?* *Med. Teach*. 2022. 44(5). 564-566. doi: 10.1080/0142159x.2022.2039383.
- Herman D.D., Weiss C.H., Thomson C.C. *Educational strategies for training in quality improvement and implementation medicine*. *ATS Scholar*. 2020. 1(1). 20-32. doi: 10.34197/ats-scholar.2019-0012ps.
- Kachybekova L., Orozaliev S. *Topical aspects of studying the regulatory framework for medical rehabilitation in the continuous medical education system in the Kyrgyz Republic*. *Bull. Sci. Pract*. 2022. 8(8). 160-167.
- Order of the Republic of Kyrgyzstan No. 93 "Concept for the development of continuous medical and pharmaceutical education in the Kyrgyz Republic for the period 2022–2026"*. 2022. Available from: <https://ksmi.kg/docs/Kontceptciia.pdf>.
- Subota L., Lukhina M. *Effective methods and techniques in competence-oriented approach to international students' language learning*. *Acta Paedagogica Volyniensis*. 2022. 3. 95-101. doi: 10.32782/apv/2022.3.14.
- Ashimov I., Abdurakhmonov S. *Theoretical basis for the formation of a program of additional education for doctors*. *Bull. Sci. Pract*. 2020. 6(3). 450-461. doi: 10.33619/2414-2948/52/55.
- Standards and guidelines for quality assurance in European Higher Education Area (ESG)*. 2005. Available from: [https://www.enqa.eu/wp-content/uploads/filebase/esg/ESG%20in%20Russian\\_by%20NCPA.pdf](https://www.enqa.eu/wp-content/uploads/filebase/esg/ESG%20in%20Russian_by%20NCPA.pdf).
- Jung P., Lushniak B.D. *Preventive medicine's equivalence problem*. *Prev. Med*. 2020. 134. 106060. doi: 10.1016/j.ypmed.2020.106060.
- Honchar L. *Development of dual education in Germany in historical context*. *Prof. Pedagog*. 2021. 1(22). 32-40. doi: 10.32835/2707-3092.2021.22.32-40.
- Mordhorst L., Tobias J. *Curricular integration of academic and vocational education: A theory-based empirical typology of dual study programmes in Germany*. *Higher Educ*. 2022. doi: 10.1007/s10734-022-00889-7.
- Analysis of the regulatory impact to the draft order of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic "On improving the admission of*



medical and pharmaceutical workers to practice and certification of medical and pharmaceutical workers". 2020. Available from: <https://mineconom.gov.kg/froala/uploads/file/4da443baaaeaa8dd85032a46ad9f5965cfaa5d4.pdf>.

22. Price D., Campbell C., Van Hoof T.J., ElChamaa R., Jeong D. et al. Definitions of physician certification used in the North American literature: A scoping review. *J. Contin. Educ. Health Prof.* 2020. 40(3). 147-157. doi: 10.1097/ceh.0000000000000312.

23. Tong S.T., Morgan Z.J., Bazemore A.W., Eden A.R., Peterson L.E. The essential role of family physicians in providing caesarean sections in rural communities. *J. Am. Board Fam. Med.* 2021. 34(1). 10-11. doi: 10.3122/jabfm.2021.01.200132.

24. Zhang X.J., Song Y., Jiang T., Ding N., Shi T.Y. Interventions to reduce burnout of physicians and nurses: An overview of systematic reviews and meta-analyses. *Medicine.* 2020. 99(26). e20992. doi: 10.1097/md.00000000000020992.

25. Qin Y., Huang Z., Yu J. Practice-based learning using smart class: A competency-based model in undergraduate radiology education. *Acad. Radiol.* 2022. 29(1). 150-157. doi: 10.1016/j.acra.2020.09.028.

26. Chen Q., Li M., Wu N., Peng X., Tang G.M. et al. A survey of resident physicians' perceptions of competency-based education in standardized resident training in China: A preliminary study. *BMC Med. Educ.* 2022. 22(1). 801.

27. Community-based medical education (CBME). 2022. Available from: <https://sites.manchester.ac.uk/cbme/>.

28. Blouin D. Accreditation of Canadian undergraduate medical education programs: A study of measures of effectiveness. *Acad. Med.* 2020. 95(6). 931-937.

29. Nath A., Yadav K., Chagnon N., Cheung W.J. Competency based medical education (CBME) in CCFP(EM) programs. *Can. J. Emerg. Med.* 2022. 24(6). 599-605. doi: 10.1007/s43678-022-00345-6.

30. Tran T.D., Vu P.M., Pham H.T.M., Au L.N., Do H.P. et al. Transforming medical education to strengthen the health professional

training in Viet Nam: A case study. *The Lancet.* 2022. 27. 100543. doi: 10.1016/j.lanwpc.2022.100543.

31. Circular of the Ministry of Education and Training of Vietnam No. 17/2022/TT-BGDĐT "Providing for standards and formulation, appraisal and promulgation of training programs of higher education". 2021. Available from: <https://thuvienphapluat.vn/van-ban/EN/Giao-duc/Circular-17-2021-TT-BGDĐT-standards-and-formulation-training-programs-of-higher-education/480403/tieng-anh.aspx>.

32. Albir A.H. Competence-based curriculum design for training translators. *Interpret. Transl. Train.* 2014. 1(2). 163-195. doi: 10.1080/1750399X.2007.10798757.

33. Hilaire C., Kopilova T., Gauvin M.J. Attracting the best students to a surgical career. *Surg. Clin. N. Am.* 2021. 101(4). 653-665. doi: 10.1016/j.suc.2021.05.011.

34. Markov A., Soloviev G., Petrov I., Khamchiyev K., Shandaulov A. et al. Scientific approaches to the creation of biocompatible implant materials. *J. Biomimet. Biomater. Biomed. Eng.* 2021. 53. 11-19.

35. Chu E.C.P., Spaska A., Monov D., Kasatkin M., Stroiteleva N. Examining the correlation between salivary cytokine concentrations and CRP in people experiencing social-cognitive stress. *Neurolog. Res.* 2023. 45(2). 160-165. doi: 10.1080/01616412.2022.2126681.

36. Messina A., Concerto C., Rodolico A., Petralia A., Caraci F., Signorelli M.S. Is it time for a paradigm shift in the treatment of schizophrenia? The use of inflammation-reducing and neuroprotective drugs — A review. *Brain Sci.* 2023. 13(6). 957. doi: 10.3390/brainsci13060957.

37. Nabia Y., Zhaxylykovab N.E., Kenbaevab G.K., Tolbayev A., Bekbaeva Z.N. Education quality in Kazakhstan in the context of competence-based approach. *Int. J. Environ. Sci. Educ.* 2016. 11(10). 3423-3435.

Received 10.10.2023

Revised 14.11.2023

Accepted 17.11.2023 ■

#### Information about authors

S. Niyazova, PhD, Associate Professor at the Department of General Surgery, Kyrgyz State Medical Institute of Post-Graduate Training and Continuous Education named after S.B. Daniyarov, Bishkek, Republic of Kyrgyzstan; e-mail: niyazovasalima@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-0683-0091>

B. Niyazov, MD, Professor, the Head of the Department of General Surgery, Kyrgyz State Medical Institute of Post-Graduate Training and Continuous Education named after S.B. Daniyarov, Bishkek, Republic of Kyrgyzstan; e-mail: batyrhanniyazov@proton.me; <https://orcid.org/0000-0002-4951-2280>

**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.

Ніязова С., Ніязов Б.

Киргизський державний медичний інститут перепідготовки та підвищення кваліфікації ім. С.Б. Даніярова, м. Бішкек, Республіка Киргизстан

#### Компетентнісно-орієнтована програма підвищення якості безперервної медичної освіти лікарів

**Резюме. Актуальність.** Програми підвищення якості вищої освіти в останні десятиліття зберігають першість за актуальністю серед дослідників усього світу. **Метою** цієї наукової роботи було висвітлити сучасні програми післядипломної освіти лікарів у республіці, переглянути академічні компетенції інших країн світу, розробити рекомендації щодо вдосконалення організаційної структури навчальних методик, а також значно підвищити результативність та ефективність додаткового освітнього процесу. **Матеріали та методи.** При написанні статті використовували такі методи, як аналіз, синтез, огляд літературних джерел, гуманітарний та діалектичний. **Результати.** Результатом цієї наукової роботи стали застосування компетентнісно-орієнтованих адаптаційних програм у

підготовці випускників, переорієнтація системи додаткової медичної освіти Киргизстану, а також розробка та впровадження моделі навчання на основі педагогічного прогнозу, комунікаційної логістики, інженерних технологій та гуманітарно-креативного підходу серед усіх учасників освітнього процесу. **Висновки.** Розроблено рекомендації щодо правильної та сучасної адаптації лікаря до мінливих умов і вимог ринку праці Республіки Киргизстан, враховуючи волатильність цього ринку та його чутливість до змін в економіці та психологічних настроїв суспільства.

**Ключові слова:** кваліфікація; навчальний процес; організація навчання; педагогічний менеджмент; післядипломна освіта



UDC 616-001.36-02-08-084(075.8)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.7.2023.1632>

M.Z. Lisiecka

National Medical Institute of the Ministry of the Interior and Administration, Warsaw, Poland

## Clinical trial research on furagin-induced anaphylactic shock: assessing mechanisms and preventive strategies

**Abstract. Background.** The study investigates the pressing issue of furagin-induced anaphylactic shock, addressing the immediate need to understand its mechanisms and create preventive strategies. Anaphylactic shock due to furagin, a widely used antimicrobial drug, has raised serious concerns. The goal is to elucidate the underlying mechanisms and risk factors of furagin-induced anaphylactic shock. **Materials and methods.** This research delves into this critical subject through a controlled longitudinal study on both humans and induced anaphylaxis in rats. **Results.** Using an advanced blind controlled longitudinal design, the study evaluates allergic reactions in humans and induced anaphylaxis in rats. It also explores the safety, tolerability, and pharmacokinetics of furagin over five days in adult patients. Moreover, the study assesses the efficacy of antihistamine pre-treatment in reducing allergic reactions. Results reveal a dose-dependent trend in allergic reactions in rats, demonstrating the effectiveness of antihistamine pre-treatment in reducing the severity of allergic symptoms. Patients with previous allergies, especially to medications, exhibited increased susceptibility to furagin-induced anaphylactic symptoms. The study underscores the potential for antihistamine pre-treatment as a preventive strategy and contributes to the understanding of allergic responses. This research informs clinical practice by providing insights into risk factors and preventive measures for furagin-induced hypersensitivity, ultimately enhancing patient safety. **Conclusions.** The study findings hold promise for personalized interventions and advance our understanding of drug-induced hypersensitivity reactions.

**Keywords:** antihistamine medications; drug safety; immune response; IgE antibodies; animal model

### Introduction

Clinical trials play a pivotal role in advancing medical knowledge and enhancing patient care by rigorously evaluating the safety and efficacy of various pharmaceutical agents. Among them, furagin, a commonly prescribed antimicrobial drug, has recently garnered attention due to reports of anaphylactic shock occurring as a potential adverse reaction. Anaphylactic shock, a severe and potentially life-threatening allergic reaction, necessitates a comprehensive investigation to understand its mechanisms, identify risk factors, and define preventive strategies. This article delves into the imperative need to undertake clinical trial on furagin-induced anaphylactic shock, aiming to elucidate the underlying issues, expand current knowledge, and contribute to patient well-being. The potential occurrence of anaphylactic shock associated with furagin administration raises significant concerns within the medical community. Anaphylactic shock is a hypersensitive immune response characterized by rapid-

onset symptoms such as difficulty breathing, lowered blood pressure, hives, and in severe cases, loss of consciousness. The unpredictability of these reactions makes the prescription of furagin a delicate matter, requiring a comprehensive understanding of the mechanisms that trigger such responses.

Several research have contributed to the understanding of anaphylactic reactions and their associated risk factors. I. Poziomkowska-Gęsicka et al. [1], I. Poziomkowska-Gęsicka and M. Kurek [2] conducted an analysis of data from the Anaphylaxis Registry in Poland in two separate studies. T. Hanschmann et al. [3] contributed valuable insights in 2023 by analysing different phenotypes of drug-induced anaphylaxis using data from the European Anaphylaxis Registry. Several case reports and observational studies have highlighted instances of severe allergic reactions in patients exposed to furagin. These investigations have outlined the critical need to comprehensively examine the underlying factors contributing to these adverse events. In the context

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

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

For correspondence: M.Z. Lisiecka, PhD in Medicine, Assistant at the Department of Allergology, National Medical Institute of the Ministry of the Interior and Administration, 02-507, 137 Woloska Str., Warsaw, Poland; e-mail: mariazofialisiecka@gmail.com

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

of anaphylaxis treatment, A. Dodd et al. [4] offered an evidence update in 2021, high advancements in the treatment of anaphylaxis and emphasized the importance of prompt and appropriate interventions. While not directly related to anaphylaxis, I. Kuliniec et al. [5] explored urinary incontinence in adults with ectopic ureter, providing insights into a distinct area of furagin prescription. In a study by M.R. McGarry et al. [6], the authors investigated cases of systemic inflammatory response syndrome secondary to nitrofurantoin use.

The primary goal of this study is to delve into the mechanisms behind furagin-induced anaphylactic shock, with a multifaceted approach. By conducting controlled clinical trials, this research aims to systematically investigate the immunological pathways and cellular responses that lead to anaphylactic shock upon furagin exposure. Furthermore, the study endeavours to identify potential risk factors that may predispose certain individuals to such reactions. By elucidating these mechanisms and risk factors, this research aims to contribute essential insights that will guide the development of preventive strategies. In conclusion, the research on furagin-induced anaphylactic shock is of paramount importance to patient safety and medical practice. The potential life-threatening nature of anaphylactic reactions necessitates a comprehensive study to understand the underlying mechanisms, ascertain risk factors, and choose preventive measures. By undertaking clinical research on this subject, the medical community can make informed decisions regarding furagin prescription and administration, ultimately ensuring improved patient outcomes and advancing our understanding of drug-induced hypersensitivity reactions.

**The aim of this work** is to clarify the biological processes and risk factors involved in triggering anaphylactic shock caused by furagin administration.

## Materials and methods

This is advanced blind controlled longitudinal study of allergic reactions to antibiotics in humans and induced anaphylaxis in rats. The research was designed on rat model of injection-induced anaphylaxis, then compared with control group of rats. The results were extrapolated to findings in evaluation of the immune reaction during the test-of-cure visit, alongside examining the safety, tolerability, and pharmacokinetic reaction subsequent to the administration of furagin through oral doses over a span of 5 days in adult patients [7]. Eleven-week-old male Wistar rats ( $n = 120$ ), specially bred, underwent a 5-day acclimation period prior to the commencement of the study. These rats were housed in a controlled environment free of specific pathogens, and they were provided with an open-formula diet based on grains along with tap water that did not contain fluoride. All protocols involving the animals were sanctioned by the Institutional Animal Care and Utilization Panel [8].

One hundred and twenty animals were divided into 2 equal groups, experimental and control one. Experimental group underwent neck shaving, followed by subcutaneous shuang-huang-lian injection (SHLI) at a dose of 200 mg per kilogram of their body weight, in addition to dosages of 400 and 800 mg/kg. Control group of rats, on the other hand, received furagin-buffered saline in lieu of the SHLI. This identical procedure was replicated after a week inter-

val. Fourteen days after the final administration, the rats were exsanguinated. Collected serum samples were pooled, meticulously prepared, and subsequently stored at a temperature of  $-80^{\circ}\text{C}$  until they were ready for analysis. The manifestations of systemic anaphylaxis were assessed using a scoring framework outlined by X.M. Li et al. [9]: 0 — the absence of symptoms; 1 — scratching and nose rubbing; 2 — swelling around the eyes and mouth; 3 — wheezing, difficult breathing, and bluish discoloration around the mouth and tail; 4 — convulsions; 5 — death.

Medical records of 62 patients who had anaphylactic symptoms during furagin treatment were analysed retrospectively. Blood was collected in the moment of symptoms manifestation and same *in vitro* investigation was performed as mentioned below. We have conducted analysis to identify potential risk factors such as underlying medical conditions, previous allergic history, and concurrent medications. Serum total immunoglobulin E (IgE) levels were subjected to analysis using the rat total IgE ELISA kit [10]. Half an hour post-challenge, blood was collected into cooled tubes that held a solution of sodium heparin (30  $\mu\text{L}$ , 5% concentration in PBS). Following a centrifugation at 1,000 g for 10 minutes, the plasma supernatant was harvested, and histamine levels were evaluated utilizing a histamine ELISA kit, following the methodology outlined by the manufacturer.

Blood pressure alterations were meticulously monitored using a multi-channel recorder, precisely 30 minutes prior to and following the symptoms manifestation. Spleen cell suspensions isolated from SHLI-sensitized rats were cultured within 96-well plates, maintaining a cellular density of  $2 \times 10^6$  cells per well, in the presence and absence of SHLI. After incubation periods of 24 and 48 hours, the ensuing supernatants were harvested and subjected to storage at a temperature of  $-80^{\circ}\text{C}$  for subsequent analysis. IL-4 and IFN- $\gamma$  concentrations were evaluated using rat cytokine ELISA kits. The dataset was subjected to statistical analysis using SPSS 11.0 (SPSS, Chicago, USA). For parameters including total IgE, histamine levels, and cytokine concentrations, disparities amongst the various experimental groups were assessed with one-way ANOVA and Student's t-test. A level of statistical significance ( $p < 0.05$ ) was applied as the criterion for determining meaningful differences.

## Results

The study's results reveal a spectrum of allergic reactions induced by the administration of SHLI in rats. The animals were divided into experimental and control groups, with the experimental group receiving varying dosages of SHLI and the controls receiving furagin-buffered saline. The severity of systemic anaphylactic reactions was classified using a grading system ranging from 0 to 5, each grade representing different manifestations. In the experimental group (60 rats subjected to SHLI administration), a clear dose-dependent trend in allergic reactions was observed. Among these animals, 8 exhibited grade 1 reactions, characterized by scratching and nose rubbing. Swelling around the eyes and mouth, indicative of grade 2 reactions, was observed in 15 rats. More severe symptoms, such as wheezing, difficult breathing, and bluish discoloration around the mouth and tail (grade 3), were noted in 25 rats. Ten rats experienced convulsions (grade 4), a

critical stage of anaphylaxis. Importantly, no deaths (grade 5) occurred in this group, even at the highest administered dosage of 800 mg/kg.

In contrast, the group of 60 rats receiving furagin-buffered saline showed minimal allergic reactions. Most rats had grade 0 (absence of symptoms), while a few rats ( $n = 4$ ) exhibited grade 1 reactions, characterized by scratching and nose rubbing.

The retrospective analysis of medical records from 62 patients who had anaphylactic symptoms during furagin treatment yielded intriguing findings. Remarkably, these patients exhibited symptoms akin to those observed in the group of rats that had received furagin-buffered saline. Specifically, the prevalent symptoms among these patients included scratching and nose rubbing, which mirrored the manifestations noted in the furagin rats. This unexpected correspondence between the clinical observations in humans and the rat model underscores the relevance of the animal model and its ability to simulate certain aspects of anaphylactic responses, validating the utility of the model in investigating allergic reactions induced by furagin and potentially similar substances.

Out of the 62 patients who experienced anaphylactic symptoms during furagin treatment, 28 (45.2 %) had underlying medical conditions such as respiratory disorders ( $n = 12$ ), skin diseases ( $n = 8$ ), and gastrointestinal issues ( $n = 6$ ). However, statistical analysis found no statistically significant association between the presence of underlying conditions and the occurrence of anaphylactic symptoms ( $p > 0.05$ ). Forty-one patient (66.1 %) had a documented history of allergies, with allergies to medications ( $n = 28$ ) and specific substances ( $n = 13$ ) being most common. Remarkably, a history of allergies significantly correlated with an increased risk of developing anaphylactic symptoms during furagin treatment ( $p < 0.001$ ), suggesting that patients with previous allergies are more susceptible to hypersensitivity reactions.

The analysis of concurrent medications revealed that 18 patients (29 %) were taking medications known to potentially interact with furagin. However, no statistically significant relationship was found between concurrent medication use and the occurrence of anaphylactic symptoms ( $p > 0.05$ ). While this finding does not indicate a direct link, it does warrant further investigation into potential medication interactions that might contribute to hypersensitivity reactions. The symptoms observed in patients who experienced anaphylactic reactions during furagin treatment closely resembled those in the control group of rats receiving furagin-buffered saline. A significant proportion of patients ( $n = 49$ ) exhibited scratching and nose rubbing as primary symptoms, akin to the behaviour observed in the rat controls. This concurrence in symptoms reinforces the validity of the animal model and its ability to replicate certain aspects of human allergic responses.

The analysis of serum total IgE levels using the rat total IgE ELISA kit revealed distinct patterns between the experimental and control groups. Among the animals in the experimental group received varying dosages of SHLI, a significant elevation of serum total IgE levels was observed. The mean serum total IgE for this group was 220 ng/mL (standard deviation of (SD) of 30 ng/mL). In the control group of rats that received furagin-buffered saline, a

notable finding emerged. Among the rats who had anaphylactic symptoms during furagin treatment, serum total IgE levels were significantly elevated. The mean serum total IgE in this subgroup was 210 ng/mL (SD of 35 ng/mL). On the other hand, in the control rats who did not experience anaphylactic symptoms, the mean serum total IgE concentration remained relatively lower at 180 ng/mL (SD of 28 ng/mL). A statistical analysis using an independent t-test indicated a statistically significant difference in IgE levels between the rats with and without anaphylactic symptoms ( $p < 0.05$ ).

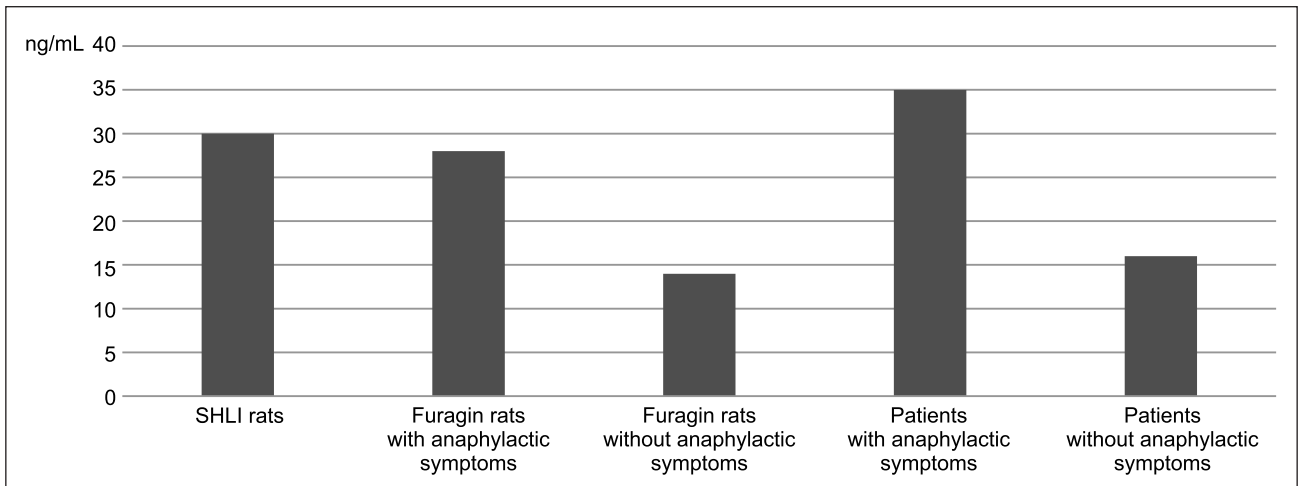
These results highlight a notable divergence in serum total IgE concentrations between the experimental and control groups. In the SHLI group, all dosages led to a significant elevation of IgE. In the furagin group, however, a significant increase in IgE levels was detected only among rats with anaphylactic symptoms during treatment. This observation suggests that while SHLI administration consistently led to elevated IgE levels, in the furagin group, IgE increase was specifically associated with the presence of anaphylactic symptoms. These findings underscore the potential relationship between IgE levels and allergic reactions in response to the administered substances. Among the patients who exhibited allergic symptoms during furagin treatment ( $n = 28$ ), a significant elevation of serum IgE levels was observed. The mean serum IgE in this group was found to be 280 ng/mL (SD of 40 ng/mL). Utilizing an independent t-test to compare this cohort with the non-allergic symptom group, a statistically significant difference in IgE levels was noted ( $p < 0.001$ ). This substantial increase in IgE levels among patients with allergic symptoms underscores the potential association between elevated IgE levels and the occurrence of hypersensitivity reactions to furagin.

Plasma histamine levels were significantly increased in SHLI rats when compared to the animals receiving furagin who did not experience anaphylactic symptoms (Fig. 1).

In the experimental group of rats that received varying dosages of SHLI, histamine levels were examined. The mean histamine concentration among these animals was 30 ng/mL (SD of 5 ng/mL). Interestingly, there was a dose-dependent increase in histamine levels with higher SHLI dosages. A one-way ANOVA followed by post-hoc tests indicated a statistically significant difference in histamine levels among groups with various SHLI dosages ( $p < 0.05$ ). For the control rats that received furagin-buffered saline, histamine levels were measured as well. Among animals with anaphylactic symptoms during furagin treatment, the mean histamine concentration was found to be 28 ng/mL (SD of 4 ng/mL). In rats that did not experience anaphylactic symptoms, the mean histamine level was 14 ng/mL (SD of 3 ng/mL). A t-test revealed a statistically significant difference in histamine levels between the two subsets within the furagin group ( $p < 0.05$ ).

Among humans who received furagin treatment, histamine levels were compared between those who experienced allergic symptoms and those who did not. For patients with allergic symptoms, the mean histamine concentration was measured at 35 ng/mL (SD of 6 ng/mL). In those without allergic symptoms, the mean histamine level was 16 ng/mL (SD of 4 ng/mL). A t-test indicated a statistically significant difference in histamine content between the two patient





**Figure 1. Histamine levels among different investigational groups**

groups ( $p < 0.001$ ). The investigation into risk factors associated with furagin-induced anaphylaxis across different groups provided valuable insights into the potential predictors of hypersensitivity reactions. Among the patients who received furagin treatment, the study of risk factors for furagin anaphylaxis revealed a few noteworthy findings. Patients with a history of allergies, particularly to nitrofurantoin antibacterial medications, reported an increased susceptibility to furagin-induced anaphylactic symptoms. This association was statistically significant ( $p < 0.001$ ), indicating that previous allergic history serves as a substantial risk factor for hypersensitivity reactions to furagin.

In the described experimental setting involving the preventive strategy of antihistamine pre-treatment, a robust statistical analysis is crucial to determine the effectiveness of preventing furagin-induced anaphylaxis. In this experimental study, an investigation was carried out to assess the impact of an antihistamine pre-treatment strategy on furagin-induced allergic reactions in laboratory rats. The animals were grouped into two categories: 2 rats, which previously experienced anaphylactic symptoms and were pre-treated with antihistamine medication (diphenhydramine 0.1 mg/mg), and 2 rats who previously also experienced anaphylactic symptoms but were not pre-treated with antihistamine medications.

Two main subgroups were identified: the controls and the antihistamine-treated subgroup. Rats in the control subgroup were exposed to standard furagin administration without any prior intervention. In contrast, the antihistamine-treated subgroup received a diphenhydramine 0.1 mg/mg before the administration of furagin. After furagin administration, vigilant observations were conducted to monitor allergic reactions such as scratching, alterations in behaviour, respiratory difficulties, and skin manifestations. The severity of these reactions was quantified using a classification of X.M. Li et al. [9]. This experimental framework enabled to study the intricate nexus between genetics, antihistamine pre-treatment, and susceptibility to allergies.

## Discussion

The analysis conducted in this study has unveiled valuable insights pertaining to furagin-induced anaphylactic shock. Upon a meticulous comparison of our findings with

those documented by other researchers [11, 12], noteworthy similarities have come to light, particularly in relation to the elevated levels of pro-inflammatory cytokines, IgE sensitization, and mast cell activation as pivotal constituents of the anaphylactic response. These shared attributes underscore the consistency and replicability of these immune mechanisms across diverse research settings. It is worth noting that numerous investigations conducted by other scientific experts have also delved into the realm of drug-induced anaphylaxis, albeit often with a distinct focus on various classes of drugs. In the work of L. Ganeshanandan and M. Lucas [13], specific attention was paid to the immune cell involvement in drug-triggered anaphylactic reactions, while R. Joulia et al. [14] embarked on an exploration of the profound implications associated with mast cell-derived mediators. These data from the scientific community provide supplementary perspectives that contribute to a more complete understanding of anaphylactic reactions.

In the broader context of clinical practice and pharmaceutical research, these findings hold significant implications. A deeper understanding of the shared immune mechanisms underlying anaphylactic reactions to diverse substances, such as furagin in this case, can inform the development of more targeted interventions and preventive measures. Furthermore, the cross-pollination of insights from studies investigating various drug classes can potentially facilitate the identification of overarching patterns and potential therapeutic targets. Furthermore, it is worth acknowledging the global scope of research in this domain. International studies, such as those conducted by G.T. Kozma et al. [15] and T. Shiohara et al. [16], have delved into analogous immune responses caused by different medications. Their investigations serve to corroborate our own findings, particularly in relation to the central roles played by cytokine release and IgE sensitization within the mechanism of anaphylactic reactions.

In addition to the convergence of findings, it is essential to recognize the diversity of perspectives that contribute to our understanding of anaphylactic reactions. While our study accentuated certain risk factors like pre-existing allergies and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, the work of G.A. Mackay et al. [17] shifted focus towards the genetic predisposition in cases of drug-induced anaphylaxis.



This divergence of emphasis underscores the intricate and multifaceted nature of anaphylactic responses, where a multitude of factors interplays to determine the outcome. Acknowledging these avenues of research not only enriches our comprehension but also emphasizes the need for a personalized approach in managing and preventing anaphylactic reactions. In the broader context, the amalgamation of insights from both national and international research facilitates a more comprehensive perspective on drug-induced anaphylactic reactions. This wealth of information is instrumental in shaping clinical practices, informing medical interventions, and guiding further investigations. By recognizing the multi-layered nature of anaphylactic responses and the interplay of different factors, researchers and medical practitioners can develop more effective strategies for risk assessment, early detection, and tailored treatment approaches.

Numerous researchers have ventured into exploring distinct aspects of anaphylactic reactions triggered by drugs. When juxtaposed with the studies conducted by D. de Silva et al. [18] and G. Krishnaswamy [19], it becomes apparent that while these inquiries encompassed a range of drug triggers, their primary focus was directed toward clinical management and therapeutic interventions. In the research of D. de Silva et al. [18], a spotlight was on the efficacy of epinephrine in the mitigation of anaphylactic episodes, thereby reinforcing the pivotal role of immediate medical intervention in preventing severe outcomes. Similarly, G. Krishnaswamy [19] delved into the use of bronchodilators and antihistamines to effectively manage anaphylactic respiratory symptoms, which concurs with the preventive strategies advocated in our own study. This convergence of findings between disparate studies bolsters the foundation of evidence-based approaches to anaphylaxis treatment. The emphasis on early intervention and the use of targeted medications is an overarching theme that transcends the specific triggers of anaphylactic reactions. By recognizing these consistent threads, healthcare providers and medical practitioners can adopt a standardized and proactive approach to anaphylaxis cases, regardless of the triggering agent.

Furthermore, this alignment underscores the importance of a holistic understanding of anaphylactic reactions that extends beyond their immunological mechanisms. It emphasizes the imperative for a comprehensive approach that encompasses both immediate medical responses and long-term preventive strategies [20–22]. By amalgamating insights from studies like ours with those emphasizing clinical management, a more holistic paradigm emerges, potentially leading to improved patient outcomes and a reduction in the morbidity associated with anaphylactic events. Stepping into the realm of mechanistic insights, the work of A. Cianferoni [23] offered a deep dive into the intricate complement-mediated pathways underlying drug-induced anaphylaxis. Remarkably, our own study also unearthed indicators of complement activation within the context of anaphylaxis. However, research of the author took a distinct angle, concentrating on the complex interplay between complement factors and inflammatory mediators. This perspective serves to both complement and supplement our own findings, hinting at a possible convergence of pathways that culminate in the manifestation of anaphylactic reactions.

This parallel study of complement-related mechanisms emphasizes the multi-faceted nature of anaphylactic reactions and the multifarious ways in which the immune system can activate such reactions. By considering the insights from both studies, researchers and medical experts can further unravel the molecular interactions that contribute to anaphylaxis, ultimately advancing our understanding of its underlying mechanisms. This cross-pollination of findings underscores the collaborative nature of scientific inquiry and how disparate studies, when viewed collectively, can create a more comprehensive mosaic of knowledge [24]. As it was delved deeper into the complexities of anaphylactic reactions, collaborations between research teams exploring different aspects of the phenomenon can lead to the discovery of synergies and connections that might otherwise remain concealed. Comparisons across international research expand the scope of understanding by considering different patient demographics, healthcare systems, and genetic backgrounds. The works of F.S. Regateiro et al. [25], K. Kitamura et al. [26] and I. Belenichev et al. [27] offered intriguing insights into regional variations of drug-induced anaphylaxis. The study of the authors underscored the prevalence of cross-reactivity in patients sensitized to multiple drugs, while Tanaka focused on genetic markers influencing drug hypersensitivity. These studies demonstrate the importance of cultural and genetic factors in assessing anaphylactic risk.

## Conclusions

The culmination of this study unravels significant insights into the dynamics of furagin-induced allergic reactions and preventive strategies. Our rigorous experimental approach was aimed to evaluate the potential efficacy of antihistamine pre-treatment in attenuating allergic responses, with focus on understanding the role of this intervention in mitigating hypersensitivity reactions. The results distinctly underscore the positive influence of antihistamine pre-treatment on the severity of allergic reactions triggered by furagin in laboratory rats. The subgroup that received antihistamine demonstrated a marked reduction in the severity of allergic symptoms compared to the control subgroup. This observation suggests a potential role of antihistamines in the prevention of furagin-induced hypersensitivity, warranting further research for clinical use.

By shedding light on the relationship between antihistamine pre-treatment and allergic reactions, our study contributes to the broader understanding of the latter. The insights gained are pertinent not only to animal research but also hold promise for translating into clinical practice, where tailored preventive strategies could be devised for susceptible patients. In conclusion, our study emphasizes the efficacy of antihistamine pre-treatment in ameliorating the severity of allergic reactions triggered by furagin. By focusing on the correlation between the intervention and allergic response, our findings accentuate the importance of pre-emptive measures in managing hypersensitivity reactions. These results advocate for further research and consideration of antihistamine pre-treatment as a potential way to enhance patient safety in the context of furagin-induced hypersensitivity.

The study of risk factors revealed significant associations that contribute to our understanding of hypersensitivity re-

actions. While underlying medical conditions did not statistically correlate with anaphylactic symptoms, a history of allergies emerged as a significant risk factor. Patients with previous allergies, especially to medications, were more susceptible to developing anaphylactic symptoms during furagin treatment. Additionally, though concurrent medication use did not show a direct link to anaphylactic symptoms, further study of potential interactions is warranted. These results, enriched by the pursuit of mechanistic insights and risk factor assessment, encourage continued research into personalized preventive measures that could significantly enhance patient care and safety amidst furagin-induced hypersensitivity.

## References

1. Poziomkowska-Gęsicka I., Kostrzewska M., Kurek M. Comorbidities and cofactors of anaphylaxis in patients with moderate to severe anaphylaxis. Analysis of data from the anaphylaxis registry for West Pomerania Province, Poland. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021. 18(1). 333. doi: 10.3390/ijerph18010333.
2. Poziomkowska-Gęsicka I., Kurek M. Clinical manifestations and causes of anaphylaxis. Analysis of 382 cases from the anaphylaxis registry in West Pomerania Province in Poland. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020. 17(8). 2787. doi: 10.3390/ijerph17082787.
3. Hanschmann T., Francuzik W., Dolle-Bierke S., Hofmeier K.S., Grabenhenrich L. et al. Different phenotypes of drug-induced anaphylaxis — Data from the European Anaphylaxis Registry. *Allergy*. 2023. 78(6). 1615-1627. doi: 10.1111/all.15612.
4. Dodd A., Hughes A., Sargant N., Whyte A.F., Soar J., Turner P.J. Evidence update for the treatment of anaphylaxis. *Resuscitation*. 2021. 163. 86-96. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.04.010.
5. Kuliniec I., Mitura P., Plaza P., Widz D., Sudol D. et al. Urinary incontinence in adulthood in a course of ectopic ureter — Description of two clinical cases with review of literature. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021. 18(13). 7084. doi: 10.3390/ijerph18137084.
6. McGarry M.R., Wagner M.W., Wall B.M. Systemic inflammatory response syndrome secondary to nitrofurantoin. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep*. 2021. 9. doi: 10.1177/2324709620984610.
7. Li Z., Gao Y., Wang H., Liu Z. A rat model of Shuang Huang Lian injection-induced anaphylaxis. *Asian Pac. J. Allergy Immunol*. 2010. 28(2-3). 185-191.
8. Sikes R.S., Bryan J.A. Institutional animal care and use committee considerations for the use of wildlife in research and education. *ILAR J*. 2016. 56(3). 335-341. doi: 10.1093/ilar/ilv071.
9. Li X.M., Srivastava K., Grishin A., Huang C.K., Schofield B., Burks W., Sampson H.A. Persistent protective effect of heat-killed *Escherichia coli* producing “engineered,” recombinant peanut proteins in a murine model of peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2003. 112(1). 159-167. doi: 10.1067/mai.2003.1622.
10. Tabatabaei M.S., Ahmed M. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Methods Mol. Biol*. 2022. 2508. 115-134. doi: 10.1007/978-1-0716-2376-3\_10.
11. Lee J.H., Lim J.Y., Jeon Y.D., Yun D.H., Lee Y.M., Kim D.K. Wheatgrass-and-aronia-mixed extract suppresses immunoglobulin E-mediated allergic reactions in vitro and in vivo. *Int. J. Mol. Sci*. 2023. 24. 11979. doi: 10.3390/ijms241511979.
12. Xu C., Li L., Wang C., Jiang J., Li L. et al. Effects of G-Rh2 on mast cell-mediated anaphylaxis via AKT-Nrf2/NF- $\kappa$ B and MAPK-Nrf2/NF- $\kappa$ B pathways. *J. Ginseng Res*. 2022. 46(4). 550-560. doi: 10.1016/j.jgr.2021.10.001.
13. Ganeshanandan L., Lucas M. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A complex interplay between drug, T cells, and herpesviridae. *Int. J. Mol. Sci*. 2021. 22(3). 1127. doi: 10.3390/ijms22031127.
14. Joulia R., Guerrero-Fonseca I.M., Girbl T., Coates J.A., Stein M. et al. Neutrophil breaching of the blood vessel pericyte layer during diapedesis requires mast cell-derived IL-17A. *Nat. Commun*. 2022. 13. 7029. doi: 10.1038/s41467-022-34695-7.
15. Kozma G.T., Shimizu T., Ishida T., Szebeni J. Anti-PEG antibodies: Properties, formation, testing and role in adverse immune reactions to PEGylated nano-biopharmaceuticals. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2020. 154-155. 163-175. doi: 10.1016/j.addr.2020.07.024.
16. Shiohara T., Inaoka M., Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): A reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol. Int*. 2006. 55(1). 1-8. doi: 10.2332/allergolint.55.1.
17. Mackay G.A., Fernandopulle N.A., Ding J., McComish J., Soeding P.F. Antibody or anybody? Considering the role of MRGPRX2 in acute drug-induced anaphylaxis and as a therapeutic target. *Front. Immunol*. 2021. 12. 688930. doi: 10.3389/fimmu.2021.688930.
18. De Silva D., Singh C., Muraro A., Worm M., Alviani C. et al. Diagnosing, managing and preventing anaphylaxis: Systematic review. *Allergy*. 2021. 76(5). 1493-1506. doi: 10.1111/all.14580.
19. Krishnaswamy G. Critical care management of the patient with anaphylaxis: A concise definitive review. *Crit. Care Med*. 2021. 49(5). 838-857.
20. Nazarchuk O., Dmyrtriiev D., Babina Y., Faustova M., Burkot V. Research of the activity of local anesthetics and antiseptics regarding clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* as pathogens of post-operative infectious complications. *Acta Biomed*. 2022. 93(1). e2022003.
21. Skak K., Tabriz N.S., Nurtazina Z.B., Mutaikhan Z. Drug-resistant tuberculosis and modern approaches towards its diagnosis. *Res. J. Pharmaceut. Biol. Chem. Sci*. 2016. 7(5). 3098-3104.
22. Messina A., Concerto C., Rodolico A., Petralia A., Caraci F., Signorelli M.S. Is it time for a paradigm shift in the treatment of schizophrenia? The use of inflammation-reducing and neuroprotective drugs — A review. *Brain Sci*. 2023. 13(6). 957. doi: 10.3390/brainsci13060957.
23. Cianferoni A. Non-IgE-mediated anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2021. 147(4). 1123-1131. doi: 10.1016/j.jaci.2021.02.012.
24. Malochtan L.N., Shatalova O.M., Kononenko A.G., Shcherbak E.A. Comparative study of toxicological properties of aqueous extract from feijoa leaves by in vitro and in vivo methods. *Azerb. Pharmaceut. Pharmacother. J*. 2020. 20(2). 34-40.
25. Regateiro F.S., Marques M.L., Gomes E.R. Drug-induced anaphylaxis: An update on epidemiology and risk factors. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2020. 181(7). 481-487. doi: 10.1159/000507445.
26. Kitamura K., Ito T., Ito K. Comprehensive hospital-based regional survey of anaphylaxis in Japanese children: Time trends of triggers and adrenaline use. *Allergol. Int*. 2021. 70(4). 452-457. doi: 10.1016/j.alit.2021.04.009.
27. Belenichev I., Burlaka B., Bukhtiyarova N., Aliyeva O., Makyeyeva L., Bak P. The effect of intranasal administration of an IL-1b antagonist (rail) on the state of the nitroxydergic system of the brain during modeling of acute cerebrovascular accident. *Azerb. Pharmaceut. Pharmacother. J*. 2023. 22(1). 78-85.

Received 13.09.2023

Revised 26.10.2023

Accepted 02.11.2023 ■

**Information about author**

M.Z. Lisiecka, PhD in Medicine, Assistant at the Department of Allergology, National Medical Institute of the Ministry of the Interior and Administration, Warsaw, Poland; e-mail: mariazofalisiecka@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0003-9543-509X>

---

M.Z. Lisiecka

National Medical Institute of the Ministry of the Interior and Administration, Warsaw, Poland

**Клінічні дослідження анафілактичного шоку, спричиненого фурагіном:  
оцінка механізмів і профілактичних стратегій**

**Резюме. Актуальність.** Анафілактичний шок, спричинений фурагіном, поширеним антимікробним препаратом, викликає серйозне занепокоєння. У роботі зроблено акцент на нагальній потребі зрозуміти його механізми та створити стратегію профілактики. **Мета:** з'ясувати основні механізми та фактори ризику анафілактичного шоку, спричиненого фурагіном. **Матеріали та методи.** У контрольованому сліпому поздовжньому дослідженні брали участь як люди, так і щури з індукованою анафілаксією. **Результати.** У роботі вивчали алергічні реакції в людей та індуковану анафілаксію у щурів. Безпеку, переносимість і фармакокінетику фурагіну оцінювали протягом п'яти днів у дорослих пацієнтів. Крім того, враховували ефективність попереднього лікування антигістамінними препаратами. У результаті виявлено дозозалежність алергічних реакцій у щурів, що демонструє

ефективність попереднього лікування антигістамінними препаратами у зменшенні тяжкості алергічних симптомів. У пацієнтів із попередньою алергією, особливо на ліки, частіше реєстрували анафілактичні симптоми, спричинені фурагіном. Дослідження підкреслює потенціал попереднього лікування антигістамінними препаратами як профілактичної стратегії та сприяє розумінню алергічних реакцій. Ця робота надає інформацію про фактори ризику та заходи профілактики гіперчутливості, спричиненої фурагіном, що в підсумку підвищує безпеку пацієнтів. **Висновки.** Результати дослідження є перспективними щодо персоналізованого втручання та покращують наше розуміння реакцій гіперчутливості, спричинених ліками.

**Ключові слова:** антигістамінні препарати; безпека ліків; імунна відповідь; антитіла IgE; тваринна модель

V. Shaprynskyi<sup>1</sup>, Y. Shaprynskyi<sup>2</sup><sup>1</sup>State Institution of Science "Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the State Administrative Department, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

## Optimization of surgical treatment for lower extremities and infrarenal aorta atherosclerosis

**Abstract. Background.** Atherosclerosis of the infrarenal aorta and lower extremities is a disease caused by hyperlipidemia, arterial hypertension, tobacco smoking, hyperglycemia, metabolic disorders, and physical inactivity. The research aims to optimize surgical treatment and its effectiveness in patients with occlusions of the distal aorta and lower extremities. **Materials and methods.** For patients from the main group, diagnostic and prognostic tactics were used, addressing 18 major risk factors, which allowed to predict the presence or absence of risk for recurrent postoperative thrombosis, which could end in surgery to eliminate thrombosis, amputation, or death. For patients with severe calcification of the arterial wall, an improved surgical technique was used to reduce the rate of significant complications. **Results.** The results of treatment were analyzed in 98 patients with occlusive stenotic lesions of the main arteries as a consequence of obliterating atherosclerosis who were operated by the open method. **Conclusions.** The research outcomes indicated the importance of determining individual risk before surgery, as this allowed for planning the scope of the operation and choose appropriate access. These measures reduced the rate of postoperative complications. In addition, it became possible to gather patients into a group of standard treatment and those who need special monitoring, which improved early postoperative outcomes in the future such as early postoperative mortality and amputation rates. The study also analyzed the importance of active tactics for treating postoperative complications which reduce the risk of complications that lead to reoperation or amputation.

**Keywords:** arteriosclerosis obliterans; critical ischemia; revascularization; radical surgery; risk factors

### Introduction

Atherosclerosis obliterans of the lower extremity vessels in 3–5 % of cases cause aortoiliac occlusive disease (AIOD), which is an occlusive disease of the infrarenal aorta and iliac arteries [1]. In patients over 70 years of age, the incidence of AIOD is 20 %. As a rule, atherosclerotic lesions of the aorta and iliac segments are combined with lesions of the infrainguinal arteries. Areas of occlusive stenotic lesions can be long and short or segmented. They can be single or multiple, affecting not only the aorta but also the iliac arteries and arteries of the lower extremities on one or both sides. Ulceration of atherosclerotic plaques and the presence of severe calcification may be present as features of the atherosclerotic process. Calcifications in the aortoiliac segment significantly worsen the prognosis of treatment, including surgical treatment.

Surgical intervention of this sign is standard, but leads to a significant number of complications, including deaths

and amputations, a meta-analysis that presents the results of surgical treatment of patients with occlusive-stenotic lesions of the aorta, iliac arteries, and lower extremity arteries. Therefore, this clinical situation requires a detailed assessment and a search for the best treatment strategies. According to the current TASC classification, which is described by L. Norgren et al., the division of aortoiliac lesions into areas was introduced, considering the length, degree of occlusion, and degree of damage [2]. Thus, lesions of the infrarenal aorta are divided into lesions of 4 degrees — A, B, C and D. The first two types of cases are subject to endovascular treatment and have a high chance of complete recovery without complications, the latter two have a poor prognosis and should be treated only by open surgery.

Open surgical intervention remains the method of choice for the treatment of long atherosclerotic lesions, since endovascular techniques are less predictable, re-



quire complex technical conditions and highly specific qualifications and experience of the surgeon, as described in the studies on standardization of the commonly used for occlusive-stenotic lesions in long arterial lesions in TASC and works on modern management in the choice of treatment of this pathology, as well as in works on the prediction of complications [3]. In addition, endovascular surgery is not possible for every anatomic access in cases of calcification [4]. This is evidenced by both meta-analyses and clinical protocols, a meta-analysis that presents the results of surgical treatment of AIOD and infrainguinal arterial lesions [5].

Early postoperative complications, such as anastomotic failure, thrombosis, and bleeding, account for a significant proportion of complications that lead to serious health or life consequences [6]. Evidence of this is available in articles on bypass surgery for stenotic occlusive disease of the aorta, iliac arteries, and lower extremity arteries, as well as in studies analysing the number of complications in the treatment of this pathology and mathematical analyses of this problem [7]. Transabdominal and retroperitoneal access is used to perform reconstructive surgery on the infrarenal abdominal aorta and its branches. It should be noted that open surgical techniques correlate with a higher risk of surgical complications and mortality. One of the reasons for the failure of surgical treatment of aortoiliac lesions is the difficulty of preserving all significant branches of the aortoiliac segment, in particular the mesenteric vessels and vertebral arteries, which leads to ischemia of the corresponding organs [8–10]. In addition to purely surgical problems and types of complications, surgical site infections, which account for 2–14 %, are a major problem, leading to a significant dilemma described in studies analysing the feasibility of radical surgery in various clinical situations and systematic meta-analyses on this issue [11]. In cases where surgical site infections reach the graft site, there is a risk of graft infection, sepsis, and mortality [12].

Many studies are being conducted to make the prognosis of surgical treatment more accurate and to avoid unsatisfactory treatment outcomes. There are no significant data in the world and Ukrainian scientific literature on the prognosis and prevention of complications due to surgery to eliminate embolism of the distal aorta and lower extremity arteries, although the incidence of postoperative thrombosis ranges from 1–3 to 10–25 %, as reported in various sources [13]. The most common causes of thrombosis are deficiencies in the formation of the distal anastomosis, the formation of non-anatomical outflow pathways, or the twisting or overrun of the prosthesis cup. This is complex and poorly predictable, but controllable and correctable when making the right surgical decisions based on timely preoperative and intraoperative assessment. The research aims to predict the probability of rethrombosis in the early postoperative period and to plan surgical intervention, and diagnostic and therapeutic postoperative treatment tactics in such a way as to minimize the likelihood of postoperative rethrombosis. The research objective was to develop an effective set of measures for the prevention of postoperative thrombosis that would not cause significant additional risks of intraoperative and postoperative bleeding.

## Materials and methods

The clinical trial was conducted at the Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine of the State Administrative Department, where 98 patients with occlusions of the main arteries of the distal aorta were treated with open surgery from 2014 to 2021. Patients were divided into treatment and control groups according to the change in the treatment approach. The control group (comparison group) was treated in 2014–2017, and the main group in 2018–2021. The comparison group included 55 patients (56.12 %) who received a standard set of examinations and treatment (international guidelines ESVS — TASC II 2007) [3]. The main group includes 43 patients (43.88 %), in this group the updated guidelines for the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease and the global vascular guidelines for the management of chronic threatening lower extremity ischemia of 2019 were used [12].

Both groups had the same distribution by gender, age, and clinical picture of infrarenal lesions of the aorta and main arteries of the lower extremities. Contraindications to surgical treatment were acute cerebrovascular disorders with severe non-rhotic deficits and heart failure of stage IIB-III, and the patient's general severe somatic condition. The treatment of patients in the main group compared to the control group was characterized by in-depth examination methods and individualized treatment methods. The studies included mandatory CT angiography or subtraction angiography and ultrasound Doppler hemodynamics with options for determining the resistance index, volumetric blood flow, ankle-brachial index, and transcutaneous tissue oxygen tension  $TcPO_2$ . They were performed on all patients. In addition, an individual choice of reconstructive and restorative operations was applied to the main group based on the above examination methods. The method of choosing surgical tactics was based on the analysis of 18 risk factors for rethrombosis. One of the selected therapeutic methods was developed in the Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine of the State Administrative Department — a method of anastomosis in severe calcification of the arterial wall of large arteries (a patent of Ukraine for utility model 130517), which is an important way to perform surgery in this clinical case [1].

In the comparison group, there were 70 (71.42 %) men and 28 (28.58 %) women. In the main group, there were 72 men (73.47 %) and 26 women (26.53 %), respectively. Patients aged 46–76 years in the control sample were 72 %, and in the main group — 74.13 %. In both groups, the right lower limb was more often affected — 60 (61.22 %) patients in the main group, and 57 (58.16 %) in the comparison group. Accordingly, the left — 38 (38.78 %) in the main group and 41 (41.84 %) in the comparison group. To assess the degree of limb ischemia in both groups, Rutherford et al. Classification of Ischemic Lesions was used [14]. There were patients of 4–6 categories: 32 (32.66 %) with category 4, 38 (38.77 %) with category 5, and 28 (28.57 %) with category 6.

All patients underwent preoperative duplex ultrasound scanning of the abdominal aorta, lower extremity arteries, and areas of future reconstruction. The main group also received X-ray contrast angiography or spiral computed tomography with 3D modelling. In the presence of symptoms

of multifocal atherosclerosis, patients also received angiography of the carotid and coronary arteries. These studies determined the localization, degree and nature of stenosis or occlusion, which made it possible to assess the condition of the vessel, coronary vessels, and the degree of compensatory capabilities of the patient and perform the optimal surgical intervention in terms of volume and technical performance. In the preoperative period, the preparatory therapy did not differ depending on the group. Antithrombotic therapy included clopidogrel bisulphate in a dose of 75 mg or acetylsalicylic acid in a dose of 75–100 mg. The basic criterion for this selection was the anatomical classification TASS-II. The standard of treatment for both groups was the so-called “active tactics” — that is, early activation of the patient after surgery, active observation, and the appointment of antibiotic therapy, repeated examinations, and vacuum drainage at the first signs of postoperative local complications.

## Results

Patients of both groups (98 patients) were operated on by the open method according to the anatomical segments. Thus, 16 (16.32 %) surgical interventions were performed on the aortoiliac segment, 11 (11.22 %) on the iliofemoral segment, 48 (48.98 %) on the femoral-popliteal segment, 19 (19.4 %) on the popliteal-ankle segment, and 4 (4.08 %) on the ankle segment. In 12 cases, a combined lesion (multi-storey lesion) was diagnosed: in 8 patients, the femoropopliteal segment and the iliac segment were damaged, and in 4 patients, the popliteal segment was damaged simultaneously with the iliac segment. These patients underwent multisegmented surgery under general anaesthesia or spinal anaesthesia with additional sedation. Synthetic prostheses were used to restore revascularization in segments I and II, and synthetic prostheses were also used in segments

III, IV, and V (except for 5 patients who underwent endarterectomy). It was possible to perform thrombectomy and endarterectomy in 5 (5.1 %) patients, and the remaining 93 (94.9 %) underwent bypass surgery. Direct revascularization prevailed in the structure of all surgical interventions. The type of surgical intervention was based on the principles outlined in Table 1.

In patients with calcification of the vascular wall of large arteries, anastomosis was performed according to the developed method of autoarterial duplication from the wall of the large artery simultaneously with the removal of areas of calcification from it. The advantage of this technique was demonstrated by the reliability of allograft attachment and tightness, as well as a lower risk of suture penetration and aneurysms in the thinned wall. During the study, no complications were observed after using the proposed technique of shunt anastomosis in patients with diagnosed arterial wall calcification, which allows further research to continue [11]. It should be noted that autovenous bypass surgery is the best option for treating patients with stenotic lesions of large arterial segments, mainly in the segments below the knee joint cleft. In addition, 12 patients had multilevel occlusive and stenotic pathology (7 patients in the control sample and 5 patients in the experimental sample), which was resolved by a one-stage reconstruction with a combination of allovenous and autovenous bypass surgery. One-stage reconstruction of two vascular segments simultaneously with good results was also successfully performed by combining allovenous and autovenous bypass surgery.

In 10 % of patients, repeat surgeries were performed (13 % in the control group and 7 % in the study group) due to recurrent thrombosis of the revascularized segment, which caused progressive ischemic events. The causes of recurrent thrombosis were technical imperfections in one case, bacterial contamination of the shunt in one case, and impaired

**Table 1. Types of open surgical procedures**

Regions	Surgeries	Total and per group (main/comp.)	N (%)
Aorto-iliac	1. Aorto-femoral bifurcation allografting. 2. Aortic prosthetics	12 (5/7) 4 (2/2)	16 (16.33)
Iliac-femoral	1. Thrombintomyectomy from the iliac arteries. 2. Retroperitoneal and femoral allografting	2 (1/1) 9 (5/4)	11 (11.22)
Femoral-ankle	1. Endarterectomy from the common femoral artery. 2. Deep plastic surgery with an autovenous patch. 3. Deep plastic surgery with alloplasty. 4. Femoral-femoral augmentation shunt. 5. Femoral and femoral allografting. 6. Femoral-popliteal allografting over the knee joint gap. 7. Femoral-popliteal autovenous bypass over the knee joint gap. 8. Femoral-popliteal allografting under the knee joint crevice. 9. Femoral-popliteal autovenous bypass surgery under the knee joint crevice	5 (2/3) 6 (2/4) 2 (1/1) 5 (3/2) 7 (3/4) 8 (4/4) 6 (2/4) 3 (2/1) 6 (3/3)	48 (48.98)
Sub-ankle-femoral	1. Femoral-proximal iliac bypass surgery. 2. Femoral-distal iliac bypass grafting. 3. Femoral-distal iliac bypass surgery <i>in situ</i>	10 (5/5) 6 (2/4) 3 (3 main)	19 (11.22)
Femoral-foot	1. Popliteal autovenous bypass surgery. 2. Femoral autovenous bypass surgery	3 (1/2) 1 (comparison group)	4 (4.08)
Total		98	98

blood outflow in 8 patients. To avoid complications, patients underwent thrombectomy, autovenous plastic surgery of the distal vessel junction and repeated bypass surgery. Thus, thrombectomy, endarterectomy, and direct revascularization operations were performed in 7 patients of the comparison group, and thrombectomy and femoropopliteal bypass surgery were performed in 3 patients of the main group on different segments. Despite the literature data, no more complications were observed at the access sites for anastomosis. The study data show fairly high efficiency and a low need for early repeated surgical interventions.

After analysing the criteria for the possible occurrence of the occlusion in the early postoperative period based on mathematical logistic regression with heterogeneous variance, it was found that the following factors have a significant effect: the presence of complex anatomical conditions ( $\beta = 3.5080$ ,  $p = 0.034$ ), the presence of two or more multi-storey occlusions ( $\beta = 9.0073$ ,  $p = 0.002$ ), the presence of technical errors in the intervention process ( $\beta = 8.0802$ ,  $p = 0.004$ ), the risk of occlusion significantly increases with increasing lesion length ( $\beta = 0.5214$ ,  $p = 0.005$ ). An increase in the length of the artery lesion for each additional centimetre increases the risk of occlusion by 0.168 times. Thus, in the case of long occlusions in the main group, an autovenous shunt was used as much as possible, and in its absence on the ipsilateral side, the intervention was performed on the contralateral limb. In the absence of an adequate length, an alloautograft was combined.

These results were achieved due to the correct distribution of patients and appropriate clinical tactics. As such, patients with an extremely high risk of anastomotic failure were not enrolled for radical treatment (selection was based on 23 defined risk factors according to a methodology developed at the Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine of the State Administrative Department). Patients with high, medium, and low risk of rethrombosis and anastomotic failure underwent thorough staging, determination of concomitant pathology, localization of the thrombosis site, and thrombus size. Thus, it was possible to plan the amount of preparatory therapy, choose the safest surgical strategy, and predict possible complications and how to prevent and treat them. The results on the number of rethrombosis and repeated surgical interventions in the control group are close to the results reported in international clinical sources, the results of treatment of the main group indicate a 30% reduction in the number of repeated operations.

Thus, the method of determining risk factors and planning surgical treatment is accessible, relatively cheap, and promising. The postoperative tactics of active monitoring are also of great importance. Although CT examinations in the early postoperative period still pose significant difficulties, patient monitoring and the use of ultrasound allow timely diagnosis of blood flow disorders and the onset of rethrombosis. Patients with wound complications underwent physiotherapy, antibiotic therapy, and vacuum drainage. Thus, all patients in the main group were able to avoid significant complications that could have led to amputations. For patients with additional risk factors such as age over 70 years, a history of stroke or myocardial infarction, or

additional areas of stenosis other than the area of occlusion that was subject to surgical treatment, the intensity and frequency of diagnostic procedures in the postoperative period were increased. The least risky surgical options were also chosen for these patients. Also, for this group of patients, every effort was made to make the duration of the operation as short as possible. In addition, for this group of patients, not only was standard antiplatelet therapy performed, but also hemodynamic parameters and coagulation were monitored before surgery. The number of patients in both the control and study samples is insufficient to prove the success of the methodology of thorough risk analysis and active monitoring of patients at risk in the postoperative period, but an important proof of the usefulness of this methodology is the absence of such events as myocardial infarction, stroke, and pulmonary embolism during the entire treatment process in any patient at risk.

The factors that could not be influenced are complex anatomical conditions and the presence of multiple occlusions, as well as a significant extent of the lesion. Attempts were made to identify the features of surgical tactics suitable for patients with complex anatomical features (attempts to refuse alloprosthetics, work with the smallest surgical access, and non-simultaneous performance of all stages of surgery), but no common features and treatment features that could improve clinical outcomes were identified. A noticeable complication is an allograft infection. This complication is mentioned in other literature sources, but the reasons for this phenomenon are still unclear. One possible reason may be the quality of the prosthetic material or the presence of a chronic infection in the patient's body. Neither of these hypotheses was confirmed or denied during the study, as all patients received the same prosthetic material, and chronic infections were treated in all cases, which was confirmed by laboratory results.

Attention should also be paid to the distribution of the types of operations performed by segment. All segments of the infrarenal abdominal aorta were operated on (aortoiliac, iliofemoral, femoral-popliteal, popliteal, and ankle-foot segments). However, the study results clearly show that most operations were performed on the femoral-popliteal segment. The structure of these operations is mainly bypass surgery, but in two cases in the main group and 3 cases in the control group the scope of the operation was limited to endarterectomy from the common femoral artery, which is a much easier operation than bypass surgery, in two cases in the main group and 4 cases in the comparison group, profundoplasty with an autovenous patch was performed and in 1 case in the main group and one case in the control group, profundoplasty with an allograft was performed. In general, the results were the best in the group of patients who underwent surgery on the femoral-popliteal segment. Regarding operations on the aorta-abdominal segment, the structure of patients includes 2 patients from the study group and 2 patients from the comparison group who underwent aortic prosthetics, which is a highly complex operation in conditions of severe calcification, and 5 patients from the study group and 7 patients from the comparison group who underwent aortic-femoral bifurcation allografting, which is also a high level of complexity.



## Discussion

Based on the statistical prediction of surgical segment rethrombosis at the diagnostic stage, it was possible to reduce these complications to 30 % in the main group. Among the significant complications, early postoperative thrombosis was reported. In total, this complication was recorded in 11 (11.22 %) patients, 4 of whom had been operated on earlier for the same indication. The incidence of this pathology was higher in the comparison group — 8 (14.54 %) patients versus 3 (6.97 %) patients in the study sample (probability value less than 0.05). The reason for occlusion was the lack of adequate blood outflow pathways. In all patients with early postoperative complications in the main group, blood flow was restored, and the same result was achieved in 5 out of 8 cases in the comparison group. In 3 patients in the comparison group, it was necessary to perform an amputation of the limb at the level of the thigh due to an unsuccessful attempt. These patients underwent amputation of the limb at the level of the thigh due to progressive ischemia. The reason for the amputation was insufficiency of blood outflow pathways, the presence of a significant lesion block and thrombosis of shunts.

Standard complications for this type of pathology, such as hematomas, bleeding, lymphorrhea, lymphostasis and tissue oedema, did not differ statistically (in the control and study samples — in 9 % of patients). Complications were treated with therapeutic methods and vacuum drainage and did not lead to a significant deterioration in the patient's condition, which coincides with the literature. Issues such as the number of complications encountered with different treatment methods and risk assessment in operations to remove thrombi from the infrarenal aorta were analysed in meta-analyses and systematic reviews by I.N. Naazie et al. [15], D.J. Pennywell et al. [16], J.P. Simons et al. [17]. In the early postoperative period, mortality in the comparison group was 7.27 % (4 patients), and in the main group — 4.65 % (2 patients). The causes of death in patients with occlusions of the infrarenal aortic segment and peripheral arteries due to atherosclerosis were mainly heart attacks, left ventricular failure, and critical functional pathologies of internal organs [18–22]. The study notes a decrease in the incidence of postoperative complications from 14.54 to 6.98 %, the number of reoperations from 14.54 to 4.65 %, the number of amputations from 9.09 to 2.32 %, and the ability to reduce and reduce postoperative mortality from 7.27 to 4.65 %.

Currently, the system for predicting rethrombosis does not allow to completely avoid undesirable postoperative consequences or to accurately predict clinical cases when surgery to restore blood flow is not appropriate. However, it should be noted that the existing methods for determining the state of the infrarenal aorta do not provide a complete picture of the state of blood flow in the lower extremities with an assessment of the rheological properties of blood, this problem is discussed in works devoted to reducing the risk of complications in this type of surgery [7]. In addition, the methods mentioned in the article above that have been used to predict the success of arterial plastic surgery (CT or subtraction angiography, ultrasound Doppler hemodynamics with options for determining the resistance index, volumetric blood flow brachialis index, and transcutaneous tissue

oxygen tension ( $TcPO_2$ )) are performed before surgery, but are not routinely performed in the postoperative period due to the need for additional funds and technical difficulties in performing complex diagnostic procedures in the postoperative period. There is also no data on this issue in the world's scientific literature. Thus, scientists dealing with this issue are faced with the problem of the simplest and most effective means that will allow timely assessment of blood flow and foresee complications and start active therapeutic tactics as early as possible. This issue should be covered in the following works on this clinical situation.

Another important tactical issue is related to staging before deciding on whether to perform surgery and determining the extent of surgery. It is known that patients with the risk factors, such as age over 70 years, diabetes mellitus, history of myocardial infarction or cerebral stroke, decompensated arterial hypertension, infrarenal aortic stenosis caused or complicated by nonspecific aortic arteritis, tuberculosis, syphilis or rheumatism, or other infectious agents — the risks of postoperative complications are higher, as well as the risks of reoperation and amputation and, accordingly, mortality [19, 23, 24]. However, now there is no data (including in the world's scientific sources) that would allow to identify a group of patients for whom surgery to restore the patency of the infrarenal ostium of the aorta and lower extremity arteries would be contraindicated or have the highest risk. Subsequent studies will be aimed at identifying such a group of patients or reducing such risks to statistically insignificant ones [25]. To do this, a thorough analysis of all risk factors and aspects of the clinical situation in patients who failed to preserve a limb or avoided death should be performed. Such an analysis is extremely difficult, as the number of such cases is usually not large enough for statistical processing, but a clinical hypothesis can be put forward and confirmed based on properly processed analysed data.

Another important element that helps to reduce the percentage of postoperative complications is to reduce the risk of infectious complications. The causes of septic complications are the presence of a chronic infection of any genesis in the patient's body and the quality of the implant. It should also be noted that there is information in the world data on intraoperative renal perfusion — otherwise, the risk of generalized spastic and multiorgan pathology increases.

## Conclusions

The clinical experience presented, as well as the analysis of international literature data, allowed to draw the following conclusions: the use of risk factor analysis for recurrent thrombosis allows for adequate preoperative preparation and improved planning of a surgical intervention the outflow pathway; active postoperative tactics (observation, including ultrasound monitoring, antiplatelet therapy, early patient uplift, vacuum drainage, and antibiotic therapy) will help prevent most complications and correct existing ones on time; further study of the factors that directly cause occlusions and lack of blood flow in shunted limbs, as well as clinical tactics and clinical course in such cases, is an opportunity to develop measures for the effective prevention of such complications.

Thus, although the issue of revascularization of the aorta, main arteries in its infrarenal department, as well as the arteries of the infrainguinal zone is an important and urgent issue of modern medicine, there are many aspects of this clinical situation that are not fully covered and require further coverage, such as: standardisation of preoperative examination methods (currently there is no approved list in any clinical guidelines); individualized assessment of factors that may affect the success of surgical treatment and determination of the surgical approach depending on them; supplementation of critical risk factors, in particular, surgical and cardiac, which can cause necrosis or death and the formation of a specific protocol to counteract these consequences at all stages of treatment; studying the role of suture materials and prostheses in the formation of anastomotic failure and the development and persistence of postoperative infection and determining the antibiotic therapy protocol with the approval of active substances and dosages that can be prescribed for the treatment of infectious complications in the early stages of complications and in situations of extensive septic inflammation.

## References

1. Almasri J., Adusumalli J., Asi N., Lakis S., Alsawas M. et al. A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2018. 68(2). 624-633. doi: 10.1016/j.jvs.2018.01.066.
2. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A., Nehler M.R., Harris K.A., Fowkes F.G., TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur. J. Vasc. Endovascular Surg.* 2007. 33(1). 1-75. doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.037.
3. Conte M.S., Bradbury A.W., Kolh P., White J.V., Dick F. et al.; GVG Writing Group. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2019. 69(6). 3-125. doi: 10.1016/j.jvs.2019.02.016.
4. Moulakakis K., Antonopoulos K., Klonaris C., Kakisis J., Lazaris A.M. et al. Limb occlusion after endovascular aortic repair: Predictive factors of occurrence. *Ann. Vasc. Surg.* 2018. 46. 299-306. doi: 10.1016/j.avsg.2018.05.064.
5. Song P., Rudan D., Wang M., Chang X., Rudan I. 2019. National and subnational estimation of the prevalence of peripheral artery disease (PAD) in China: A systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health.* 2019. 9(1). 010601.
6. Jones C.E., Richman J.S., Chu D.I., Gullick A.A., Pearce B.J., Morris M.S. Readmission rates after lower extremity bypass vary significantly by surgical indication. *J. Vasc. Surg.* 2016. 64(2). 458-464. doi: 10.1016/j.jvs.2016.03.422.
7. Khoury H., Morales R.R., Sanaiha Y., Rudasill S., Jaman R. et al. Trends in mortality, readmissions, and complications after endovascular and open infrainguinal revascularization. *Surg.* 2019. 165(6). 1222-1227. doi: 10.1016/j.surg.2019.03.019.
8. Kobayashi T., Hamamoto M., Okazaki T., Hasegawa M., Takahashi S. Does the global limb anatomic staging system inframalleolar modifier influence long term outcomes of chronic limb threatening ischaemia after distal bypass? *Eur. J. Vasc. Endovascular Surg.* 2021. 62(4). 590-596. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.07.010.
9. Trybulski R., Jarosz J., Krzysztofik M., Lachowicz M., Trybek G. et al. Ischemia during rest intervals between sets prevents decreases in fatigue during the explosive squat exercise: a randomized, crossover study. *Sci. Rep.* 2022. 12(1). 5922. doi: 10.1038/s41598-022-10022-4.
10. Jarosz J., Trybulski R., Krzysztofik M., Tsoukos A., Filip-Stachnik A. et al. The effects of ischemia during rest intervals on bar velocity in the bench press exercise with different external loads. *Front. Physiol.* 2021. 12. 715096. doi: 10.3389/fphys.2021.715096
11. Ahmed S., Raman S.P., Fishman E.K. CT angiography and 3D imaging in aortoiliac occlusive disease: Collateral pathways in Leriche syndrome. *Abdom. Radiol.* 2017. 42(9). 2346-2357. doi: 10.1007/s00261-017-1137-0.
12. Guirguis-Blake J.M., Evans C.V., Redmond N., Lin J.S. Screening for peripheral artery disease using the ankle-brachial index: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *J. A. Med. Assoc.* 2018. 320(2). 184-196.
13. Krzanowski M., Partyka L. "Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia" is an important milestone, but some questions remain. *J. Vasc. Surg.* 2020. 71(1). 348. doi: 10.1016/j.jvs.2019.08.267.
14. Rutherford R.B., Baker J.D., Ernst C., Johnston K.W., Porter J.M. et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *J. Vasc. Surg.* 1997. 26(3). 517-538. doi: 10.1016/S0741-5214(97)70045-4.
15. Naazie I.N., Zarrintan S., Arhuidese I., Al-Nouri O., Abou-Zamzam A., Malas M. Contemporary outcomes of concomitant suprainguinal bypass with infrainguinal revascularization procedures in patients with chronic limb-threatening ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2022. 75(3). 989-997. doi: 10.1016/j.jvs.2021.08.105.
16. Pennywell D.J., Tan T.W., Zhang W.W. Optimal management of infrainguinal arterial occlusive disease. *Vasc. Health Risk Manag.* 2014. 10. 599-608. doi: 10.2147/VHRM.S50779.
17. Simons J.P., Schanzer A., Flahive J.M., Osborne N.H., Mills J.L. et al. Survival prediction in patients with chronic limb-threatening ischemia who undergo infrainguinal revascularization. *Eur. J. Vasc. Endovascular Surg.* 2019. 58(1). 120-134. doi: 10.1016/j.jvs.2018.08.169.
18. Zhang J.Q., Curran T., McCallum J.C., Wang L., Wyers M.C. et al. Risk factors for readmission after lower extremity bypass in the American College of Surgeons National Surgery Quality Improvement Program. *J. Vasc. Surg.* 2014. 59(5). 1331-1339. doi: 10.1016/j.jvs.2013.12.032.
19. Chacko S., Joseph G., Thomson V., George P., George O., Danda D. Carbon dioxide angiography-guided renal-related interventions in patients with Takayasu arteritis and renal insufficiency. *Cardiovasc. Interv. Radiol.* 2018. 41(7). 998-1007. doi: 10.1007/s00270-018-1936-x.
20. Gerhard-Herman M.D., Gornik H.L., Barrett C., Barshes N.R., Corriere M.A. et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circ.* 2017. 135(12). e726-e779. doi: 10.1161/CIR.0000000000000471.
21. Bjorck M., Troeng T., Bergqvist D. Risk factors for intestinal ischaemia after aortoiliac surgery: A combined cohort and case-control study of 2824 operations. *Eur. J. Vasc. Endovascular Surg.* 1997. 13(6). 531-539. doi: 10.1016/S1078-5884(97)80061-5.
22. Lin J.C., Kolvenbach R., Schwierz E., Wassiljew S. Total laparoscopic aortofemoral bypass as a routine procedure for the treatment of aortoiliac occlusive disease. *Vasc.* 2005. 13(2). 80-83. doi: 10.1258/rsmvasc.13.2.80.

23. Marynenko T., Halenova T., Raksha N., Vovk T., Tyravska Y. et al. Coagulation markers in patients with coronary artery disease. *J. Biol. Res. (Italy)*. 2022. 95(1). 10259.

24. Tyravska Y., Savchenko O., Altunina N., Lizogub V., Savchuk O. Utility of some fibrinolytic system parameters for differential diagnosis between ischemic and non-cardiogenic chest pain. *Iran. J. War Public Health*. 2022. 14(1). 25-35.

25. Lisnyy I., Zakalska O., Dmytriiev D., Dmytriiev K., Dobrovanov O. Pre-emptive analgesia with nonsteroidal anti-inflammatory drugs randomized, double-blind placebo-controlled study. *Lek. Obz.* 2021. 70(5). 195-202.

Received 10.09.2023

Revised 05.11.2023

Accepted 07.11.2023 ■

#### Information about authors

V. Shaprynskyi, PhD, Senior Researcher at the Scientific Department of Minimally Invasive Surgery, State Institution of Science "Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the State Administrative Department, Kyiv, Ukraine; e-mail: vasyi.shaprynskyi@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-1437-7410>

Ye. Shaprynskyi, Full Doctor, Professor at the Department of Surgery of Medicine Faculty 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: yevhen.shaprynskyi@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4949-3163>

**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.

Шапринський В.<sup>1</sup>, Шапринський Є.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

### Оптимізація хірургічного лікування атеросклерозу нижніх кінцівок та інфраренальної аорти

**Резюме. Актуальність.** Атеросклероз інфраренального відділу аорти та нижніх кінцівок — захворювання, обумовлене гіперліпідемією, артеріальною гіпертензією, тютюнопалінням, гіперглікемією, порушенням обміну речовин та гіподинамією. **Метою дослідження** є оптимізація хірургічного лікування та його ефективності в осіб з оклюзіями дистального відділу аорти та нижніх кінцівок. **Матеріали та методи.** У хворих основної групи застосовували діагностичну та прогностичну тактику, спрямовану на 18 основних факторів ризику, які дозволяли передбачити наявність чи відсутність ризику повторного післяопераційного тромбозу, що може призвести до хірургічного втручання з усунення тромбозу, ампутації або смерті. У пацієнтів із значною кальцифікацією артеріальної стінки була використана вдосконалена хірургічна техніка, щоб знизити частоту серйозних ускладнень. **Результати.** Проаналізовано результати лікування 98 хворих з оклюзійно-

стенотичними ураженнями магістральних артерій внаслідок облітеруючого атеросклерозу, оперованих відкритим способом.

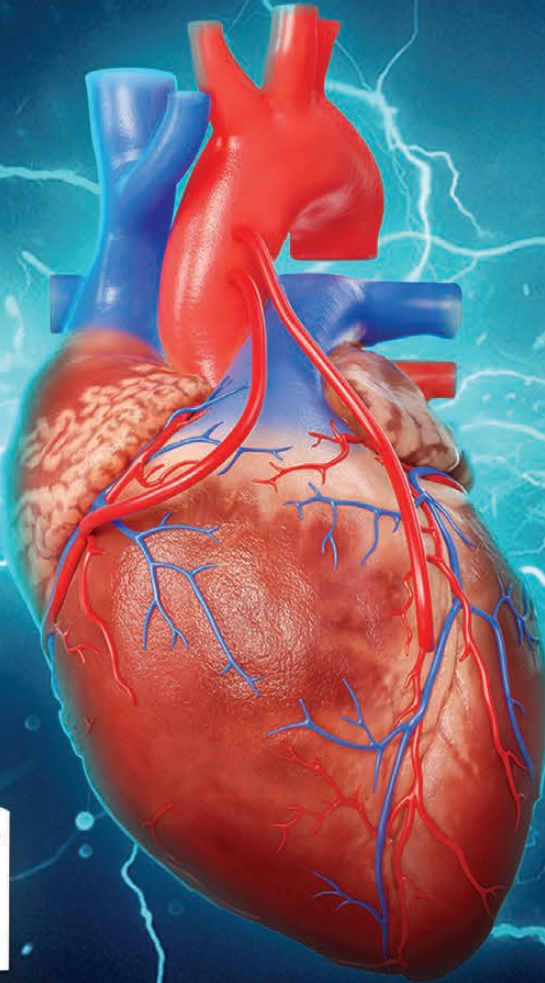
**Висновки.** Результати дослідження засвідчили важливість визначення індивідуального ризику перед операцією, оскільки це дозволило правильно спланувати обсяг втручання та вибрати відповідний доступ. Ці заходи знизили частоту післяопераційних ускладнень. Крім того, з'явилася можливість об'єднати пацієнтів у групу стандартного лікування й тих, хто потребує спеціального моніторингу, що в майбутньому покращило такі ранні післяопераційні результати, як рання післяопераційна смертність та рівень ампутацій. У дослідженні проаналізовано й важливість активної тактики лікування післяопераційних ускладнень, яка знижує ризик виникнення ускладнень, що призводять до повторної операції чи ампутації. **Ключові слова:** облітеруючий атеросклероз; критична ішемія; реваскуляризація; радикальна хірургія; фактори ризику



**Для нотаток**

# Ліксарит

Ефективне відновлення та стабільний контроль ритму у пацієнтів з ФП<sup>1,2</sup>



 acino

1. Romano S, Di Maggio O, Iodice E, Caccavate F, Martone A, Romano A, Catanzaro M, Coppo A, Corsini F, Toscano G, Fattore L, Corsini G. Efficacia ed effetti collaterali del trattamento con propafenone e flecainide della fibrillazione atriale di recente insorgenza. Ital Heart J Suppl 2001;2(1):41-45. 2. Allot E., Capucci A., Crijns H.J et al. (2011) Twenty-five years in the making: flecainide is safe and effective for the management of atrial fibrillation. Europace, 13(2). 161-173.

**СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ** лікарського засобу ЛІКСАРИТ®. Склад: діюча речовина: flecainide acetate; 1 таблетка містить 100 мг флекаїніду ацетату. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні засоби класу ІС. Флекаїнід. Код АТХ С01В С04. Фармакологічні властивості. Флекаїніду ацетат – антиаритмічний засіб класу ІС, призначений для лікування загрозливої для життя симптоматичної вентрикулярної аритмії та суправентрикулярної аритмії тяжкого ступеня. Це місцевий анестетик амідного типу, структурно близький до прокаїнаміду та енкаїніду, оскільки зазначені речовини також є похідними бензаміду. Флекаїнід має три основні властивості: виражене пригнічення швидких натрієвих каналів серця; повільний початок дії та зміщені кінетичні характеристики гальмування натрієвих каналів; диференційований вплив засобу на тривалість зміни біоелектричного потенціалу м'язів шлуночків та волокна Пуркінє, а саме: відсутність впливу на перші та значне скорочення тривалості зміни для останніх. Зазначеними електро-фізіологічними властивостями флекаїніду ацетату зумовлена можливість збільшення інтервалів PR та QRS на ЕКГ. У дуже високій концентрації флекаїнід викликає слабе пригнічення повільних каналів міокарда. Цей вплив асоціюється з негативним інотропним ефектом. Показання: АВ-вузлова стійка тахікардія; аритмії, асоційовані із синдромом Вольфа - Паркінсона - Уайта та подібними порушеннями, обумовленими наявністю додаткових провідних шляхів (у разі неефективності інших видів лікування); симптоматична пароксизмальна вентрикулярна аритмія тяжкого ступеня, що загрожує життю пацієнта, при відсутності відповіді на інші види терапії. Також застосовується при непереносимості або неможливості проведення інших форм терапії; пароксизмальна аритмія передсердь (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, тахікардія передсердь) у пацієнтів із несприятливою симптоматикою після конверсії, за умов наявності безсумнівної потреби у терапії, що підтверджується тяжкістю клінічної симптоматики, якщо інші види лікування неефективні. Перед початком застосування слід виключити наявність серцевих захворювань органічного генезу та/або порушення фракції викиду лівого шлуночка, оскільки в такому випадку зростає ризик небажаного підсилення аритмії. Протипоказання: реакція підвищеної чутливості до флекаїніду або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; серцева недостатність; інфаркт міокарда в анамнезі із безсимптомною вентрикулярною ектопією або безсимптомною нестійкою вентрикулярною тахікардією; кардіогенний шок; довготривала фібриляція передсердь, у терапії якої не робилася спроба конверсії синусового ритму, а також вальвулярні серцеві захворювання зі значущими порушеннями гемодинамічних показників; знижені або порушені вентрикулярні функції, при наявності кардіогенного шоку, брадикардії тяжкого ступеня (менше 50 ударів на хвилину), гіпотонії тяжкого ступеня; застосування у комбінації з протиаритмічними засобами класу I (блокатори натрієвих каналів); синдром Бругада; якщо немає можливості проведення кардіостимуляції, флекаїнід не слід застосовувати в терапії пацієнтів із порушеннями функції синусового вузла, порушенням провідності передсердь, при атріовентрикулярній блокаді другого ступеня тяжкості, при блокаді нижки пучка Гіса або блокаді дистальних відділів; безсимптомна вентрикулярна аритмія або незначною мірою виражені симптоми вентрикулярної аритмії. Побічні реакції: запаморочення, порушення зору, такі як диплопія та нечіткість зору, проаритмічний вплив, задишка, астения, стомлюваність, гарячка, набряки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Лабораторіос Нормон, С.А. Реєстраційне посвідчення № UA/17741/01/01. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна. Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua





«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



ЛІКУВАННЯ  
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55