

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 19, № 8, 2023

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



МЕДИЦИНА[®] НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Том 19, № 8, 2023

ВИПАДОК ВИКОРИСТАННЯ МІНІІНВАЗИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ
ПРИ ВОГНЕПАЛЬНОМУ ПОРАНЕННІ ГРУДЕЙ
З УШКОДЖЕННЯМ СЕРЕДОСТІННЯ


ZASLAVSKY[®]
Publishing house
www.mif-ua.com

НЕВІДКЛАДНА ДОПОМОГА
ПРИ ПСИХОГЕННИХ ПАРАНОЇДАХ
У СУЧАСНИХ УМОВАХ

ОПТИМІЗАЦІЯ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ
ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ
ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ ГЕМОСОРБЦІЇ

ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНИЙ СИНДРОМ:
ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

ЗМІНИ ЕКГ ТА ЇХ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ
ЩОДО РОЗВИТКУ РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ
У ХВОРИХ НА ГКМП

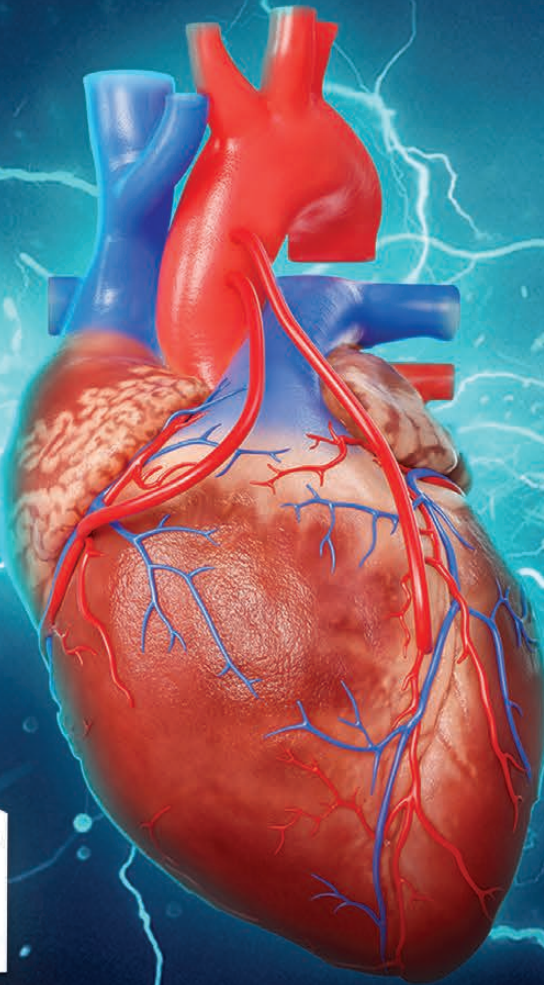
МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

**ТЕМА НОМЕРА:
ВИБРАНІ АСПЕКТИ
НЕВІДКЛАДНОЇ
МЕДИЦИНИ**

8

Ліксарит

Ефективне відновлення та стабільний контроль ритму у пацієнтів з ФП^{1,2}



 acino

1. Romano S, Di Maggio O, Iodice E, Caccavale 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. Alilot 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 загрозованої 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 слабке 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 умови 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 протипаритмічними засобами класу І (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 атривентрикулярній 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, астенія, втомированість, гарячка, набряки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Лабораторіс 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

**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, № 8, 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, № 8, 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 № 11
від 28.12.2023*

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. 6,98
Тираж 12 000 прим. Зам. 2023-mns-135

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

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

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

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

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор

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

Науковий редактор

Професор Бойко В.В.
(Харків, Україна)

Редакційна колегія

- Авдосьєв Ю.В.** (Харків, Україна)
Більченко О.В. (Харків, Україна)
Воротинцев С.І. (Запоріжжя, Україна)
Георгіянц М.А. (Харків, Україна)
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)
Іванова Ю.В. (Харків, Україна)
Климовицький В.Г. (Лиман, Україна)
Кобеляцький Ю.Ю. (Дніпро, Україна)
Курсов С.В. (Харків, Україна)
Лاخно І.В. (Харків, Україна)
Лоскутов О.А. (Київ, Україна)
Михайлуков Р.М. (Харків, Україна)
Новицька-Усенко Л.В. (Дніпро, Україна)
Пархоменко К.Ю. (Харків, Україна)
Підгірний Я.М. (Львів, Україна)
Феськов О.Е. (Харків, Україна)
Целуйко В.Й. (Харків, Україна)
Черній В.І. (Лиман, Україна)
Вашадзе Шорена (Батумі, Грузія)
Macas Andrius (Каунас, Литва)
Stefan De Hert (Гент, Бельгія)

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

© ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України», 2023
© Заславський О.Ю., 2023

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Emergency Medicine (Ukraine)

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 19, № 8, 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. 11 dated 28.12.2023

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 6,98
Circulation 12000. Order 2023-mns-135

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
alexfeskov1963@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 6

Науковий огляд

*Черська М.С., Кухарчук Х.М.*Серцево-судинні захворювання і енергодефіцит:
патогенетичні шляхи корекції 7*Чуклін С.М., Чуклін С.С.*Гепатопульмональний синдром:
діагностика та лікування 14

Лікарю, що практикує

*Бездітко Н.В., Романенко С.В., Цубанова Н.А.*Клініко-фармакологічні аспекти переходу
між антиаритмічними препаратами 22*Козідубова В.М., Гончарова О.Ю., Долуда С.М.,
Баричева Е.М., Гурницький О.В.*Невідкладна допомога при психогенних
параноїдах у сучасних умовах 27

Оригінальні дослідження

*Хорошун Е.М., Негодуйко В.В., Макаров В.В.,
Бунін Ю.В., Смолянник К.М., Доценко В.В.*Випадок використання мініінвазивних
технологій при вогнепальному пораненні
грудей з ушкодженням середостіння 32*Денисюк К.В.*Оптимізація консервативного лікування
пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю
шляхом застосування гемосорбції 37*Целуйко В.Й., Бутко О.О.*Зміни ЕКГ та їх прогностичне значення
щодо розвитку раптової серцевої смерті
у хворих на ГКМП 45*Ушневич Ж.О., Матолінець Н.В.*Аналіз біомаркерів стресу в періопераційному
періоді при хірургічному лікуванні гриж
черевної стінки 55

Contents

Editor's Page

Appeal of editor-in-chief 6

Scientific Review

*M.S. Cherska, H.M. Kukharchuk*Cardiovascular diseases and energy deficiency:
pathogenetic ways of correction 7*S.M. Chooklin, S.S. Chuklin*Hepatopulmonary syndrome: diagnosis
and treatment 14

Practicing Physician

*N.V. Bezditko, S.V. Romanenko, N.A. Tsubanova*Clinical and pharmacological aspects of switching
between antiarrhythmic drugs 22*V.M. Kozidubova, O.Y. Goncharova, S.M. Doluda,
E.M. Barycheva, O.V. Gurnytskyi*Emergency care for psychogenic paranoids
in modern environment 27

Original Researches

*E.M. Khoroshun, V.V. Negoduiko, V.V. Makarov,
Yu.V. Bunin, K.M. Smolyannik, V.V. Dotsenko*A case of using minimally invasive techniques
in a gunshot wound to the chest
with mediastinal injury 32*K.V. Denysiuk*Optimisation of conservative treatment
of patients with severe heart failure
by using hemosorption 37*V.Y. Tseluyko, O.O. Butko*ECG changes and their prognostic value
for the development of sudden cardiac death
in HCM patients 45*Zh.O. Ushnevych, N.V. Matolinet*Analysis of biomarkers of stress in the perioperative
period during surgical treatment
for abdominal wall hernias 55

НЕОТОН

Фосфокреатин

ЕНЕРГІЯ,
ЩО РЯТУЄ ЖИТТЯ*

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ**

Показання

- Інтраопераційна ішемія міокарда
- Інтраопераційна ішемія кінцівок
- Метаболічні розлади міокарда при гіпоксії: міокардіосклероз, старече серце, кардіоміопатія внаслідок гіпертензії, хронічна ішемічна кардіоміопатія
- Комплексна терапія: гострого інфаркту міокарда; гострої та хронічної серцевої недостатності; гострого порушення мозкового кровообігу, енцефалопатії, а також гіпоксичних, ішемічних, травматичних та токсичних уражень центральної нервової системи

Побічні реакції. В окремих випадках під час швидкого внутрішньовенного введення препарату в дозах понад 1 г спостерігалось помірне і короткочасне зниження артеріального тиску. Можливий розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк. **Протипоказання.** Індивідуальна гіперчутливість до препарату. Препарат у високих дозах (5–10 г на день) протипоказаний хворим із хронічною нирковою недостатністю. **Склад:** діюча речовина: 1 флакон містить 1 г натрію фосфокреатину. **Фармакотерапевтична група.** Кардіологічні препарати. Фосфокреатин. Код АТС C01E B06. **Фармакологічні властивості.** Фосфокреатин відіграє фундаментальну роль в енергетичних процесах, що супроводжують скорочення м'язів, і використовується для ресинтезу АТФ – джерела енергії для скорочення міокарда та скелетних м'язів. Недостатнє постачання енергії, зумовлене уповільненням окисного метаболізму, є основною причиною пошкодження міоцитів. Кардіопротекторна дія фосфокреатину зумовлена явищами стабілізації сарколеми, збереженням клітинного пулу аденінових нуклеотидів, яке забезпечується через інгибування ферментів, які беруть участь у контролі катаболізму нуклеотидів, а також через інгибування розкладу фосфоліпідів в ішемічному міокарді та за рахунок покращення мікроциркуляції в ішемічній ділянці, які відбуваються за рахунок інгибування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. **Відпускається за рецептом. Виробник.** Альфасігма С.п.А./Alfasigma S.p.A., Віа Енріко Фермі 1, 65020 Аланно (Пескара), Італія/Via Enrico Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy.

*Giovanni Landoni et al. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis/Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery, Volume 23, Issue 4, P. 637–646.

**Інформація подана в скороченому вигляді. З повною інформацією можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Реєстраційне посвідчення № UA/9671/01/01

Офіційний дистриб'ютор в Україні ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ»



м. Київ, вул. М. Грінченка, 2/1



+38(044) 359-01-09



office@sona-pharmexim.com



www.sona-pharmexim.com.ua



Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначено виключно для фахівців охорони здоров'я.

У випадку виникнення побічної реакції чи у випадку відсутності ефекту на лікарський засіб, будь ласка, надішліть повідомлення у Державний експертний центр України за посиланням: <http://aisf.dsc.gov.ua>
Скарги на якість лікарського засобу, а також інформацію з безпеки лікарського засобу просимо повідомити у ТОВ «Сона-Фармексім» телефоном: +38 (044) 359-01-09 або електронною поштою: office@sona-pharmexim.com

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.8.2023.1638>

Шановні колеги!

Ось і настав останній місяць 2023 року, і ми підготували для вас восьме число журналу «Медицина невідкладних станів». У ньому опубліковані цікаві статті, наукові огляди та клінічні випадки.

Цей рік ознаменувався багатьма цікавими подіями у чудовому медичному світі. Це і включення нашого журналу до бази даних «Скопус», що, звісно, накладає підвищені вимоги до матеріалів, які публікуються, і минулі цікаві конференції та з'їзди з міжнародною участю, і численні майстер-класи та заходи, проведені Видавничим домом «Заславський», і багато іншого.

Ми сподіваємося, що й у наступному 2024 році ми — колектив Видавничого дому «Заславський», редакційна рада журналу «Медицина невідкладних станів» зможемо радувати вас, дорогі читачі, цікавими публікаціями, конференціями, круглими столами.

Разом МИ СИЛА, разом МИ ПЕРЕМОЖЕМО, і у нашій улюбленій країні запанують СВІТ і БЛАГОПОЛУЧЧЯ!

І як завжди, Річард Бах:

*Реальність не має нічого спільного з тим,
Що ти шукаєш,
З твоїм вузьким полем зору.
Реальність – це виявлене кохання,
Цілком чисте кохання,
Не згладжене простором і часом...*

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

УДК 616.12:614.2:616.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.8.2023.1639>

Черська М.С., Кухарчук Х.М.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Серцево-судинні захворювання і енергодефіцит: патогенетичні шляхи корекції

Резюме. Серцево-судинні захворювання залишаються одними з найпоширеніших і найбільш впливових причин смерті у всьому світі, оскільки серце відіграє ключову роль у людському організмі. Енергетична кардіопротекторна терапія міокарда є важливим фактором захисту, регулює синтез та використання енергії клітинами міокарда, при цьому справляє невеликий вплив на серцевий ритм, артеріальний тиск та кровопостачання. Фосфокреатин відіграє важливу роль у внутрішньоклітинній системі буферизації та транспортування енергії, забезпечуючи перенесення енергії від місця її утворення до місця використання, щоб відповідати високим та змінним потребам серця. Дослідження показують, що фосфокреатин може мати позитивний вплив на пацієнтів із ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю та тих, хто переніс кардіохірургічні операції. Накопичена інформація підтверджує перспективи використання фосфокреатину у клінічній практиці для поліпшення результатів лікування пацієнтів із серцевими захворюваннями.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання; енергодефіцит; фосфокреатин

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються найбільш поширеними та впливовими причинами смерті в усьому світі, і серце є головним органом в організмі людини. Серце — це більше, ніж лише гемодинамічний насос. Це також орган, який потребує енергії від метаболізму [1], і м'яз, що постачає насичену киснем кров до інших частин тіла, при цьому для його скорочення необхідна значна кількість енергії у формі аденозинтрифосфату (АТФ) [2]. Мітохондрії забезпечують 90 % АТФ, необхідного для функціонування м'язів і підтримання клітинного гомеостазу [3]. Тому вони виконують ключову роль при різних серцево-судинних захворюваннях. Серед основних наслідків порушення мітохондрій можна виділити втрати кальцію в клітинах, зниження енергетичного метаболізму, формування активних форм кисню (АФК) та апоптозу [4]. Загальна поширеність мітохондріальної дисфункції, пов'язаної із ССЗ, призвела до того, що вона стала основною мішенню для терапевтичних впливів.

Енергетична кардіопротекторна терапія міокарда (ЕКТМ) відіграє захисну роль, регулюючи синтез енергії та її використання клітинами міокарда без істотного

впливу на частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск і перфузію [5]. Головний механізм, який використовується для вироблення енергії в міокарді, змінюється від аеробного окиснення в мітохондріях до цитоплазматичного анаеробного гліколізу [1, 7, 8]. І основний паливний матеріал для енергетичного метаболізму міокарда також змінюється з вільних жирних кислот на глюкозу.

Другорядні метаболічні зміни та ішемія міокарда/реперфузійні ушкодження виникають через внутрішньоклітинне накопичення Ca^{2+} , аритмогенних проміжних продуктів і вільних радикалів кисню, нестабільність мембрани міокарда, електрофізіологічні зміни в кардіоміоцитах, ушкодження мітохондрій і згортання тромбоцитів тощо.

Хоча чіткого визначення мітохондріальної дисфункції немає, загалом це стосується станів, які обмежують здатність мітохондрій до участі у виробленні енергії у формі АТФ. Проте будь-яке порушення нормальної функції мітохондрій також можна вважати мітохондріальною дисфункцією. Походження мітохондріальної дисфункції може бути первинним, у результаті успад-

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

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

Для кореспонденції: Черська Марія Сергіївна, доктор медичних наук, завідувачка консультативно-діагностичним відділенням, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: emariya83@gmail.com; контактний тел.: +380 (50) 836-62-41

For correspondence: Cherska Maria, MD, PhD, Head of the consultative and diagnostic department, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: emariya83@gmail.com; contact phone: +380 (50) 836-62-41

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

кування патологічно зміненої мітохондріальної ДНК (мтДНК), або вторинним, через старіння та вплив процесів, що завдають шкоди мтДНК. Така дисфункція може бути наслідком травматичних, ішемічних (дефіцит кровопостачання) або аноксичних (дефіцит кисню) подій, а також розвиватися у зв'язку з хронічними захворюваннями. Серед найпоширеніших причин мітохондріальної дисфункції варто виділити гіпоксію, виражене утворення активних форм кисню (АФК) і порушення внутрішньоклітинного гомеостазу кальцію [9].

Фосфокреатин (ФКр), також відомий як креатинфосфат або фосфорильований креатин, являє собою низькомолекулярну сполуку з хімічною формулою $C_4H_{10}N_3O_3P$ та молекулярною масою 211 дальтон. У його хімічній структурі міститься один високоенергетичний фосфатний зв'язок (N~P). Порівняно з цим АТФ має більш складну молекулярну структуру ($C_{10}H_{16}N_5O_{13}P_3$), більшу молекулярну масу (507 дальтон) і два високоенергетичні фосфатні зв'язки (O~P). Однак енергія, що міститься у фосфатному зв'язку N~P креатинфосфату, перевищує енергію одного зв'язку O~P у АТФ, а саме 10,3 ккал/моль порівняно з 7,3 ккал/моль. Таким чином, ФКр може надавати необхідну енергію та функціонувати як донор високоенергетичного фосфатного зв'язку для відновлення АТФ за допомогою фосфатного «човника ФКр» [10, 11].

Кількість високоенергетичних фосфатів значно відрізняється у різних тканинах. Найвищі рівні високоенергетичних фосфатів спостерігаються у м'язах, серці, мозку, сперматозоїдах і сітківці.

Концентрацію та розподіл високоенергетичних фосфатів *in vivo* можна неінвазивно визначити за допомогою ^{31}P -магнітно-резонансної спектроскопії (МРС) [10, 12]. Відображення життєздатності та енергетичного метаболічного статусу кардіоміоцитів здійснюється за допомогою вимірювання співвідношення ФКр/АТФ методом ^{31}P -МРС. На широкому спектрі навантажень на серце співвідношення ФКр/АТФ залишається сталим і відповідає постійній концентрації вільного аденозиндифосфату (АДФ). Визначена ретроспективно гранична точка для співвідношення ФКр/АТФ ($> 1,60$ і $< 1,60$), що потребує подальшого перспективного аналізу, є важливим прогностичним фактором смерті від серцево-судинних захворювань. При ішемії міокарда спостерігається зниження цього співвідношення [10, 13, 14].

Синтез ФКр розпочинається формуванням креатину з трьох незамінних амінокислот: аргініну, гліцину та метіоніну. Весь гліцин включається, тоді як аргінін надає свою аміногрупу, щоб сформувати гуанідиноцтову кислоту. Після цього гуанідиноцтова кислота метилується в аміногрупі, утворюючи креатин. Щоб завершити процес фосфорильовання, креатин транспортується до тканин, як-от м'язи, серце та мозок, за допомогою специфічного Na^+ - та Cl^- -залежного транспортера плазматичної мембрани. Синтез ФКр керується креатинкіназою (КК), яка складається з димерів субодиниць М і В (М = м'яз, В = мозок), що виробляються різними структурними генами. У серцевому м'язі міститься значна кількість КК-МВ (25–46 % від загальної активності

КК, на відміну від $< 5\%$ у скелетних м'язах), тому при інфаркті міокарда підвищення загальної активності КК у сироватці крові відбувається разом із збільшенням КК-МВ.

Патофізіологічні та фармакологічні впливи екзогенного фосфокреатину на ішемію міокарда

Креатин (N-аміноімінометил-N-метилгліцин), який містить амінокислоти гліцин та метіонін, є природною азотовмісною сполукою. Він відноситься до гуанідинових фосфагенів [9, 19, 20]. Приблизно половина потрібного для організму креатину виробляється у ньому за допомогою ендogenous синтезу, а решта надходить з дієти, основним його джерелом є червоне м'ясо, риба або дієтичні добавки [9, 21]. Креатин переважно зберігається в м'язах (95 %), а решта розподіляється між серцем, мозком та яєчками, близько 2/3 у формі ФКр та решта у вигляді вільного креатину [9, 22]. Метаболічні аспекти креатину для здоров'я та захворювань недавно були ретельно розглянуті D.A. Bonilla et al. [9, 19] (рис. 2). Загалом АТФ служить основним джерелом енергії для більшості клітин. Ферментативний розклад АТФ на АДФ та неорганічний фосфат вивільняє енергію для підтримки метаболічних процесів. Однак у клітині зберігається лише невелика кількість АТФ. Енергія, яка виділяється під час розкладання креатинфосфату, використовується для регенерації АДФ та неорганічного фосфату назад у АТФ для забезпечення клітинних потреб. Також креатин відіграє важливу роль у переміщенні неорганічного фосфату з мітохондрії до цитозолу завдяки утворенню ФКр, який підтримує біоенергетичну функцію клітини (інакше кажучи, функцію «човника ФКр») [9, 23]. Таким чином, ФКр може віддавати свій фосфат АДФ, відновлюючи АТФ для клітинних потреб і залишаючи креатин у цитозолі для подальшої трансфузії назад у мітохондрії, з метою транспорту наступного фосфату до віддалених місць вироблення. Зазвичай кількість АТФ, яка зберігається в клітинах, достатня для задоволення енергетичних потреб лише на короткий період — менше ніж дві секунди. Але від двох до семи секунд скорочень м'язів забезпечується виснаженням запасів ФКр [9, 10]. Разом же енергетична система АТФ-ФКр постачає енергію для коротких інтенсивних фізичних вправ. Збільшення вмісту креатину та ФКр у м'язах створює енергетичний резерв для задоволення анаеробних потреб і, таким чином, забезпечує важливе джерело енергії, особливо під час ішемії, травми або відповіді на порушення функції мітохондрій [9, 23, 24].

Дослідження щодо фосфокреатину

Як вже зазначалося, аномалії в енергетичному метаболізмі є первинним і основним патофізіологічним проявом під час ішемії міокарда, тоді як гемодинамічні, електрофізіологічні, морфологічні, клінічні, біохімічні та візуалізаційні зміни є вторинними наслідками аномалій у метаболізмі енергії міокарда. Зменшення рівнів високоенергетичних фосфатів бере участь у міокардальних змінах під час ішемії, що стосуються як верхніх, так і нижніх шарів. З експериментальних до-

сліджень *in vitro* та на тваринах видно, що ФКр може бути корисним для пацієнтів з гострим та хронічним ішемічним ушкодженням міокарда завдяки різним механізмам, включно з поповненням АТФ, але не обмежуючись ними. Дійсно, результати численних клінічних досліджень підтверджують, що введення екзогенного ФКр пов'язане із поліпшенням короткострокової виживаності, систолічної та діастолічної функції серця, зниженням рівня КК-МВ/вивільнення тропоніну.

Фосфокреатин є важливою складовою внутрішньоклітинної системи буферизації та транспортування енергії від місця її утворення до місця використання, аби забезпечити, щоб подача енергії відповідала високим та динамічним потребам серця. Зокрема, ФКр забезпечує доступність енергії фосфорильних зв'язків АТФ для міофібрилярної креатинкінази, що забезпечує скорочення міокарда. Низка експериментальних даних свідчить, що при хронічній серцевій недостатності (ХСН) та гострій ішемії відбувається як поступова втрата складника енергетичної транспортної системи, так і зниження її активності [26, 27].

Дослідження вказують на те, що під час ішемії та реперфузії міокарда ФКр може мати широкий спектр антиаритмічних властивостей за допомогою декількох електрофізіологічних механізмів, включно з поповненням АТФ, але не обмежуючись ними. По-перше, шляхом забезпечення енергією АТФ-залежних КАТФ-каналів та Na^+/K^+ -АТФази екзогенний ФКр може знизити позаклітинне накопичення K^+ та відновити швидкість Na^+ -каналів, що свідчить про антиаритмічну функцію класу I. По-друге, шляхом подовження тривалості потенціалу дії міокарда шлуночків і ефективного рефрактерного періоду за нормальних умов, але без ішемії екзогенний ФКр може запобігти утворенню реентральних циклів між ішемічними та неішемічними ділянками і виконувати антиаритмічну роль класу III. По-третє, за допомогою зниження внутрішньоклітинного накопичення Ca^{2+} екзогенний ФКр може пригнічувати активацію Ca^{2+} -опосередкованих каналів внутрішнього струму та тригерну активність, виконуючи антиаритмічну роль класу IV. Крім того, ФКр також може справляти антиаритмічний ефект, зменшуючи накопичення аритмогенних лізофосфоліпідів і підвищуючи поріг фібриляції шлуночків тощо [2, 9].

З цього приводу додавання ФКр розглядається як потенційно корисний засіб для пацієнтів з гострим і хронічним ішемічним ушкодженням міокарда. Результати декількох досліджень показали, що застосування ФКр має захисний ефект у різних клінічних ситуаціях, включно з кардіохірургією, інфарктом міокарда, хронічною серцевою недостатністю, гіпотрофією скелетних м'язів та церебральною ішемією. Аналіз досліджень застосування ФКр у пацієнтів із серцевою недостатністю та ішемічною серцевою хворобою показав, що він знижує ризик аритмій та задишки [26].

G. Landoni et al. (2016) провели метааналіз усіх рандомізованих та відповідних досліджень, у яких ФКр порівнювався з плацебо або стандартним лікуванням у пацієнтів із ІХС чи ХСН або в пацієнтів, які перенесли кардіохірургічну операцію, щоб вивчити вплив ФКр на

виживання. Автори припустили, що ФКр може зменшити загальну смертність серед цих пацієнтів порівняно з плацебо або стандартним лікуванням [26].

Із загальної кількості 4182 статті, які були об'єктом перевірки, 41 дослідження відповідало критеріям включення та було враховане. У ці дослідження було залучено 5069 пацієнтів [26, 28, 29]. Здійснено 32 РКД із залученням 3629 пацієнтів [25, 30, 31], а також проведено 4 контрольованих дослідження за участю 610 пацієнтів та 5 клінічних досліджень, у яких взяли участь 830 пацієнтів. Усього 23 дослідження оцінювали результати лікування пацієнтів, які перенесли кардіохірургічні втручання, 12 — у пацієнтів із ІХС і 6 — у хворих із ХСН. Серед кардіохірургічних досліджень було 10 таких, у яких досліджували пацієнтів після аортокоронарного шунтування (АКШ), 7 — після клапанних втручань,

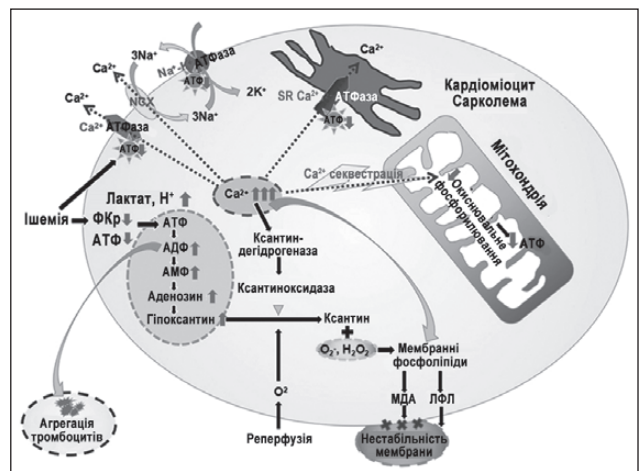


Рисунок 1. Первинні метаболічні зміни та вторинні ушкодження клітин під час ішемії/реперфузії міокарда. Ішемічний міокард переважно використовує енергію, що міститься в ФКр, потім АТФ, АДФ і АМФ. АМФ може далі розкладатися на аденозин і гіпоксантин, що призводить до зменшення внутрішньоклітинного пулу аденінових нуклеотидів. Крім того, молочна кислота, що утворюється в результаті гліколізу, накопичується в кардіоміоцитах, що призводить до внутрішньоклітинного ацидозу. Втрата НЕР усуває три з чотирьох механізмів гомеостазу клітинного кальцію, що призводить до внутрішньоклітинного перевантаження Ca^{2+} . Мітохондріальна секвестрація, інший механізм, викликає перевантаження мітохондрій Ca^{2+} і знижує здатність до окисного фосфорилування. Перевантаження внутрішньоклітинним Ca^{2+} індукує перетворення ксантиндегідрогенази в ксантиноксидазу. Останній може продукувати вільні радикали кисню, які, у свою чергу, окиснюють фосфоліпіди мембрани та виробляють МД, викликаючи нестабільність мембрани. Крім того, внутрішньоклітинне накопичення метаболічних проміжних продуктів, включно з АМФ, молочною кислотою, Ca^{2+} і H^+ тощо, може активувати мембранну фосфоліпазу, щоб змусити клітинну мембрану деградувати до ЛФЛ, що також сприяє нестабільності мембрани міокарда. Підвищення АДФ може викликати адгезію та агрегацію тромбоцитів. АДФ, аденозиндифосфат; АТФ, аденозинмонофосфат; АТФ, аденозинтрифосфат; ФКр, фосфокреатин; НЕРs, високоенергетичні фосфати; ЛФЛ, лізофосфоліпіди; МДА, малоний діальдегід

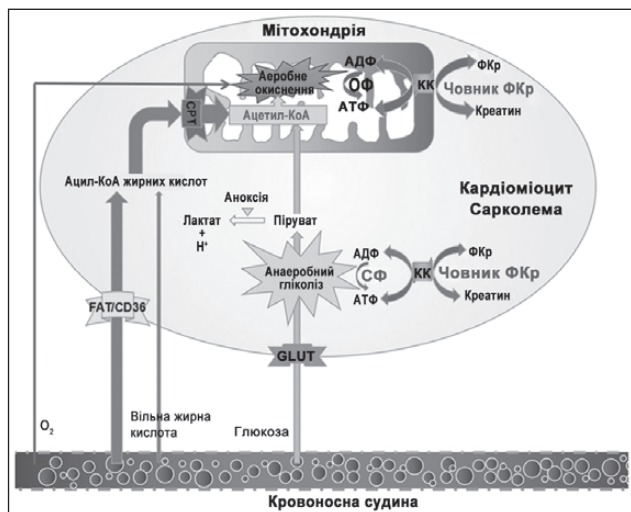


Рисунок 2. Огляд синтезу АТФ і «човника ФКр» в кардіоміоциті. АТФ є внутрішньоклітинною енергетичною валютою, більша частина якої синтезується з АДФ шляхом окисного фосфорилування мітохондрій (переважно) і фосфорилування цитоплазматичного субстрату (підпорядковано). ФКр є накопичувачем і транспортним носієм енергії, який служить для передачі НЕР-зв'язку від місця вироблення АТФ до місця утилізації АТФ за допомогою «ФКр човника». АДФ, аденозиндифосфат; АТФ, аденозинтрифосфат; КК, креатинкіназа; ФКр, фосфокреатин; НЕР, високоенергетичний фосфат; ОФ, окисне фосфорилування; СФ, субстратне фосфорилування

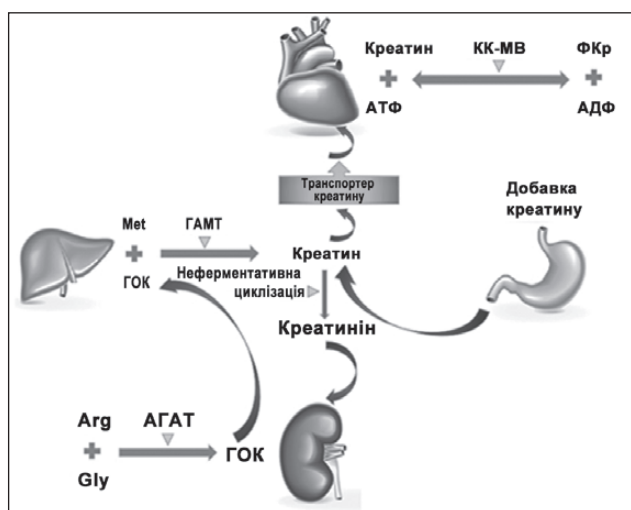


Рисунок 3. Основні шляхи біосинтезу, деградації та обміну ендogenous ФКр. Біосинтез ФКр починається з утворення креатину з трьох незамінних амінокислот: аргініну, гліцину та метіоніну. Основний шлях синтезу креатину включає утворення ГОК в нирках і метилювання в печінці. Ці реакції, відповідно, каталізуються АГАТ і ГАМТ. Потім креатин транспортується до серця за допомогою специфічного Na⁺- та Cl⁻-залежного транспортера плазматичної мембрани. Деградація креатину та ФКр є необоротною, неферментативною циклізацією до креатиніну, яка повинна доповнюватися дієтою або біосинтезом de novo. АДФ, аденозиндифосфат; АГАТ, L-аргінин:гліцинаміднотрансфераза; АТФ, аденозинтрифосфат; КК, креатинкіназа; ФКр, фосфокреатин; ГОК, гуанідинооцтова кислота; ГАМТ, S-аденозил-L-метіонін:N-гуанідиноацетатметилтрансфераза

5 — у випадках змішаних хірургічних процедур і 1 — хворих, які перенесли операцію з приводу вроджених вад серця. З двох досліджень, у яких виконували АКШ, увагу зосереджено на пацієнтах із низькою фракцією викиду лівого шлуночка, і одне дослідження також включало випадки відсутності шунтування (без насоса). Одне із досліджень проводилося в педіатричному контексті, і ще одне включало випадки вроджених вад серця. Чотири дослідження були багатоцентровими, а у восьми дослідженнях було залучено більше ніж 100 пацієнтів. Критерієм порівняння слугували плацебо у 4 дослідженнях і стандартне лікування в інших 37 дослідженнях [26].

Найважливішим результатом вищевказаного метааналізу є висновок 23 досліджень, у яких показано, що використання ФКр може бути асоційоване з поліпшенням короткострокової виживаності у пацієнтів із ІХС, ХСН або серцевими операціями: смертність була знижена в групі ФКр порівняно з контролем в 3 рази [61/1731 (3,5 %) проти 177/1667 (10,6 %); або: 0,71, 95% ДІ: 0,51–0,99; P для ефекту = 0,04; NNT = 14]. Застосування ФКр також веде до підвищення фракції викиду лівого шлуночка у пацієнтів після кардіохірургічних втручань та серцевих операцій із зниженням пікового вивільнення креатинкінази-МВ у пацієнтів після кардіохірургічних втручань із ІХС, а також зниженням вивільнення тропоніну І після кардіохірургічних операцій порівняно з контрольною групою. У пацієнтів, які перенесли кардіохірургічні втручання, застосування ФКр також асоціювалося із зменшенням частоти серйозних аритмій, потреби в інотропній підтримці та вищим рівнем самостійного відновлення серцевої діяльності після серцево-легеневого шунтування.

Механізм дії, який пояснює поліпшення функції серця за допомогою ФКр, можна пояснити декількома потенційними захисними ефектами цього препарату. Експериментальні дослідження свідчать, що ФКр є важливим метаболітом у системі передачі енергії в кардіоміоцитах. Зокрема, креатин взаємодіє з АТФ за допомогою ферменту креатинкінази, щоб здобути третю фосфорильну групу та утворити ФКр. Енергія, вивільнена внаслідок цього фосфорильного зв'язку, транспортується ФКр до місць споживання енергії, включно з міозиною АТФазою, яка, у свою чергу, забезпечує енергію для скорочення міоцитів [23, 26]. Втрата ФКр або зниження активності ферментів, які відповідають за синтез та утилізацію ФКр у серці, призводить до порушення скорочувальної функції міокарда. Слабка регуляція транспортної системи креатину через клітинну мембрану також вважається одним із головних факторів, які сприяють зниженню внутрішньоклітинного вмісту ФКр.

На експериментальній моделі мишей із невизначеними рівнями ФКр та креатину було продемонстровано, що серця, які мали значно знижену ємність системи КК/ФКр, виявляли обмежений інотропний резерв та більше ушкодження після стресу [26, 32]. Протилежна експериментальна модель, створена на мишах зі збільшеною експресією транспортера креатину у серці, характеризувалася захистом від ішемічного/реперфу-

зійного ушкодження у живих організмах (загалом на 27 % менше некрозу міокарда) та поліпшеним функціональним відновленням після ішемічного/реперфузійного ушкодження у дослідженнях на вилучених серцях [26, 32]. Науковці провели дослідження за допомогою магнітно-резонансної спектроскопії на 58 пацієнтах із неішемічною кардіоміопатією протягом періоду спостереження в середньому 4,7 року. Вони показали, що потік КК є незалежним предиктором загальної смертності та смертності від серцево-судинних причин. З урахуванням того, що підсилення або стимуляція системи транспорту енергії має потенціал у лікуванні, декілька експериментальних моделей послідовно показали, що застосування екзогенного ФКр забезпечує захист ішемізованого міокарда, що призводить до зменшення розміру й тяжкості ішемії [26, 33]. Експериментальні дані, які підтверджують протизапальну дію ФКр під час ішемії, також є консистентними, оскільки серія досліджень показала, що ФКр та креатин можуть зменшити морфологічні ушкодження та апоптоз нейронів під час ішемічно-реперфузійного ураження мозку [26, 34, 35].

Щодо інших можливих наслідків дії ФКр, важливою може бути його роль у стабілізації мембран. За допомогою різних експериментальних моделей Tokarska-Schlattner et al. [26, 36] продемонстрували, що ФКр може прямо взаємодіяти з фосфоліпідами мембрани, змінювати їхню структуру та конформацію і завдяки цьому захищати мембрану від витоку, викликаного літичними факторами.

Метааналіз, проведений G. Landoni et al. (2016), охопив клінічне застосування ФКр у пацієнтів із гострими та хронічними патологіями серця, зокрема тих, хто переніс кардіохірургічний стрес. Серце, як гідравлічний насос, постійно регулює свою функцію, адаптуючись до змін потреб тканин у кисні та метаболізм. Для забезпечення цієї функції серце має високі та змінні потреби в енергії, які вимагають наявності доступних субстратів для вироблення, транспорту та використання енергії. ФКр відіграє центральну роль у процесі буферизації та передачі енергії в серці. Цей метааналіз є першим та найбільшим дослідженням, яке повідомляє про сприятливі зміни серцевих показників (фракція викиду лівого шлуночка, вивільнення креатинкінази-МВ та тропоніну I, серйозні аритмії, а також застосування інотропів та спонтанне відновлення серцевої діяльності після серцево-легеневого шунтування у пацієнтів, які перенесли серцеву операцію). Найважливіше, це перше припущення про можливість поліпшення виживання пацієнтів із гострою та хронічною ішемією міокарда [26].

У 2011 році Кокранівська група провела метааналіз, у який було включено 1474 дорослі пацієнти із серцевою недостатністю та ішемічною хворобою серця з 11 РКД [37]. Результати цього аналізу свідчили про поліпшення частоти епізодів аритмії та задишки під впливом ФКр. D. Ke-Wu et al. (2015) проаналізували 30 додаткових досліджень, що дозволило більш детально дослідити вплив ФКр на клінічно значущі показники (наприклад, виживання). Інший огляд, авторами якого були Strumia et al. [38], синтезував результати досліджень, проведених

протягом 40 років щодо ФКр, і був оновлений у жовтні 2011 року для різних клінічних умов, включно з гострою та хронічною патологією серця, гіпотрофією скелетних м'язів та церебральною ішемією. Проте висновки цього огляду мали обмежений характер і були ускладнені неоднорідністю умов досліджень [9].

Виходячи із розуміння механізму поліпшення функції серця у системі передачі енергії в кардіоміоцитах, додавання ФКр (в Україні зареєстрований як препарат Неотон у формі порошка для розчину для інфузій у дозі 1 г) як важливого метаболіту, що має антиоксидантні, нейропротекторні, антилактатичні та кальційгомеостатичні властивості, може підвищити доступність високоенергетичних фосфатів. І як наслідок, підвищення фосфагену може сприяти поліпшенню виживання клітин і/або здоров'я в умовах, коли функція мітохондрій порушена (наприклад, при ішемії, травмі та/або неінфекційних хронічних захворюваннях) [9].

Висновки

Отже, ССЗ залишаються головною причиною смерті у світі, і серце відіграє ключову роль у функціонуванні організму.

1. Мітохондрії, як клітинні органели, відіграють критичну роль у підтримці функції серця, оскільки забезпечують значну частку енергії для його скорочення та інших клітинних процесів.

2. Порушення мітохондріальної функції веде до різних серцево-судинних захворювань, зокрема втрати кальцію в клітинах, зниження енергетичного метаболізму, утворення активних форм кисню та апоптозу.

3. Мітохондрії стали головною мішенню для терапевтичних впливів у лікуванні ССЗ, і ЕКТМ використовується для регулювання синтезу енергії міокарда, не впливаючи істотно на серцевий ритм та артеріальний тиск.

4. ФКр є важливою складовою системи внутрішньоклітинної буферизації та транспортування енергії для задоволення високих і динамічних потреб серця в енергії.

5. ФКр виявився корисним і може мати потенційно позитивний вплив на пацієнтів із ІХС, ХСН та тих, хто переніс кардіохірургічні операції.

6. Метааналіз показав, що використання ФКр було асоційоване із зниженням загальної смертності серед цих пацієнтів порівняно з плацебо або стандартним лікуванням.

7. Пацієнти, які перенесли кардіохірургічні втручання та отримували ФКр, мали користь у вигляді поліпшення фракції викиду лівого шлуночка, зниження рівня серцевих маркерів і меншої схильності до серйозних аритмій та інших ускладнень.

8. Застосування ФКр може бути розглянуто як потенційно корисний засіб для пацієнтів із ішемічною серцевою хворобою та хронічною серцевою недостатністю, а також для тих, хто переніс кардіохірургічні втручання.

9. Загальна кількість досліджень і охоплених ними пацієнтів підтверджує перспективу використання ФКр у клінічній практиці для поліпшення результатів у пацієнтів із серцевими захворюваннями.

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

Список літератури

1. Yi-Dan Hao, Ying-Xin Zhao, Shi-Wei Yang, Yu-Jie Zhou. High-Energy Phosphates and Ischemic Heart Disease: From Bench to Bedside. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021. № 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.675608>. DOI=10.3389/fcvm.2021.675608.
2. Christen F., Desrosiers V., Dupont-Cyr B.A., Vandenberg G.W., Le François N.R., Tardif J.-C., et al. Thermal tolerance and thermal sensitivity of heart mitochondria: Mitochondrial integrity and ROS production. *Free Radical Biology and Medicine*. 2018. 116. 11-18. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.12.037>.
3. Ballinger S.W. Mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease. *Free Radic. Biol. Med*. 2005.
4. Lemieux H. et al. Dietary fatty acids and oxidative stress in the heart mitochondria. *Mitochondrion*. 2011.
5. Kolwicz S.C., Tian R. Metabolic therapy at the crossroad: how to optimize myocardial substrate utilization. *Trends Cardiovasc. Med*. 2009. 19. 201-7. [10.1016/j.tcm.2009.12.005](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2009.12.005).
6. Fruchart J.C., Davignon J., Hermans M.P., Al-Rubeaan K., Amarenco P., Assmann G., et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned. *Cardiovasc. Diabetol*. 2014. 13. 26. [10.1186/1475-2840-13-26](https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-26).
7. Mallet R.T., Manukhina E.B., Ruelas S.S., Caffrey J.L., Downey H.F. Cardioprotection by intermittent hypoxia conditioning: evidence, mechanisms, and therapeutic potential. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2018. 315. H216-32. [10.1152/ajp-heart.00060.2018](https://doi.org/10.1152/ajp-heart.00060.2018).
8. Ait-Aissa K., Blaszkak S.C., Beutner G., Tsaih S.W., Morgan G., Santos J.H., et al. Mitochondrial oxidative phosphorylation defect in the heart of subjects with coronary artery disease. *Sci. Rep*. 2019. 9. 7623. [10.1038/s41598-019-43761-y](https://doi.org/10.1038/s41598-019-43761-y).
9. Marshall R.P., Droste J.N., Giessing J., Kreider R.B. Role of Creatine Supplementation in Conditions Involving Mitochondrial Dysfunction: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022. 14(3). 529. Published 2022 Jan 26. doi: [10.3390/nu14030529](https://doi.org/10.3390/nu14030529).
10. Huertas J.R., Casuso R.A., Agustín P.H., Cogliati S. Stay Fit, Stay Young: Mitochondria in Movement: The Role of Exercise in the New Mitochondrial Paradigm [published correction appears in *Oxid Med. Cell Longev*. 2021 Jan 18. 2021. 9274841]. *Oxid Med. Cell. Longev*. 2019. 2019. 7058350. Published 2019 Jun 19. doi: [10.1155/2019/7058350](https://doi.org/10.1155/2019/7058350).
11. Lenaz G., Genova M.L. Kinetics of integrated electron transfer in the mitochondrial respiratory chain: random collisions vs. solid state electron channeling. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2007. 292(4). C1221-C1239. doi: [10.1152/ajpcell.00263.2006](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00263.2006).
12. Conley K.E. Mitochondria to motion: optimizing oxidative phosphorylation to improve exercise performance. *The Journal of Experimental Biology*. 2016. 219(2). 243-249. doi: [10.1242/jeb.126623](https://doi.org/10.1242/jeb.126623).
13. Meinild Lundby A.-K., Jacobs R.A., Gehrig S., et al. Exercise training increases skeletal muscle mitochondrial volume density by enlargement of existing mitochondria and not de novo biogenesis. *Acta Physiologica*. 2018. 222(1). doi: [10.1111/apha.12905](https://doi.org/10.1111/apha.12905).
14. Axelrod C.L., Fealy C.E., Mulya A., Kirwan J.P. Exercise training remodels human skeletal muscle mitochondrial fission and fusion machinery towards a pro-elongation phenotype. *Acta Physiologica*. 2018. 225 (4, article e13216). doi: [10.1111/apha.13216](https://doi.org/10.1111/apha.13216).
15. Kreider R.B., Kalman D.S., Antonio J., Ziegenfuss T.N., Wildman R., Collins R., et al. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *J. Int. Soc. Sports Nutr*. 2017. 14. 18. [10.1186/s12970-017-0173-z](https://doi.org/10.1186/s12970-017-0173-z).
16. Barcelos R.P., Stefanello S.T., Mauriz J.L., Gonzalez-Gallego J., Soares F.A. Creatine and the liver: metabolism and possible interactions. *Mini Rev. Med. Chem*. 2016. 16. 12-8. [10.2174/1389557515666150722102613](https://doi.org/10.2174/1389557515666150722102613).
17. Iqbal F., Hoeger H., Lubec G., Bodamer O. Biochemical and behavioral phenotype of AGAT and GAMT deficient mice following long-term creatine monohydrate supplementation. *Metab. Brain Dis*. 2017. 32. 1951-61. [10.1007/s11011-017-0092-3](https://doi.org/10.1007/s11011-017-0092-3).
18. Kashani K., Rosner M.H., Ostermann M. Creatinine: from physiology to clinical application. *Eur. J. Intern. Med*. 2020. 72. 9-14. [10.1016/j.ejim.2019.10.025](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.10.025).
19. Bonilla D.A., Kreider R.B., Stout J.R., Forero D.A., Kerk-sick C.M., Roberts M.D., Rawson E.S. Metabolic Basis of Creatine in Health and Disease: A Bioinformatics-Assisted Review. *Nutrients*. 2021. 13. 1238.
20. Candow D.G., Forbes S.C., Chilibeck P.D., Cornish S.M., Antonio J., Kreider R.B. Effectiveness of Creatine Supplementation on Aging Muscle and Bone: Focus on Falls Prevention and Inflammation. *J. Clin. Med*. 2019. 8. 488.
21. Brosnan M.E., Brosnan J.T. The role of dietary creatine. *Amino Acids*. 2016. 48. 1785-1791.
22. Kreider R.B., Stout J.R. Creatine in Health and Disease. *Nutrients*. 2021. 13. 447.
23. Wallimann T., Tokarska-Schlattner M., Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids*. 2011. 40. 1271-1296.
24. Negro M., Avanzato I., D'Antona G. Chapter 2.7 — Creatine in Skeletal Muscle Physiology. In: Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements. Nabavi S.M., Silva A.S., Eds.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2019. P. 59-68.
25. Guo-han C., Jian-hua G., Xuan H., Jinyi W., Rong L., Zhong-min L. Role of creatine phosphate as a myoprotective agent during coronary artery bypass graft in elderly patients. *Coron. Artery Dis*. 2013. 24. 48-53. [10.1097/MCA.0b013e32835aab95](https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e32835aab95).
26. Landoni G. et al. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis, *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2016 Oct. 23, Iss. 4. 637-646. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw171>.
27. Lygate C.A., Fischer A., Sebag-Montefiore L., Wallis J., ten Hove M., Neubauer S. The creatine kinase energy transport system in the failing mouse heart. *J. Mol. Cell Cardiol*. 2007. 42. 1129-36.
28. Cheng S.X., Hu Q.H. Cardioprotective effect of exogenous phosphocreatine in patients undergoing open heart surgery. *Hunan Yi Ke Da Xue Bao*. 2001. 26. 353-5.
29. Eremenko A.A., Galanikhina E.A. Efficiency of different medical methods for the prevention of atrial fibrillation in patients after coronary bypass operations. *Cardiol. Cardiovasc. Surg*. 2014. 7. 53-57.
30. Ke-Wu D., Xu-Bo S., Ying-Xin Z., Shi-Wei Y., Yu-Jie Z., Dong-Mei S. et al. The effect of exogenous creatine phosphate on myocardial injury after percutaneous coronary intervention. *Angiology*. 2015. 66. 163-8.
31. Khapiy K.K., Filippovskaya Z.S., Khapiy I.K., Lopatin A.F. Evaluation of neoton efficacy in postoperative period. *Bull. Intensive Ther*. 2012. 4. 34-7.
32. Lygate C.A., Bohl S., ten Hove M., Faller K.M., Ostrowski P.J., Zervou S. et al. Moderate elevation of intracellular creatine by

targeting the creatine transporter protects mice from acute myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* 2012. 96. 466-75.

33. Zhang W., Zhang H., Xing Y. Protective effects of phosphocreatine administered post-treatment combined with ischemic post-conditioning on rat hearts with myocardial ischemia/reperfusion injury. *J. Clin. Med. Res.* 2015. 7. 242-7.

34. Li T., Wang N., Zhao M. Neuroprotective effect of phosphocreatine on focal cerebral ischemia-reperfusion injury. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012. 2012. 168756.

35. Genius J., Geiger J., Bender A., Möller H.J., Klopstock T., Rujescu D. Creatine protects against excitotoxicity in an in vitro model of neurodegeneration. *PLoS One.* 2012. 7. e30554.

36. Tokarska Schlattner M., Epanand R.F., Meiler F., Zandomenighi G., Neumann D., Widmer H.R. et al. Phosphocreatine interacts with phospholipids, affects membrane properties and exerts membrane-protective effects. *PLoS One.* 2012. 7. e43178.

37. Horjus D.L., Oudman I., van Montfrans G.A., Brewster L.M. Creatine and creatine analogues in hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011. 11.

38. Strumia E., Pelliccia F., D'Ambrosio G. Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives. *Advances in Therapy.* 2012. 29. 99-123.

Отримано/Received 17.10.2023

Рецензовано/Revised 20.11.2023

Прийнято до друку/Accepted 27.11.2023 ■

Information about authors

Cherska Maria, MD, PhD, Head of the consultative and diagnostic department, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: emariya83@gmail.com; contact phone: +380 (50) 836-62-41

Kukharchuk H., State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

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.

M.S. Cherska, H.M. Kukharchuk

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Cardiovascular diseases and energy deficiency: pathogenetic ways of correction

Abstract. Cardiovascular disease remains one of the most common and influential causes of death worldwide, as the heart plays a key role in the human body. Energetic cardioprotective therapy of the myocardium is an important protective factor, regulating the synthesis and use of energy by myocardial cells, while having a little effect on heart rate, blood pressure, and blood supply. Phosphocreatine plays an important role in the intracellular energy buffering and transport system, ensuring energy transfer from the site of produc-

tion to the site of use to meet the high and variable demands of the heart. Research shows that phosphocreatine can have a positive effect on patients with coronary heart disease, heart failure, and those who have undergone cardiac surgery. The accumulated information confirms the prospects of using phosphocreatine in clinical practice to improve treatment outcomes in patients with heart diseases.

Keywords: cardiovascular diseases; energy deficiency; phosphocreatine

УДК 616.24:616.12-008.331.1:616.36-004]-06-07-089.843

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.8.2023.1640>

Чуклін С.М., Чуклін С.С.

Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

Гепатопульмональний синдром: діагностика та лікування

Резюме. Гепатопульмональний синдром (ГПС) є одним із захворювань легень, пов'язаних із цирозом печінки й портальною гіпертензією. Діагноз ґрунтується на тріаді: захворювання печінки й портальна гіпертензія, ознаки внутрішньолегової судинної дилатації і порушення газообміну. ГПС погіршує прогноз (23 % виживання через 5 років) і якість життя пацієнтів, тому велике значення має рання діагностика і своєчасне лікування. Трансплантація печінки дозволяє досягти регресу внутрішньолегової судинної дилатації майже в 100 % випадків, нормалізувати газообмін і поліпшити 5-річну виживаність після трансплантації від 76 до 87 %. Це єдиний лікувальний метод, показаний пацієнтам з тяжким ГПС, який визначається артеріальним парціальним тиском кисню (PaO_2) нижче за 60 мм рт.ст. Проте в умовах глобального дефіциту трансплантатів необхідно розробити медичну терапію, щоб відстрочити або навіть відкласти трансплантацію печінки. Досягнення цієї мети видається можливим завдяки зростаючому розумінню патофізіології ГПС і розробці терапії, спрямованої на ключові механізми, головним чином запальні й ангіогенні. У цій статті наведено огляд клінічних проявів, діагностики й лікування ГПС на підставі літературних джерел з бази даних MedLine на платформі PubMed.

Ключові слова: гепатопульмональний синдром; цироз печінки; портальна гіпертензія; діагностика; трансплантація печінки; огляд

Вступ

Гепатопульмональний синдром (ГПС) є серйозним легневим ускладненням прогресуючої хвороби печінки, що призводить до поганого клінічного прогнозу, значно підвищує смертність і погіршує якість життя [1, 2]. Він найчастіше виникає в пацієнтів із цирозом печінки (ЦП) і портальною гіпертензією (ПГ), але також може виникнути в пацієнтів з гострим або хронічним запальним захворюванням печінки, синдромом Budd-Chiari та низкою судинних аномалій, що характеризуються зміною кровотоку між печінкою та легеньми, як-от кавопульмональні шунти й мальформація Abernethy [3].

Наявність або тяжкість ГПС не відповідає тяжкості основного захворювання печінки [4]. Гіпоксемія найчастіше легка або помірна. Тяжкий ГПС, що визначається артеріальним парціальним тиском кисню (PaO_2) нижче за 60 мм рт.ст., уражає приблизно 17 % пацієнтів

із ЦП [5]. У пізніших дослідженнях було виявлено дещо вищий показник термінальної стадії захворювання печінки (MELD — Model of End-stage Liver Disease) у пацієнтів із ГПС порівняно з контролем [1, 6]. Точну поширеність важко вказати, вона значною мірою залежить від досліджуваних популяцій (уся популяція пацієнтів із ЦП, пацієнти зі списку трансплантації печінки (ТП)) [7] і зростає, імовірно, через поглиблення знань щодо цього явища [8].

Не існує спеціалізованого медикаментозного лікування ГПС [9]. Кілька років намагалися застосувати експериментальні методи лікування, але вони потребують підтвердження в клінічних випробуваннях [10]. Введення пентоксифіліну, антитіл проти фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) та анти-PDGF (PDGF — Platelet-derived growth factor), а також сорафенібу може зменшити внутрішньолегову судинну дилатацію (ВЛСД), ендотеліальну дисфункцію, моноцитарну інфільтрацію та утворення артеріовенозного шунта [10].

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

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

Для кореспонденції: Чуклін Сергій Миколайович, доктор медичних наук, професор, кафедра хірургії, Медичний центр Святої Параскеви, вул. Софії Яблонської, 7, м. Львів, 79000, Україна; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; тел.: +380(50)9892559

For correspondence: Serge Chooklin, MD, PhD, Professor, Department of Surgery, Saint Paraskeva Medical Center, Sophia Yablonska St., 7, Lviv, 79000, Ukraine; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; phone: +380(50)9892559

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

Сьогодні терапія хворих на ЦП, уражених ГПС, базується на додатковому тривалому призначенні кисню та неінвазивній вентиляції з позитивним тиском, щоб уникнути таких ускладнень, як баротравма і/або пневмонія, пов'язана зі штучною вентиляцією легень (ШВЛ) [11, 12]. А остаточним методом лікування ГПС є переважно ТП.

Метою цього огляду є висвітлення проблеми діагностики ГПС і перспектив його лікування.

Діагностика

Діагностичні критерії ГПС: 1) наявність захворювання печінки; 2) ознаки ВЛСД, яка також є основною патологічною зміною; 3) диференціальний тиск кисню в артеріальній бульбашці легень (градієнт $P(A-a)O_2$), що становить ≥ 15 мм рт.ст. (або > 20 мм рт.ст., якщо вік ≥ 65 років). Ступінь тяжкості ГПС можна класифікувати відповідно до PaO_2 : легкий ($PaO_2 \geq 80$ мм рт.ст.), помірний ($PaO_2 60-79$ мм рт.ст.), тяжкий ($PaO_2 50-59$ мм рт.ст.) або дуже тяжкий ($PaO_2 < 50$ мм рт.ст.) [13].

Фізикальне обстеження може виявити ціаноз, втомлюваність, «барабанні палички» й павукоподібні некуси, причому останні мають позитивну прогностичну цінність у 75 % при діагностиці ГПС [14]. Деякі автори припускають, що і ГПС, і павукоподібні некуси мають спільне патофізіологічне коріння, тобто дисбаланс між вазоконстрикторними й вазодилаторними речовинами [15]. Нерідко немає жодної такої клінічної ознаки і ГПС залишається безсимптомним, особливо в пацієнтів з легким порушенням оксигенації. Особлива форма задишки, яка називається платипное, є патогномічною для ГПС і означає парадоксальне її посилення, коли пацієнт переходить з положення лежачи на спині у вертикальне. Це явище пов'язане з ортодеоксією, або зниженням rO_2 , коли пацієнт переходить з положення лежачи в положення стоячи. Було висловлено припущення, що збільшення перфузії в базальних відділах легень, коли пацієнти з ГПС стоять, посилює ефект шунта, що призводить до ортодеоксії та платипное [16]. У дослідженні 20 пацієнтів з ГПС феномен ортодеоксії зустрічався у 25 %, і зниження ≥ 5 % або ≥ 4 мм рт.ст. артеріального rO_2 було встановлено як граничне значення для його діагностики [17]. Проте проспективне дослідження виявило 30% поширеність ортодеоксії в пацієнтів із ЦП, яких оцінювали для ТП, без відмінностей між пацієнтами з ГПС або без нього [18]. Крім того, в іншій роботі було визначено, що явище, протилежне платипное, ортопное або погіршення задишки в положенні лежачи, є частішим у пацієнтів з ГПС (25 %), ніж у тих, хто не має [4].

Наявні дані щодо симптомів і результатів обстеження пацієнтів з ГПС в основному базуються на даних про хворих на ЦП, тому їх не слід екстраполювати на всі випадки ГПС. Однак встановлено, що більшість пацієнтів є безсимптомними, найчастіше зустрічається задишка, а платипное й ортодеоксія, здається, не є характерними для ГПС. Тому для уточнення цих висновків необхідні подальші дослідження [19].

Водночас ГПС часто недостатньо або неправильно діагностується. Нещодавнє дослідження оцінювало, як

часто і наскільки точно визначали ГПС за допомогою кодів МКХ у 42 749 пацієнтів із ЦП у великій інтегрованій системі охорони здоров'я від 2014 до 2019 року [20]. Автори виявили, що менше ніж у 0,5 % хворих на ЦП діагностували ГПС, що значно нижче, ніж у цільових дослідженнях [4, 20, 21]. Крім того, менше за 25 % пацієнтів, у яких був верифікований ГПС, відповідали діагностичним критеріям на момент встановлення діагнозу [20]. Ці висновки підкреслюють проблему неповної діагностичної оцінки, імовірно, через недостатнє знайомство з діагностичними критеріями й необхідними дослідженнями.

Пульсоксиметрія і гази крові

Вимірювання насичення киснем (SaO_2) за допомогою пульсоксиметрії було використано як просту й неінвазивну стратегію скринінгу для виявлення гіпоксемії при ГПС з пороговим значенням 94–96 % для подальшого діагностичного тестування. Однак невеликі зміни в SaO_2 можуть бути пов'язані з великими змінами в PaO_2 через форму кривої дисоціації оксигемоглобіну, що обмежує чутливість і специфічність цього методу для виявлення будь-якої форми ГПС [22]. Forde зі співавт. повідомили, що пульсоксиметрія є поганим скринінговим тестом ГПС у кандидатів на ТП і показали, що $SaO_2 94$ % забезпечує низьку чутливість (22,1 %) і специфічність (89,8 %) для виявлення тяжкого ГПС [23]. Згідно із цими висновками, нещодавнє велике проспективне дослідження ($n = 231$: $n = 85$ з ГПС, $n = 146$ без ГПС) показало середнє значення $SaO_2 96$ % у пацієнтів із ГПС сидючи, що було в середньому лише на 2 % нижче, ніж SaO_2 у хворих на ЦП без ГПС [1].

Навпаки, аналіз газів артеріальної крові в положенні лежачи, сидючи або стоячи є добрим варіантом, щоб усунути будь-які сумніви. Іншою діагностичною ознакою, яка дозволяє серйозно підозрювати ГПС у пацієнтів з гіпоксемічним цитрозом, є наявність зниженої дифузійної здатності оксиду вуглецю (DLCO — diffusion capacity of carbon oxide) [24]. Незважаючи на високу чутливість, йому бракує специфічності; справді, низька DLCO часто спостерігається у хворих на ЦП, але вони не обов'язково мають ГПС. У цих пацієнтів слід визначити альвеолярно-артеріальний градієнт кисню, який виявився чутливим показником порушення оксигенації. Порушення газообміну документується за допомогою аналізу газів артеріальної крові (ГАК) з вимірюванням альвеолярно-артеріального градієнта оксигенації ($P(A-a)O_2$) як показника невідповідності вентиляції та перфузії (V/Q). ГАК слід отримувати, коли пацієнт сидить у вертикальному положенні, дихаючи навколишнім повітрям. Градієнт $P(A-a)O_2$ розраховується як: $([P_{atm} - P_{H_2O}] \times 0,21 - PaCO_2/0,8) - PaO_2$ [3].

Встановлення лише гіпоксемії недостатньо для діагностики ГПС, оскільки вона може спостерігатися при інших захворюваннях, як-от портопульмональна гіпертензія (ППГ). Діагноз вимагає підтвердження внутрішньольегеневої вазодилатації.

КТ і МРТ

Рентген грудної клітки і комп'ютерна томографія (КТ) можуть бути корисними для виключення інших захворювань легень [25]. КТ з контрастним підсиленням може краще візуалізувати артеріовенозні шунти, але вона не може виявити їх при занадто маленьких розмірах [25]. Магнітно-резонансна ангіографія з контрастним підсиленням є точною для виявлення легеневих артеріовенозних мальформацій [26], але бракує інформації щодо її використання при ГПС.

Основні прояви ГПС на КТ грудної клітки включають потовщення і спотворення базисної текстури легень, середні вузлуваті або сітчасті вузлуваті тіні в нижній частині легені, артеріовенозні мальформації, збільшення серця й розширення легеневої артерії [27]. На додаток до кількості й локалізації легеневих артеріовенозних мальформацій КТ також може показати структуру легеневої паренхіми, наприклад мозаїчну картину, яка характеризується чергуванням ділянок низького (судини легень зі зменшеним діаметром) і сильного ослаблення (судини легень з нормальним діаметром). Вважається, що цей мозаїчний малюнок легеневої паренхіми пов'язаний із ГПС і може бути потенційно корисним маркером для його діагностики, але все ще потребує підтвердження у великих дослідженнях [27].

КТ високої роздільної здатності (HRCT — High-resolution CT) може показати розширення субплевральних судин, які поширюються на плевру, що є корисним для діагностики ГПС [28]. HRCT грудної клітки також може допомогти в діагностиці шляхом розрахунку відношення легеневої артерії до діаметра бронха в базальному сегменті правої нижньої частки [29].

В одному дослідженні зображення легень були отримані за допомогою однофотонної емісійної комп'ютерної томографії та КТ. Після злиття зображень було показано наявність субплевральних ретикулярних вузликів і/або розширених кровеносних судин на нижній частці легені в пацієнтів із ГПС. Це, здається, характерний КТ-прояв внутрішньолегеневих артеріовенозних комунікацій у легенях хворих із ГПС [30].

Трансторакальна ехокардіографія (ТТЕ)

Оскільки ГПС може викликати зміни в структурі серця, його ультразвукове дослідження може допомогти у встановленні непрямого діагнозу. Цей метод є простим і зручним і особливо підходить для попереднього скринінгу ГПС у первинних медичних установах [31]. З початком ГПС у пацієнтів спостерігається підвищення серцевого викиду й гіпердинамічна циркуляція, що призводить до відповідних змін у структурі серця. ГПС можна опосередковано діагностувати шляхом вимірювання структури серця за допомогою кольорового доплерівського ультразвукового дослідження. Zamirian зі співавт. провели В-ультразвукове обстеження серця дорослих пацієнтів із підтвердженим ГПС і виявили, що об'єм лівого передсердя (LAV — left atrial volume) був значно збільшений. У хворих на ЦП ГПС розглядається, якщо виміряний LAV > 50 мл, а чутливість і специфічність оцінюються як 86,3 і 81,2 % відповідно. Це головним чином пов'язано з шунтуванням справа

наліво в пацієнтів із ГПС, що призводить до збільшення серцевого викиду й об'єму лівого передсердя [32]. Попереднє дослідження довело, що збільшення LAV може відображати наявність ГПС при ЦП, а збільшення системної швидкості крові через мітральний клапан також може опосередковано вказувати на наявність ГПС [33]. Крім того, Soulaïdopoulos зі співавт. виявили, що абсолютні значення глобальної поздовжньої деформації лівого шлуночка (GLS — global longitudinal strain) значно нижчі в пацієнтів із ГПС порівняно з хворими на ЦП без ГПС [34]. Частота діастолічної дисфункції правого шлуночка також значно зростає в пацієнтів із ЦП, особливо при ГПС [35].

Контрастно-підсилена трансторакальна ехокардіографія (КП-ТТЕ)

Трансторакальна ехокардіографія з фізіологічним контрастом, що підтверджує наявність внутрішньолегеневих судинних шунтів, може підтвердити діагноз. Вона полягає у використанні мікробульбашок діаметром понад 10 мкм, які не можуть пройти через нормальне легеневе судинне русло. КП-ТТЕ може розрізняти внутрішньо- та екстракардіальне шунтування (легеневе шунтування) на підставі проходження мікробульбашок у лівому передсерді й шлуночку, а не в правому, через 3–5 або 5–7 серцевих циклів відповідно після їх ін'єкції у венозний кровообіг [36]. Якщо цього методу недостатньо для діагностики, альтернативою може бути трансезофагеальна ехокардіографія з контрастуванням [37]. Остання має більшу чутливість, але небезпечна через ризик кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу [38].

Деякі дослідники намагалися підвищити чутливість КП-ТТЕ шляхом зміни режиму роботи. Наприклад, спостерігають, що обстеження КП-ТТЕ у положенні стоячи є кращим, ніж у положенні лежачи, що може бути пов'язано з розширенням базальних кровеносних судин легень і збільшенням кровотоку через силу тяжіння [39].

КП-ТТЕ також має деякі обмеження. Наприклад, оскільки багато пацієнтів із ЦП можуть мати нормальний вміст газів у крові, позитивний рівень виявлення для таких пацієнтів становить лише 40 % за КП-ТТЕ. Крім того, інші захворювання легень також можуть призвести до порушення нормального газообміну. Отже, КП-ТТЕ недостатньо для діагностики ГПС.

У нещодавньому дослідженні порівнювали ефективність транскраніальної доплерографії для діагностики ВЛСД з ТТЕ. Було виявлено, що транскраніальна доплерівська ультрасонографія була діагностично ефективною з AUC = 0,813 % (95% ДІ: 0,666–0,959; P = 0,001), чутливістю 76,2 % (95% ДІ: 54,9–89,4) і специфічністю 90 % (95% ДІ: 63,9–96,5) [40]. Незважаючи на те, що дослідження проводилося з невеликою групою пацієнтів, воно пропонує новий напрямок дослідження для діагностики ГПС.

Була запропонована система класифікації внутрішньолегеневого шунта, заснована на контрастному помутнінні лівих камер і кількості бульбашок, що проходять у лівий шлуночок на одному кадрі [41].

Відповідно до цієї класифікації тяжкість внутрішньо-легеневого шунтування може бути оцінена як стадія 1 (< 30 мікропухирців), 2 (30–100 мікробульбашок) або 3 (> 100 мікропухирців). Примітно, що збільшення лівого передсердя (≥ 50 мл) було запропоновано як сильний ехокардіографічний предиктор ГПС у пацієнтів із ЦП (площа під ROC-кривою — 0,903, чутливість — 86,3 %, специфічність — 81,2 %) [41].

Перфузійне сканування легень за допомогою технецій-99m макроагрегованого альбуміну (^{99m}Tc -МАО)

Динамічна візуалізація легеневої перфузії є одним з поширених методів діагностики аномалій легеневої судин при ГПС. Мічена технецієм полімерна частинка сироваткового альбуміну людини — це велика частинка альбуміну діаметром > 20 мкм. У периферичну вену пацієнта одноразово вводять певну кількість ^{99m}Tc -МАО. Увесь процес проходження радіонукліда через серцево-легеневі судини фіксується в передньому і задньому положеннях γ -камерою під час динамічного зображення серцево-судинної системи. Через 5 хвилин задне й переднє положення приймаються для зображення всього тіла, а комп'ютер використовується для синхронного збору даних і зображення. Підрахунок радіоактивності всього тіла і двобічних легень здійснюється методом досліджуваної ділянки, а також розраховується співвідношення правого та лівого шунтів ^{99m}Tc -МАО. ^{99m}Tc -МАО зберігається в капілярних руслах діаметром 8–15 мкм, і коли легеневі капіляри демонструють аномальне розширення й артеріовенозну комунікацію, ^{99m}Tc -МАО може проходити через аномально розширені легеневі судини. Це може допомогти в отриманні зображень поза-легеневих органів і визначенні внутрішньолегеневого часткового кровотоку, що може допомогти діагностувати пацієнтів із ГПС [42]. Дослідження вважається позитивним, якщо спостерігається > 6 % захоплення в мозку. Дані свідчать про те, що КП-ТТЕ є чутливішим для виявлення ВЛСД у дорослих, хоча в дітей може бути навпаки [43]. Zhao зі співавт. оцінили чутливість, специфічність і точність мозкового й системного поглинання ^{99m}Tc -МАО при ВЛСД і виявили, що визначення поглинання всім тілом є кращим, ніж просте поглинання мозком [44].

Загалом чутливість виявлення ^{99m}Tc -МАО нижча, ніж КП-ТТЕ, хоча його специфічність вища. Сканування перфузії легень не дозволяє розрізнити внутрішньосерцеве і внутрішньолегеневе шунтування, серцеву функцію та тиск у легеневій артерії; однак воно корисне для кількісної оцінки ступеня гіпоксемії, спричиненої ГПС, особливо в пацієнтів з кількома її причинами [45]. Метод дорогий і недоступний для широкого використання і може дати хибнопозитивні результати, оскільки незв'язаний технецій може проходити через судини з нормальною шириною.

Ангіографія

Легенева ангіографія не є корисною для рутинної діагностики ВЛСД [24]. Вимірювання часу легеневого транзиту (оцінка проходження крові від правого до ліво-

го боку серця), отримане за допомогою легеневої ангіографії, може бути хорошим варіантом [25]. Відповідно до різних ангіографічних проявів і патофізіологічних характеристик можна виділити тип I і тип II ГПС [46]. При типі I на ранній стадії можна побачити нормальні або дифузні невеликі павукоподібні розгалуження. При прогресуванні дилатації може спостерігатися плямиста або губчаста дифузна дилатація. Тип II є відносно рідкісним, демонструючи анатомічні артеріовенозні вади розвитку, подібні до павукоподібного невуса [47]. Легенева ангіографія може безпосередньо виявити розширені кровоносні судини, а також її можна використовувати для емболізації та інших методів лікування [48].

Проте легенева ангіографія не знайшла широкого застосування в клінічних умовах, оскільки вона є інвазивною та дорогою. В основному використовується в пацієнтів зі стійкою гіпоксемією, які погано реагують на вдихуваний чистий кисень і потребують внутрішньолегеневої емболізації судин.

Лабораторні методи

З огляду на патогенну важливість у розвитку формування внутрішньолегеневого шунта при ГПС були виявлені маркери ендотеліальної дисфункції та ангіогенезу, вивчено їх потенціал для диференціації пацієнтів із ЦП з/без ГПС. Молекула судинної клітинної адгезії 1 (VCAM-1) (площа під ROC-кривою (AUC) 0,93; 95% ДІ: 0,85–1) і фактор von Willebrand (AUC 0,84; 95% ДІ: 0,77–0,91) були визначені як потенційні предиктори ГПС [49, 50]. Нещодавно ці висновки були підтверджені у великому проспективному дослідженні, яке порівнювало 85 пацієнтів із ГПС і 146 пацієнтів без ГПС [1]. Пацієнти з ГПС характеризувалися профілем нерегульованих ангіогенних білків, відзначених підвищеними рівнями VCAM-1, фактора von Willebrand і ангіопоетину-1 і -2 у сироватці крові, навіть після врахування відмінностей у тяжкості захворювання печінки [1, 51]. Хоча ефективність цих біомаркерів потребує валідації в більшій групі пацієнтів перед клінічним застосуванням, отримані дані свідчать про те, що їх використання може полегшити ідентифікацію ГПС серед пацієнтів із ЦП і кандидатів на ТП.

Лікування

Було показано, що пентоксифілін зменшує гіпоксемію на тваринних моделях, але дослідження на людях неоднозначні, і рандомізованих контрольованих досліджень не існує [52]. Цікаво, що екстракт часнику, як повідомлялося, покращує оксигенацію та потенційно навіть змінює ГПС, імовірно, через зміну продукування NO; однак повідомлення про значне ураження печінки, викликане прийомом ліків, обмежують його терапевтичний потенціал [53]. Тривають подальші дослідження альтернативних інгібіторів ангіогенезу, модуляторів ендотеліну та NO, агентів, які зменшують системне запалення й рекрутування легеневої моноцитів, а також протекторів функції клітин AT2 [10]. Потенційні нові цілі для медикаментозного лікування ГПС стосуються реверсії внутрішньолегеневої судинної дилатації. Тео-

ретично цього можна досягти інгібуванням утворення NO інгібіторами метилового ефіру L-нітроаргініну, антагоністами рецепторів ET-B або інгібуванням ангіогенезу [54]. Послаблення легеневого запалення інгібіторами ФНП- α , хемокінами, антагоністами й антибіотиками, як-от норфлоксацин, вивчали з різними результатами [10]. Патофізіологія припускає роль селективної блокади рецептора В ендотеліну для зниження синтезу ФНП- α і сприяння інгібуванню VEGF (Vascular endothelial growth factor) і PDGF [10]. Інші препарати, що включали мофетил мікофенолату, пароксетин, ілопрост, соматостатин, альмітрин та інгібітори циклооксигенази, були емпірично випробувані в невеликих дослідженнях і не показали чіткої користі [55]. На сьогодні не існує рекомендацій щодо медикаментозного лікування хворих із ГПС [9].

Єдиним доведеним нехірургічним методом лікування ГПС є додаткове введення кисню. Немає підтверджених переваг щодо виживання, але з огляду на досвід лікування інших легеневиx захворювань і поліпшення симптомів додатковий кисень використовується для підтримки насичення киснем $> 88\%$ під час відпочинку, фізичних вправ і сну [3].

ТП є єдиним втручанням, яке, як було показано, усуває основну патологію ГПС і поліпшує виживаність [56]. Майже в усіх пацієнтів з ГПС, яким виконано ТП, зникає гіпоксемія та легенева вазодилатація, хоча це може зайняти кілька місяців, особливо в пацієнтів із тяжкою гіпоксемією до ТП [21]. Рецидив ГПС надзвичайно рідкісний, і зареєстровані випадки в пацієнтів, у яких розвинувся рецидив ЦП і ПГ [57]. Повідомлялося також про розвиток ППГ після зникнення ГПС після ТП [58].

З огляду на нечітку кореляцію між тяжкістю захворювання печінки та тяжкістю ГПС, а також погані результати в пацієнтів із ГПС без ТП більшість великих центрів трансплантології погоджуються, що тяжка гіпоксемія (тобто $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт.ст.) є показанням для ТП незалежно від ступеня печінкової дисфункції [3, 59]; однак існують дебати щодо ТП для пацієнтів з ГПС із дуже тяжкою гіпоксемією ($\text{PaO}_2 < 50$ мм рт.ст.). Кілька багатоцентрових досліджень, у тому числі аналіз бази даних Об'єднаної мережі обміну органами (UNOS — United Network for Organ Sharing), повідомляли про підвищення ускладнень і смертності після ТП у пацієнтів з ГПС, якщо $\text{PaO}_2 \leq 50$ мм рт.ст. (або ≤ 44 мм рт.ст. в одному дослідженні), що піднімає питання про те, чи існує ступінь гіпоксемії, який слід вважати надто високим ризиком для трансплантації [56].

Поточні рекомендації пропонують наступне для оптимізації перитрансплантатційного догляду: 1) безперервний інтраопераційний моніторинг насичення киснем змішаної вени та розгляд екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕСМО — extracorporeal membrane oxygenation), якщо насичення $< 65\%$; 2) рання екстубація для зниження частоти пневмонії, пов'язаної з ШВЛ; 3) доставка 100% вдихуваного кисню за допомогою неінвазивних методів для підтримки насичення киснем $\geq 85\%$; 4) цілеспрямована інфузійна терапія, щоб уникнути перевантаження рідиною [3]. Факторами ризику

рефрактерної гіпоксемії після операції є $\text{PaO}_2 \leq 50$ мм рт.ст. до ТП і внутрішньолегевений шунт $\geq 20\%$ [60], хоча дані є суперечливими щодо впливу цих факторів ризику на загальну виживаність. Наугар зі співавт. запропонували алгоритм лікування рефрактерної гіпоксемії у цих пацієнтів, включно з позиціонуванням за Trendelenberg, інгаляційними легеневиx вазодилаторами, внутрішньовенним введенням метиленового синього та, зрештою, розглядом екстракорпоральної мембранної оксигенації [61].

З огляду на ускладнення, пов'язані з ТП, і обмежену пропозицію донорських органів існує великий інтерес до розробки нових втручань і медичної терапії ГПС. Можливу користь в окремих випадках може мати TIPS [62], спіральна емболізація шунтів [63] і корекція вроджених портосистемних шунтів у дітей [64].

Трансплантація печінки значно покращує виживаність у пацієнтів з $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт.ст. або < 50 мм рт.ст. [65], але дані залишаються суперечливими в пацієнтів з найбільшою гіпоксією. $\text{PaO}_2 < 50$ мм рт.ст. певний час вважався протипоказанням до ТП. Ця надлишкова смертність також була описана в пацієнтів з $\text{PaO}_2 < 45$ мм рт.ст. у двох ретроспективних дослідженнях, проведених у Сполучених Штатах Америки між 2002 і 2012 роками [56] і між 2002 і 2019 роками, зі значною смертністю через два з половиною роки, що дорівнювала 75% проти 86% і середньою виживаністю 11 проти 14 років [7]. Третє дослідження в Сполучених Штатах Америки, що включало 656 пацієнтів, яким трансплантували печінку при ГПС у період від 2006 до 2020 року, виявило збільшення смертності після ТП у пацієнтів із $\text{PaO}_2 < 54$ мм рт.ст. Це збільшення було значущим для кожного мм рт.ст. PaO_2 і не залежало від показника MELD [66].

Загалом ТП для ГПС на сьогодні показана пацієнтам з $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт.ст. [3]. Надмірна смертність, яка спостерігається в пацієнтів з тяжкою гіпоксемією, не є протипоказанням до трансплантації цим пацієнтам.

Висновок

При розвитку ГПС у пацієнтів із захворюваннями печінки відзначаються різні ступені аномальної дилатації легеневиx судин. Особливо важлива швидка і точна діагностика ГПС за допомогою візуалізації. Звичайне В-УЗД серця може опосередковано діагностувати ГПС шляхом вимірювання змін у структурі шлуночків. Нині контрастна ехокардіографія та динамічна візуалізація перфузії легень можуть опосередковано вказувати на наявність внутрішньолегевеного шунта справа наліво. Це найвикористовуваний метод обстеження в клініці з високою чутливістю, але низькою специфічністю. Легенева ангіографія може безпосередньо показати зміни в легеневиx судинах з високою чутливістю і специфічністю, але більш травматична, дорога й обмежена в застосуванні. ТП є єдиним доступним варіантом лікування ГПС. При цьому тяжкість гіпоксемії не обов'язково відповідає ступеню дисфункції печінки, тому пацієнти сьогодні мають право на отримання додаткових балів MELD, щоб дозволити трансплантацію.

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. Kawut S.M., Krowka M.J., Forde K.A. et al. Impact of hepatopulmonary syndrome in liver transplantation candidates and the role of angiogenesis. *Eur. Respir. J.* 2022. 60(2). 2102304. doi: 10.1183/13993003.02304-2021.
2. Han S.K., Kim M.Y., Kang S.H., Suk K.T., Baik S.K. Hepatopulmonary syndrome is related to the development of acute-on-chronic liver failure and poor prognosis in cirrhotic patients. *Hepatology*. 2021. 75(5). 1207-1214. doi: 10.1007/s12072-021-10226-2.
3. Krowka M.J., Fallon M.B., Kawut S.M. et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Transplantation*. 2016. 100(7). 1440-1452. doi: 10.1097/TP.0000000000001229.
4. Fallon M.B., Krowka M.J., Brown R.S. et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology*. 2008. 135(4). 1168-1175. doi: 10.1053/j.gastro.2008.06.038.
5. Arguedas M.R., Singh H., Faulk D.K., Fallon M.B. Utility of pulse oxymetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. 5(6). 749-754. doi: 10.1016/j.cgh.2006.12.003.
6. Younis I., Sarwar S., Butt Z., Tanveer S., Qaadir A., Jadoon N.A. Clinical characteristics, predictors, and survival among patients with hepatopulmonary syndrome. *Ann. Hepatol.* 2015. 14(3). 354-360. PMID: 25864216.
7. Kadry Z., Schaefer E., Krok K. et al. Excellent outcomes with liver transplantation in hepatopulmonary syndrome across pre-transplant PaO₂ spectrum. *JHEP Rep.* 2021. 3(5). 100351. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100351.
8. Dahiya D.S., Kichloo A., Shaka H. et al. Hepatopulmonary syndrome: a nationwide analysis of epidemiological trends and outcomes from 2012 to 2018. *Gastroenterology Res.* 2021. 14(4). 252-258. doi: 10.14740/gr1448.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 2018. 69(2). 406-460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.
10. Raevens S., Fallon M.B. Potential clinical targets in hepatopulmonary syndrome: lessons from experimental models. *Hepatology*. 2018. 68(5). 2016-2028. doi: 10.1002/hep.30079.
11. Raevens S., Rogiers X., Geerts A. et al. Outcome of liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a Eurotransplant experience. *Eur. Respir. J.* 2019. 53(2). 1801096. doi: 10.1183/13993003.01096-2018.
12. Long B., Kozyfman A. The emergency medicine evaluation and management of the patient with cirrhosis. *Am. J. Emerg. Med.* 2018. 36(4). 689-698. doi: 10.1016/j.ajem.2017.12.047.
13. Raevens S., Geerts A., Devisscher L., Van Vlierberghe H., Van Steenkiste C., Colle I. Recent advances in the approach to hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Acta Gastroenterol Belg.* 2021. 84(1). 95-99. doi: 10.51821/84.1.200.
14. Mohammad Alizadeh A.H., Fatemi S.R. et al. Clinical features of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients. *World J. Gastroenterol.* 2006. 12(12). 1954-1956. doi: 10.3748/wjg.v12.i12.1954.
15. Silvério Ade O., Guimarães D.C., Elias L.F., Milanez E.O., Naves S. Are the spider angiomas skin markers of hepatopulmonary syndrome? *Arq. Gastroenterol.* 2013. 50(3). 175-179. doi: 10.1590/S0004-28032013000200031.
16. Zhang X.J., Katsuta Y., Akimoto T., Ohsuga M., Aramaki T., Takano T. Intrapulmonary vascular dilatation and nitric oxide in hypoxemic rats with chronic bile duct ligation. *J. Hepatol.* 2003. 39(5). 724-730. doi: 10.1016/s0168-8278(03)00430-6.
17. Gómez F.P., Martínez-Palli G., Barberà J.A., Roca J., Navasa M., Rodríguez-Roisin R. Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*. 2004. 40(3). 660-666. doi: 10.1002/hep.20358.
18. Pascasio J.M., Grilo I., López-Pardo F.J. et al. Prevalence and severity of hepatopulmonary syndrome and its influence on survival in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2014. 14(6). 1391-1399. doi: 10.1111/ajt.12713.
19. Grilo-Bensusan I., Pascasio-Acevedo J.M. Hepatopulmonary syndrome: What we know and what we would like to know. *World J. Gastroenterol.* 2016. 22(25). 5728-5741. doi: 10.3748/wjg.v22.i25.5728.
20. Bommen S., Gerkin R.D., Agarwal S., Raevens S., Glassberg M.K., Fallon M.B. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome in a large integrated health system. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021. 19(11). 2370-2378. doi: 10.1016/j.cgh.2020.09.050.
21. Swanson K.L., Wiesner R.H., Krowka M.J. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology*. 2005. 41(5). 1122-1129. doi: 10.1002/hep.20658.
22. Raevens S., Colle I., Geerts A., Van Vlierberghe H. Why Pulse Oximetry Is Inaccurate in Liver Cirrhosis: Ancient Knowledge. *Hepatology*. 2019. 69(1). 462-463. doi: 10.1002/hep.30260.
23. Forde K.A., Fallon M.B., Krowka M.J. et al. Pulse Oximetry Is Insensitive for Detection of Hepatopulmonary Syndrome in Patients Evaluated for Liver Transplantation. *Hepatology*. 2019. 69(1). 270-281. doi: 10.1002/hep.30139.
24. Rodríguez-Roisin R., Krowka M.J., Hervé P., Fallon M.B., ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur. Respir. J.* 2004. 24(5). 861-880. doi: 10.1183/09031936.04.00010904.
25. Zhao H., Tsao J., Zhang X. et al. Pulmonary transit time derived from pulmonary angiography for the diagnosis of hepatopulmonary syndrome. *Liver. Int.* 2018. 38(11). 1974-1981. doi: 10.1111/liv.13741.
26. Saboo S.S., Chamarthy M., Bhalla S. et al. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2018. 8(3). 325-337.
27. Gorospe Sarasúa L., Olavarria-Delgado A., Farfán-Leal F.E., Pérez-Templado Ladrón de Guevara J. Hepatopulmonary syndrome with large pulmonary arteriovenous malformations: CT findings with emphasis on its association with a mosaic pattern of the lung parenchyma. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2017. 109(5). 369. PMID: 28480722.
28. Kumar S., Arora A., Bhatia V. Hepatopulmonary syndrome: a clinico-radiological diagnosis. *Indian J. Gastroenterol.* 2013. 32(3). 209-210. doi: 10.1007/s12664-013-0309-2.
29. Köksal D., Kaçar S., Köksal A.S. et al. Evaluation of intrapulmonary vascular dilatations with high-resolution computed thorax tomography in patients with hepatopulmonary syndrome.

- J. Clin. Gastroenterol.* 2006 Jan. 40(1). 77-83. doi: 10.1097/01.mcg.000019077557903.86.
30. Suga K., Kawakami Y., Iwanaga H., Tokuda O., Matsunaga N. Findings of hepatopulmonary syndrome on breath-hold perfusion SPECT-CT fusion images. *Ann. Nucl. Med.* 2009. 23(4). 413-419. doi: 10.1007/s12149-009-0250-8.
31. Alves Pinto R., Rodrigues J., Almeida P.B. Echocardiographic diagnosis of hepatopulmonary syndrome: a valuable tool to remember. *Intern. Emerg. Med.* 2021. 16(8). 2299-2300. doi: 10.1007/s11739-021-02731-x.
32. Zamirian M., Aslani A., Sharifkazemi M.B. Prediction of intrapulmonary right to left shunt with left atrial size in patients with liver cirrhosis. *Eur. J. Echocardiogr.* 2008. 9(1). 1-4. doi: 10.1016/j.euje.2006.10.003.
33. Pouriki S., Alexopoulou A., Chrysochoou C. et al. Left ventricle enlargement and increased systolic velocity in the mitral valve are indirect markers of the hepatopulmonary syndrome. *Liver. Int.* 2011. 1(9). 1388-1394. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02591.x.
34. Soulaïdopoulos S., Vlachou M., Cholongitas E. et al. Assessment of biventricular function in patients with hepatopulmonary syndrome. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2021. 37(10). 2891-2900. doi: 10.1007/s10554-021-02260-w.
35. Karabulut A., Itumur K., Yalcin K., Toprak N. Hepatopulmonary syndrome and right ventricular diastolic functions: an echocardiographic examination. *Echocardiography.* 2006. 23(4). 271-278. doi: 10.1111/j.1540-8175.2006.00210.x.
36. Tonelli A.R., Naal T., Dakkak W., Park M.M., Dweik R.A., Stoller J.K. Assessing the kinetics of microbubble appearance in cirrhotic patients using transthoracic saline contrast-enhanced echocardiography. *Echocardiography.* 2017. 34(10). 1439-1446. doi: 10.1111/echo.13662.
37. Aller R., Moya J.L., Moreira V. et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography: advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Dig. Dis. Sci.* 1999. 44(6). 1243-1248. doi: 10.1023/a:1026657114256.
38. Soulaïdopoulos S., Cholongitas E., Giannakoulas G., Vlachou M., Goulis I. Review article: update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2018. 24(12). 1285-1298. doi: 10.3748/wjg.v24.i12.1285.
39. Sekioka A., Nii M., Fukumoto K., Miyake H., Urushihara N. Hepatopulmonary syndrome revealed via echocardiography in the upright position. *Pediatr. Int.* 2020. 62(5). 646-647. doi: 10.1111/ped.14145.
40. Ramírez Moreno J.M., Millán Núñez M.V., Rodríguez Carrasco M. et al. Detection of an intrapulmonary shunt in patients with liver cirrhosis through contrast-enhanced transcranial Doppler. A study of prevalence, pattern characterization, and diagnostic validity. *Gastroenterol. Hepatol.* 2015. 38(8). 475-483. doi: 10.1016/j.gastrohep.2015.02.006. Spanish.
41. Zamirian M., Aslani A., Shahrzad S. Left atrial volume: a novel predictor of hepatopulmonary syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2007. 102(7). 1392-1396. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01228.x.
42. Fragaki M., Sifaki-Pistolla D., Samonakis D.N. et al. Screening for Hepatopulmonary Syndrome in Cirrhotic Patients Using Technetium 99m-macroaggregated Albumin Perfusion Lung Scan (Tc-MAA): Diagnostic Approach and Clinical Correlations. *J. Clin. Gastroenterol.* 2018. 52(9). 828-834. doi: 10.1097/MCG.0000000000000926.
43. El-Shabrawi M.H., Omran S., Wageeh S. et al. (99m) Technetium-macroaggregated albumin perfusion lung scan versus contrast enhanced echocardiography in the diagnosis of the hepatopulmonary syndrome in children with chronic liver disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. 22(8). 1006-1012. doi: 10.1097/MEG.0b013e328336562e.
44. Zhao H., Tsauo J., Zhang X.W. et al. Technetium-99m-labeled macroaggregated albumin lung perfusion scan for diagnosis of hepatopulmonary syndrome: a prospective study comparing brain uptake and whole-body uptake. *World J. Gastroenterol.* 2020. 26(10). 1088-1097. doi: 10.3748/wjg.v26.i10.1088.
45. Arguedas M.R., Abrams G.A., Krowka M.J., Fallon M.B. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology.* 2003. 37(1). 192-197. doi: 10.1053/jhep.2003.50023.
46. Krowka M.J., Dickson E.R., Cortese D.A. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest.* 1993. 104(2). 515-521. doi: 10.1378/chest.104.2.515.
47. Krowka M.J., Cortese D.A. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest.* 1994. 105(5). 1528-1537. doi: 10.1378/chest.105.5.1528.
48. Ryu J.K., Oh J.H. Hepatopulmonary syndrome: angiography and therapeutic embolization. *Clin. Imaging.* 2003. 27(2). 97-100. doi: 10.1016/s0899-7071(02)00511-9.
49. Raevens S., Coulon S., Van Steenkiste C. et al. Role of angiogenic factors/cell adhesion markers in serum of cirrhotic patients with hepatopulmonary syndrome. *Liver. Int.* 2015. 35(5). 1499-507. doi: 10.1111/liv.12579.
50. Horvatits T., Drolz A., Roedl K. et al. Von Willebrand factor antigen for detection of hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 2014. 61(3). 544-549. doi: 10.1016/j.jhep.2014.04.025.
51. Kawut S.M., Krowka M.J., Forde K.A. et al. Impact of hepatopulmonary syndrome in liver transplantation candidates and the role of angiogenesis. *Eur. Respir. J.* 2022. 60(2). 2102304. doi: 10.1183/13993003.02304-2021.
52. Kianifar H.R., Khalesi M., Mahmoodi E., Afzal Aghaei M. Pentoxifylline in hepatopulmonary syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2012. 18(35). 4912-4916. doi: 10.3748/wjg.v18.i35.4912.
53. Shaikh S.A., Tischer S., Choi E.K., Fontana R.J. Good for the lung but bad for the liver? Garlic-induced hepatotoxicity following liver transplantation. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2017. 42(5). 646-648. doi: 10.1111/jcpt.12558.
54. Raevens S., Geerts A., Paridaens A. et al. Placental growth factor inhibition targets pulmonary angiogenesis and represents a therapy for hepatopulmonary syndrome in mice. *Hepatology.* 2018. 68(2). 634-651. doi: 10.1002/hep.29579.
55. Eshraghian A., Kamyab A.A., Yoon S.K. Pharmacological treatment for hepatopulmonary syndrome. *Biomed. Res. Int.* 2013. 2013. 670139. doi: 10.1155/2013/670139.
56. Goldberg D.S., Krok K., Batra S., Trotter J.F., Kawut S.M., Fallon M.B. Impact of the hepatopulmonary syndrome MELD exception policy on outcomes of patients after liver transplantation: An analysis of the UNOS database. *Gastroenterology.* 2014. 146(5). 1256-1265. e1. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.005.
57. Casey S., Schelleman A., Angus P. Recurrence of hepatopulmonary syndrome post-orthotopic liver transplantation in a patient with noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology.* 2013. 58(6). 2205-2206. doi: 10.1002/hep.26632.
58. Aucejo F., Miller C., Vogt D., Eghtesad B., Nakagawa S., Stoller J.K. Pulmonary hypertension after liver transplantation in patients with antecedent hepatopulmonary syndrome: a report of 2 cases

and review of the literature. *Liver. Transpl.* 2006. 12(8). 1278-1282. doi: 10.1002/lt.20830.

59. Martin P., DiMartini A., Feng S., Brown R. Jr, Fallon M. Evaluation for Liver Transplantation in Adults: 2013 Practice guideline by the AASLD and the American Society of Transplantation. *Hepatology.* 2014. 59(3). 1144-1165. doi: 10.1002/hep.26972.

60. Nayyar D., Jeffrey Man H.S., Granton J., Gupta S. Defining and characterizing severe hypoxemia after liver transplantation in hepatopulmonary syndrome. *Liver. Transpl.* 2014. 20(2). 182-190. doi: 10.1002/lt.23776.

61. Nayyar D., Man H.S.J., Granton J., Lilly L.B., Gupta S. Proposed management algorithm for severe hypoxemia after liver transplantation in the hepatopulmonary syndrome. *Am. J. Transplant.* 2015. 15(4). 903-913. doi: 10.1111/ajt.13177.

62. Tsao J., Zhao H., Zhang X. et al. Effect of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation on Pulmonary Gas Exchange in Patients with Hepatopulmonary Syndrome: A Prospective Study. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2019. 30(2). 170-177. doi: 10.1016/j.jvir.2018.09.017.

63. Ikubo Y., Kasai H., Sugiura T. et al. Pulmonary Hypertension that Developed During Treatment for Hepatopulmonary Syndrome and Pulmonary Arteriovenous Malformation. *Intern. Med.* 2019. 58(12). 1765-1769. doi: 10.2169/internalmedicine.1993-18.

64. Baiges A., Turon F., Simón-Talero M. et al. Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunts (Abernethy Malformation): An International Observational Study. *Hepatology.* 2020. 71(2). 658-669. doi: 10.1002/hep.30817.

65. Dahiya D.S., Kichloo A., Shaka H. et al. Hepatopulmonary Syndrome: A Nationwide Analysis of Epidemiological Trends and Outcomes From 2012 to 2018. *Gastroenterology Res.* 2021. 14(4). 252-258. doi: 10.14740/gr1448.

66. Jose A., Shah S.A., Anwar N. et al. Predictors of outcomes following liver transplant in hepatopulmonary syndrome: An OPTN database analysis. *Respir. Med.* 2021. 190. 106683. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106683.

Отримано/Received 10.07.2023

Рецензовано/Revised 23.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 29.08.2023 ■

Information about authors

Serge Chooklin, MD, PhD, Professor, Department of Surgery, Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; phone: +380(50)9892559; <https://orcid.org/0000-0002-3503-8450>
Serhii 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>

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.M. Chooklin — primary literature search, translation of literary sources, writing the article, overall editing; S.S. Chuklin — primary literature search, translation of literary sources, writing the article.

S.M. Chooklin, S.S. Chuklin

Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine

Hepatopulmonary syndrome: diagnosis and treatment

Abstract. Hepatopulmonary syndrome (HPS) is one of the lung diseases associated with liver cirrhosis and portal hypertension. The diagnosis is based on the triad: liver disease and portal hypertension, evidence of intrapulmonary vascular dilatation and impaired gas exchange. HPS impairs prognosis (23 % survival after 5 years) and patients' quality of life, so early diagnosis and timely treatment are of great importance. Liver transplantation allows for regression of intrapulmonary vascular dilatation in almost 100 % of cases, normalization of gas exchange and improves a 5-year survival after transplantation from 76 to 87 %. This is the only treatment method indicated for patients with severe HPS, defined by an arterial par-

tial pressure of oxygen (PaO₂) below 60 mm Hg. However, in the face of a global shortage of transplants, it is necessary to develop medical therapies to delay or even defer liver transplantation. This goal seems possible due to the growing understanding of the HPS pathophysiology and the development of therapies targeting key mechanisms, mainly inflammatory and angiogenic. This article provides an overview of the clinical manifestations, diagnosis and treatment of HPS based on literature sources from the MEDLINE database on the PubMed platform.

Keywords: hepatopulmonary syndrome; liver cirrhosis; portal hypertension; diagnosis; liver transplantation; review

УДК 616.12-008.313:615.222

Бездітко Н.В.¹, Романенко С.В.², Цубанова Н.А.³¹Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна²м. Дніпро, Україна³Львівська медична академія ім. А. Крупинського, м. Львів, Україна

Клініко-фармакологічні аспекти переходу між антиаритмічними препаратами

Резюме. Серед когорти кардіологічних пацієнтів часті питання виникають при проведенні фармако-терапії аритмій. Після призначення антиаритмічного препарату (ААП) лікар може діагностувати недостатню ефективність терапії, розвиток побічних ефектів, що потребує негайної заміни препарату. Заміна одного антиаритміка на інший неможлива без урахування їх фармакокінетичних характеристик. У першу чергу слід мати на увазі такі показники, як період напіввиведення та особливості метаболізму системою цитохрому P450. У статті актуалізовано інформацію щодо клініко-фармацевтичного профілю антиаритміків, що призначаються найбільш часто в Україні та світі. Саме фармакокінетичний профіль препарату дозволить зробити перехід на інший лікарський засіб максимально безпечним для пацієнта. Запропоновані практичні алгоритми переходу між ААП ґрунтуються на їхніх фармакокінетичних властивостях (розрахункові темпи елімінації) та притаманних тим чи іншим класам ААП електрокардіографічних критеріях потенційної проаритмогенної дії, оскільки при зміні антиаритмічних засобів важливо також моніторувати ЕКГ-критерії відсутності впливу залишкових концентрацій попереднього препарату. Подібний двофакторний підхід («відмивка» залежно від $T_{1/2}$ плюс ЕКГ-критерії) видається придатним для більшості антиаритмічних засобів.

Ключові слова: антиаритмічні препарати; період напіввиведення; ЕКГ-критерії; флекаїнід; цитохром P450; метаболізм; безпека

Актуальність проблеми зумовлена відсутністю науково обґрунтованих, впроваджених та затверджених алгоритмів переведення пацієнта з одного антиаритмічного препарату (ААП) на інший. При цьому жодні з клінічних рекомендацій не підтримують тезу одночасного застосування 2 ААП (окрім комбінації з бета-блокаторами), навіть у короткі терміни, оскільки потенційний терапевтичний ефект (відновлення синусового ритму при фібриляції/тріпотінні передсердь або пригнічення передсердного/шлуночкового ектопічного вогнища) є меншим за можливі проаритмогенні ризики (брадисистолія, порушення атріовентрикулярної та внутрішньошлуночкової провідності, шлуночкові тахіаритмії, зокрема шлуночкова тахікардія типу «пірует»).

Потреба у переведенні пацієнта на інший ААП потенційно може бути зумовлена:

1) недостатньою ефективністю ААП, що був використаний;

2) розвитком кардіальних або екстракардіальних побічних ефектів;

3) потребою у призначенні супутніх препаратів із потенційною можливістю впливу на фармакокінетичний профіль ААП (наприклад, активатори або інгібітори ізоферментів системи цитохрому P450) та подальшою непрогнозованою динамікою плазмової концентрації ААП;

4) необґрунтованим в аспекті клінічного профілю пацієнта призначенням ААП (наприклад, призначення ААП класу ІС пацієнту із зниженою фракцією викиду лівого шлуночка) або зміною клінічного стану та неможливістю подальшого використання ААП (наприклад, інфаркт міокарда у пацієнта, який приймає ААП класу ІС).

Загальноприйнятим у реальній клінічній практиці та клінічних дослідженнях підходом до переходу з одного на інший ААП є «відмивка» впродовж 2–3 періодів напіввиведення ($T_{1/2}$) ААП, який раніше використовувався, із можливим збільшенням цього терміну залежно:

— від віку (природне уповільнення метаболічних процесів у літніх людей);

— дози та тривалості попереднього використання препарату (особливо актуально для ААП з великим $T_{1/2}$);

— коморбідної патології із порушенням функції печінки та/або нирок (відповідно до шляхів елімінації препарату);

— застосування інгібіторів ізоферментів системи цитохрому P450, субстратом якої є відповідний ААП.

Наведене вище пояснює особливу важливість визначення $T_{1/2}$ для ААП та розрахунків на його основі часу повної елімінації антиаритміка з організму пацієнта. Натепер загальноприйнятим вважається положення, що вплив лікарського засобу (ЛЗ) на організм залежить від його концентрації в органі-мішені. Оскільки доступними методами визначити концентрацію ЛЗ в органах-мішенях у людини практично неможливо, під час розробки схем дозування використовують показник концентрації ЛЗ у крові. Динаміка ефективної концентрації ЛЗ у крові, яку характеризує період напіввиведення, і визначає подальший режим дозування препарату.

Період напіввиведення ($T_{1/2}$) — один із найважливіших показників фармакокінетики ЛЗ. Це час, що потрібен для зменшення вдвічі концентрації ЛЗ у крові. При цьому не відіграє ролі, яким шляхом досягається зниження концентрації — за допомогою біотрансформації, екскреції або шляхом поєднання обох процесів. За допомогою $T_{1/2}$ можна також визначити час, що необхідний для повної елімінації речовини з організму. Відомо, що за один $T_{1/2}$ з організму виводиться 50 % ЛЗ, за два $T_{1/2}$ — 75 %, за три $T_{1/2}$ — близько 87 %. Повне очищення організму від ЛЗ відбувається за п'ять $T_{1/2}$ [1]. Як і всі інші показники фармакокінетики, $T_{1/2}$ визначається в експериментах на лабораторних тваринах на доклінічному етапі вивчення ЛЗ, а також під час 1-й та 2-й фаз клінічних випробувань.

Задля обґрунтування алгоритмів безпечного переходу між ААП наводимо огляд фармакокінетики наявних в Україні антиаритмічних засобів класу IC (флекаїнід, пропафенон, етацизин) та III (аміодарон, дронедазон, соталол).

Флекаїнід є антиаритмічним засобом класу IC, що був схвалений FDA у 1984 році для фармакотерапії стійкої шлуночкової тахікардії, а пізніше — для пацієнтів з фібриляцією передсердь для відновлення і підтримки синусового ритму. На сьогодні флекаїнід та решта препаратів класу IC мають використовуватись у пацієнтів з мінімально вираженою структурною патологією серця або без неї. При пероральному введенні в межах терапевтичного діапазону плазмові рівні флекаїніду пропорційні дозі. Концентрації від 0,2 до 1 мкг/мл забезпечують найбільшу терапевтичну користь, тоді як значення вище за 0,7–1 мкг/мл асоціюються з посиленням побічних ефектів. Флекаїнід метаболізується в печінці за допомогою цитохромів CYP2D6 і CYP1A2 та потім виводиться із сечею. Близько 30 % пероральної прийнятої дози не піддається метаболізму в печінці та виводиться із сечею у незміненому вигляді. У здорових добровольців період напіввиведення флекаїніду відносно тривалий (у середньому 13 годин після одноразового та 16 годин після багаторазового прийому) [2]. Для пацієнтів

із шлуночковими передчасними комплексами період напіввиведення більший — у середньому 20 годин [3], а у пацієнтів із серцевою недостатністю, захворюваннями нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв) та захворюваннями печінки може досягати 70 годин [4].

Популяційний фармакокінетичний аналіз показав, що генотип CYP2D6 був визначальним фактором вікового зниження кліренсу флекаїніду. Пацієнти літнього віку демонструють значну міжіндивідуальну варіабельність кліренсу флекаїніду, оскільки вони мають більш виражений вплив генотипу CYP2D6 і потребують більш частого моніторингу концентрації флекаїніду в сироватці крові. Носії азіатсько-специфічного промотора гаплотипу В гена серцевого натрієвого каналу (SCN5A) частіше досягають клінічно значущої ефективності флекаїніду навіть при нижчих концентраціях [5].

Соталол вийшов на фармацевтичний ринок у 1992 році та спочатку використовувався як антигіпертензивний та антиангінальний засіб, доки не з'ясувалося, що у вищих дозах він є потужним антиаритмічним засобом. Соталол являє собою рацемічну суміш D- і L-ізомерів у співвідношенні 1 : 1. D-ізомер має переважно III клас дії, тоді як L-ізомер є бета-блокатором. При пероральному застосуванні рацемат соталолу має високу біодоступність (75–90 %), не метаболізується в печінці та у незміненому вигляді виділяється нирками. Період напіввиведення коливається від 10 до 20 годин і становить у середньому 15 год [6, 7]. Кумулятивне виділення препарату із сечею у пацієнтів із захворюваннями нирок є значно нижчим і становить 9 % дози за 48 годин на відміну від 61 % за 48 годин у пацієнтів, що не мають ниркових захворювань. Дослідження фармакокінетики на здорових добровольцях показало, що при одноразовому введенні $T_{1/2}$ L-ізомеру (7,2–8,5 год) значно коротший, ніж у D-ізомеру (9,1–11,4 год), тоді як нирковий кліренс L-соталолу (110,6–126,4 мл·хв⁻¹) був значно ($P < 0,01$) швидшим, ніж кліренс D-соталолу (102,2–110,1 мл·хв⁻¹). При багаторазовому введенні спостерігалися подібні відмінності у фармакокінетиці D- та L-соталолу [8]. Дослідження, що були проведені пізніше, не виявили суттєвої різниці фармакокінетичних параметрів енантіомерів соталолу [9]. У пацієнтів із захворюваннями нирок, які не потребують гемодіалізу, період напіввиведення соталолу може бути значно збільшеним і досягати 42 годин [10, 11].

Пропафенон є антиаритмічним засобом класу IC. Лікарський препарат пропафенону являє собою рацемічну суміш S- та R-ізомерів. Він має нелінійну (залежну від дози) фармакокінетику, на яку суттєво впливає генетичний поліморфізм цитохрому CYP2D6, що є ключовою ланкою метаболізму цього лікарського засобу [12, 13]. За даними останнього метааналізу, що об'єднав результати п'яти досліджень, для повільних метаболізаторів при пероральному введенні 300 мг період напіввиведення $T_{1/2}$ становить у середньому 12,8 год, а для швидких — 2,7 год. Середні фармакокінетичні параметри, які надає виробник, засновані на об'єднанні результатів для різних генетичних популяцій з урахуванням поширення цих популяцій [14]. Також показано, що при дозі 300 мг пікова концентрація у стаціонарному стані у повільних

метаболізаторів приблизно у 2,2 раза вища, ніж у швидких [15]. Ця закономірність характерна як для рацемічної суміші, так і для кожного ізомеру окремо [16, 17]. У пацієнтів з порушеннями функцій печінки зростає біодоступність пропafenону при пероральному застосуванні та подовжується період напіввиведення препарату. Тому пацієнти із захворюваннями печінки потребують корекції дози препарату. Результати фармакокінетичних досліджень пропafenону мають потенційне значення для клінічної практики. Вони надають докази на підтримку визначення фенотипу CYP2D6 у пацієнтів до початку терапії пропafenоном, що дозволить значно знизити ризик побічних ефектів або відсутності терапевтичного ефекту [14, 18, 19].

Етацизин — антиаритмічний препарат класу IC, що поступається флекаїніду та пропafenону за показниками біодоступності, тривалості дії та, як наслідок, антиаритмічним ефектом. Етацизин не внесений до сучасних європейських рекомендацій з лікування фібриляції передсердь та шлуночкових аритмій [20], але зареєстрований у деяких країнах, у тому числі в Україні, тому потребує обговорення в контексті цього огляду. Біодоступність при пероральному введенні становить близько 40 %. Терапевтична концентрація препарату в плазмі коливається від 30–50 до 300–400 нг/мл. Інтенсивно метаболізується під час першого проходження крізь печінку та виводиться з організму із сечею у вигляді метаболітів. Період напіввиведення етацизину дуже короткий, становить у середньому 2,5 години [21]. Параметри фармакокінетики етацизину схильні до значних індивідуальних коливань і потребують індивідуального вивчення в окремих хворих для визначення оптимальної концентрації препарату в плазмі крові [22, 23].

Дронедарон — антиаритмічний ЛЗ, що є похідним аміодарону з подібними механізмами дії (блокує кальцієві, калієві та натрієві канали на додаток до антиадренергічної дії). Що стосується фармакокінетичних особливостей, структурна модифікація дронедарону із зниженням його ліпофільності дозволила скоротити період його напіввиведення порівняно з аміодароном [24–26]. Після перорального прийому разом з їжею пікові плазмові концентрації дронедарону та його основного активного циркулюючого метаболіту (N-дебутиловий метаболіт) досягаються упродовж 3–6 годин. Після багаторазового застосування препарату у дозі 400 мг двічі на добу рівноважний стан досягається упродовж 4–8 днів лікування. Дронедарон активно метаболізується у

печінці з утворенням активного циркулюючого метаболіту. Після перорального застосування близько 6 % дози виводиться із сечею у вигляді метаболітів (незмінена речовина із сечею не виводиться) та 84 % — з калом, також в основному у вигляді метаболітів. Залежно від дози фармакокінетика дронедарону і його метаболіту N-дебутилу змінюється дуже помірно: 2-разове збільшення дози призводить приблизно до 2,5–3-разового підвищення максимальної концентрації в крові [27, 28]. Період напіввиведення дронедарону становить приблизно 25–30 годин, а його активного метаболіту N-дебутилу — 20–25 годин [29, 30]. Після завершення лікування дронедароном у дозі 400 мг двічі на добу повна елімінація препарату та його метаболіту з плазми відбувається протягом 2 тижнів після останнього прийому [28].

Таким чином, на ґрунті наявних даних щодо фармакокінетичних параметрів антиаритмічних ЛЗ, які найчастіше використовуються в клініці, можна розрахувати час, який потрібен для їх повного виведення з організму (табл. 1).

Наведені дані стосовно очікуваного періоду повного виведення антиаритмічних засобів із організму ґрунтуються на наявних результатах експериментальних та клінічних досліджень щодо монотерапії означеними ЛЗ в осіб без ознак суттєвого порушення функції нирок та/або печінки. Наявні дані щодо впливу захворювань цих органів на фармакокінетичний показник напіввиведення відображено вище. При заміні антиаритмічного засобу слід пам'ятати, що ця група препаратів характеризується ліпофільністю, що може затримувати виведення лікарського засобу із організму в осіб із ознаками ожиріння. Не менш значущими факторами є наявність/відсутність захворювань нирок та/або печінки, генетичний поліморфізм ферментів, що беруть участь у метаболізмі антиаритміка. Украй важливим, але, на жаль, недостатньо вивченим питанням є міжлікарська взаємодія при комплексній фармакотерапії. Відповіді на ці важливі питання дозволять суттєво підвищити ефективність та безпеку використання антиаритмічних лікарських засобів.

Безпечність переходу (ефективність «відмивки») має також підтримуватися ЕКГ-критеріями відсутності впливу залишкових концентрацій ААП:

— нормальна або така, що повернулася до нормальних значень, ширина шлуночкового комплексу — для ААП I класу;

Таблиця 1. Орієнтовний час виведення антиаритмічних ЛЗ із організму

Препарат	T _{1/2} (середнє значення, год)	Час виведення 75 % дози (год)	Час виведення 90 % дози (год)	Повна елімінація ЛЗ (год)
Флекаїнід	20	40	60	100
Соталол	15	30	45	78
Етацизин	2,5	5	7,5	12,5
Пропafenон	10 2,7*/12,8**	20 5,4*/25,6**	30 8,1*/38,4**	50 13,5*/64**
Дронедарон	25	50	75	125

Примітка: * — для швидких та ** — для повільних метаболізаторів.

— відсутність подовження інтервалу QT (корегований інтервал QTc не більший за 450 мс) — для препаратів III класу;

— відсутність порушень атріовентрикулярної провідності, обумовлених попереднім застосуванням ААП, — для усіх класів препаратів.

Подібний двофакторний підхід («відмивка» залежно від $T_{1/2}$ плюс ЕКГ-критерії) видається придатним для більшості ААП, за винятком аміодарону. Аміодарону (та його метаболітам) притаманний украй тривалий (декілька тижнів) $T_{1/2}$, унаслідок чого точка досягнення субтерапевтичної плазмової концентрації препарату (менше за 0,3 мкг/мл) може бути відтермінованою до 3 міс. з моменту відміни препарату, що не завжди є можливим з точки зору клінічної ситуації. З іншого боку, перехід саме з аміодарону на інший ААП набуває найбільшої актуальності в аспекті численних кардіальних та екстракардіальних побічних ефектів препарату, які спостерігаються різною мірою приблизно у половини хворих при довготривалій терапії та зазвичай потребують негайної відміни препарату [31].

Орієнтовні ефекти швидкого переходу з аміодарону на дронедазон були оцінені у ретроспективному аналізі рандомізованих клінічних досліджень EURIDIS та ADONIS [32]. Ефекти швидкого (у межах 2 діб «відмивки») переходу ($n = 154$) порівнювалися із результатами пацієнтів ($n = 1014$), які не приймали аміодарон упродовж принаймні 2 міс. до призначення дронедазону. Згідно з отриманими результатами, швидкий перехід був асоційований із брадиаритміями, що призводили до відміни дронедазону (3,1 проти 0,7 %, $p < 0,05$), та збільшенням ризику декомпенсації серцевої недостатності (відносний ризик 5,95, 95% довірчий інтервал 2,04–17,33), проте без вірогідної різниці у смертності або загальній кількості небажаних явищ. Автори аналізу дійшли висновку про потенційну можливість здійснення швидкого (у межах 2 діб) переходу із аміодарону на дронедазон в окремих пацієнтів, але наголосили на потребі у подальших дослідженнях у цьому напрямку.

Повертаючись до реальної клінічної практики використання аміодарону, враховуючи особливості його фармакокінетики, ми не вважаємо можливим сформулювати чіткі часові рамки «відмивки» препарату. У згаданому аналізі [24–26] було встановлено, що швидкий алгоритм переходу був асоційований із збільшенням частоти пролонгації корегованого інтервалу QTc понад 500 мс (7,9 проти 4,4 %), що, на нашу думку, має використовуватися як головний критерій безпеки при переході з аміодарону на інші ААП.

Висновки

Безпечний перехід з одного ААП на інший у випадках недостатньої ефективності або розвитку побічних дій залишається актуальною проблемою сучасної фармакотерапії серцевих аритмій. Для більшості (за винятком аміодарону) ААП може застосовуватися двофакторний алгоритм, що ґрунтується на аналізі фармакокінетичних властивостей та ЕКГ-критеріїв:

А. Для препаратів класу IC — відсутність розширення шлуночкового комплексу порівняно із ЕКГ до

призначення ААП та «відмивка» впродовж терміну, що забезпечує 90% елімінацію препарату:

- 60 годин для флекаїніду;
- 30 годин для пропafenону;
- 8 годин для етацизину.

В. Для препаратів III класу — відсутність значущих брадикардії та/або атріовентрикулярної блокади, ширина інтервалу QTc < 450 мс та «відмивка» відповідно впродовж:

- 45 годин для соталолу;
- 75 годин для дронедазону;

лише ЕКГ-критерії — для аміодарону.

Запропоновані часові критерії є придатними для пацієнтів без значущих порушень печінкової та/або ниркової функцій, які потенційно здатні впливати на швидкість елімінації препаратів.

Список літератури

1. Zhang J., Wang H., Fan Y., Yu Z., You G. Regulation of organic anion transporters: Role in physiology, pathophysiology, and drug elimination. *Pharmacol. Ther.* 2021 Jan. 217. 107647.
2. Johnston A., Warrington S., Turner P. Flecaïnide pharmacokinetics in healthy volunteers: the influence of urinary pH. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1985 Oct. 20(4). 333-8.
3. Conard G.J., Ober R.E. Metabolism of Flecaïnide. *Am. J. Cardiol.* 1984. 53. B41-B51.
4. Holmes B., Heel R.C. Flecaïnide A Preliminary Review of Its Pharmacodynamic Properties and Therapeutic Efficacy. *Drugs.* 1985. 29. 1-33.
5. Doki K. [Use of Pharmacogenetic Information for Therapeutic Drug Monitoring of an Antiarrhythmic Drug]. *Yakugaku Zasshi.* 2018. 138(9). 1145-1150. Japanese.
6. Hanyok J.J. Clinical pharmacokinetics of sotalol. *Am. J. Cardiol.* 1993 Aug 12. 72(4). 19A-26A.
7. Інструкція для застосування Соталол Сандоз; <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=28999>
8. Kimura M., Umemura K., Ikeda Y., Kosuge K., Mizuno A., Nakanomyo H., Ohashi K., Nakashima M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of (+/-)-sotalol in healthy male volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1996 Nov. 42(5). 583-8.
9. da Cunha L.C., Gondim F.A., de Paola A.A., Barros I.C., Santos S.R. Kinetic disposition of (+)-S- and (-)-R-sotalol enantiomers in cardiac patients with tachyarrhythmias using an improved HPLC-fluorescence stereoselective method. *Boll. Chim. Farm.* 2002 Jan-Feb. 141(1). 45-51.
10. Tjandramaga T.B., Verbeeck R., Thomas J., Verbesselt R., Verberckmoes R., Schepper P.J. The effect of end-stage renal failure and haemodialysis on the elimination kinetics of sotalol. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1976 Apr. 3(2). 259-65.
11. Blair A.D., Burgess E.D., Maxwell B.M., Cutler R.E. Sotalol kinetics in renal insufficiency. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981 Apr. 29(4). 457-63.
12. Hii J.T.Y., Duff H.J., Burgess E.D. Clinical Pharmacokinetics of Propafenone. *Clin. Pharmacokinet.* 1991. 21. 1-10.
13. Інструкція для застосування Пропанорм® <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=5751>.
14. Tran Q.T., Baek I.H., Han N.Y., Yun H.Y., Chae J.W. The Effect of CYP2D6 Phenotypes on the Pharmacokinetics of Propafenone: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceutics.* 2022 Jul 11. 14(7). 1446.

15. Lee J.T., Kroemer H.K., Silberstein D.J., Funck-Brentano C., Lineberry M.D., Wood A.J., Roden D.M., Woosley R.L. The role of genetically determined polymorphic drug metabolism in the beta-blockade produced by propafenone. *N. Engl. J. Med.* 1990 Jun 21. 322(25). 1764-8.
16. Kroemer H.K., Fromm M.F., Bühl K., Terefe H., Blaschke G., Eichelbaum M. An enantiomer-enantiomer interaction of (S)- and (R)-propafenone modifies the effect of racemic drug therapy. *Circulation.* 1994 May. 89(5). 2396-400.
17. Li G., Gong P.L., Qiu J., Zeng F.D., Klotz U. Stereoselective steady state disposition and action of propafenone in Chinese subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1998 Nov. 46(5). 441-5.
18. Zhou S.F. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin. Pharmacokinet.* 2009. 48. 689-723.
19. Samer C.F., Lorenzini K.I., Rollason V., Daali Y., Desmeules J.A. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol. Diagn. Ther.* 2013 Jun. 17(3). 165-84.
20. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C., et al.; ESC Scientific Document Group. 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. *Eur Heart J.* 2021 Feb 1. 42(5). 373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur. Heart J.* 2021 Feb 1. 42(5). 507. Erratum in: *Eur. Heart J.* 2021 Feb 1. 42(5). 546-547. Erratum in: *Eur. Heart J.* 2021 Oct 21. 42(40). 4194. PMID: 32860505.
21. Белобородов В.Л., Бугрий Е.М., Залеская М.А., Тюкавкина Н.А., Каверина Н.В. Клиническая фармакокинетика этмозина и этацизина при их комбинированном применении. *Хим.-фарм. журнал.* 2004. Т. 38. № 2.
22. Gneushev E.T., Ponomarenko E.L., Kurapov A.P., Kukes V.G. *Farmakokinetika novogo otechestvennogo antiaritmicheskogo preparata étatsizina [Pharmacokinetics of the new Soviet anti-arrhythmia preparation etacizin]. Farmakol. Toksikol.* 1984 Mar-Apr. 47(2). 52-4. Russian. PMID: 6714405.
23. Kukes V.G., Shugushev Kh.Kh., Gneushev E.T., Ponomarenko E.L., Kurapov A.P. *Farmakokinetika i farmakodinamika étatsizina [Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ethacizin]. Sov. Med.* 1986. (4). 81-2. Russian. PMID: 2424103.
24. Reiffel J.A. Dronedaron: Where Does it Fit in the AF Therapeutic Armamentarium? *J. Atr. Fibrillation.* 2013 Apr 6. 5(6). 752.
25. Rosa G.M., Bianco D., Parodi A., Valbusa A., Zawaideh C., Bizzarri N., et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of dronedarone, a new antiarrhythmic agent for the treatment of atrial fibrillation. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2014 Dec. 10(12). 1751-64.
26. Naccarelli G.V., Bhatt D.L., Camm A.J., Le Heuzey J.Y., Lombardi F., Tamargo J., et al.; ARTEMIS AF Investigators. Evaluation of the Switch from Amiodarone to Dronedaron in Patients with Atrial Fibrillation: Results of the ARTEMIS AF Studies. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2020 Sep. 25(5). 425-437.
27. Tamargo J., López-Farré A., Caballero R., Delpón E. Dronedaron. *Drugs Today (Barc).* 2011 Feb. 47(2). 109-33.
28. Brenner R., Delacrétaz E. Dronedaron for the management of atrial fibrillation. *Swiss Med. Wkly.* 2011 Mar 2. 141. w13158.
29. Safety of dronedaron (Multaq). *Med. Lett. Drugs Ther.* 2011 Dec 12. 53(1379-1380). 103-4. PMID: 22173456.
30. Hassib M., Elkhoully A., Ansari S., Hamilton S., Kapaganti S. A Case of Dronedaron-Induced Hypotensive Shock. *Cureus.* 2020 Jun 6. 12(6). e8478.
31. Epstein A.E., Olshansky B., Naccarelli G.V., Kennedy J.I. Jr, Murphy E.J., Goldschlager N. *Practical Management Guide for Clinicians Who Treat Patients with Amiodarone.* Am. J. Med. 2016. 129. 468-75.
32. Immordino L., Connolly S., Crijns H., Roy D., Capucci A., Radzik D., et al. Effects of dronedaron started rapidly after amiodarone discontinuation. *Clin. Cardiol.* 2013 Feb. 36(2). 88-95.

Отримано/Received 20.09.2023

Рецензовано/Revised 24.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.11.2023

N.V. Bezditko¹, S.V. Romanenko², N.A. Tsubanova³¹Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine²Dnipro, Ukraine³Andrei Krupynskyi Lviv Medical Academy, Lviv, Ukraine

Clinical and pharmacological aspects of switching between antiarrhythmic drugs

Abstract. Among the cohort of cardiac patients, the biggest problems arise during pharmacotherapy of arrhythmias. After prescribing an antiarrhythmic drug, the doctor may diagnose the insufficient effectiveness of the therapy, the development of side effects, which requires immediate replacement of the drug. It is impossible to replace one antiarrhythmic with another without considering their pharmacokinetic characteristics. First of all, such indicators as the half-life and peculiarities of metabolism by the cytochrome P450 system should be taken into account. The article updates information on the clinical and pharmaceutical profile of antiarrhythmics, which are prescribed most often in Ukraine and around the world.

The pharmacokinetic characteristics of such antiarrhythmic drugs as flecainide, propafenone, etacizin, amiodarone, dronedaron, sotalol are given. It is the pharmacokinetic profile of the drug that will make switching to another drug safe for the patient. When replacing antiarrhythmic drugs, it is also advisable to monitor the ECG criteria to ensure the absence of the influence of residual concentrations of the previous drug. A similar two-factor approach (washout depending on $T_{1/2}$ plus ECG criteria) appears to be suitable for most antiarrhythmic drugs.

Keywords: antiarrhythmic drugs; half-life; ECG criteria; flecainide; cytochrome P450; metabolism; safety

УДК 612.821+616.89

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.8.2023.1641>

Козідубова В.М., Гончарова О.Ю., Долуда С.М., Баричева Е.М., Гурницький О.В.
Навчально-науковий інститут післядипломної освіти Харківського національного медичного університету,
м. Харків, Україна

Невідкладна допомога при психогенних параноїдах у сучасних умовах

Резюме. У роботі наводиться інформація про основні варіанти сучасних форм реактивних параноїдів. Описані клінічні прояви, критерії диференційної діагностики, особливості динаміки, сучасні підходи до терапії зазначених розладів. Підкреслюється можливість виділення сучасних варіантів психогенних параноїдів з огляду на існуючий патоморфоз проявів даної патології. Натеper найчастіше зустрічаються такі форми, як параноїди відношення, переслідування, сутяжні, соматогенно-реактивний, індукований, деприваційний варіанти психогенних марень. Наводяться закономірності розвитку маревних психогенних розладів. Описуються прояви параноїду відношення та переслідування з акцентом на відображення психотравмуючих переживань у висловлюваннях та поведінці пацієнтів. При розгляді сутяжного реактивного психозу підкреслюється значення параноїяльних особистісних рис, що сприяють формуванню «боротьби за справедливість» з психотичною трактовкою реальних подій. Наведена інформація про появу відносно нового варіанта соматогенно-реактивного параноїду у пацієнтів, що перенесли поранення на фронті. Описується психогенний деприваційний галюциноз з параноїдним тлумаченням переживань у преморбідно здорових людей. Проводиться диференційна діагностика реактивних параноїдів зі схожою патологією. Особливе місце відводиться невідкладній допомозі при психомоторному збудженні пацієнтів з необхідністю дотримання вимог чинного законодавства у психіатрії. Надаються рекомендації для подальшого лікування хворих після купірування гострих станів з необхідністю приєднання психокорекційних заходів для відновлення психічного здоров'я.

Ключові слова: реактивні параноїди; сучасні форми; критерії диференціації; підходи до терапії

Останнім часом набувають особливого значення питання надання допомоги при невідкладних станах, що розвиваються при реактивних психозах, зокрема при психогенних параноїдах [1]. Раніше ці варіанти психозів належали до порівняно нечасто виникаючих форм реактивних станів. На сьогодні такі психози розвиваються все частіше у зв'язку з надмірно сильними потрясіннями військового часу [2, 3]. Розвиток такої форми, як і інших психогеній, залежить не тільки від тригерних, але й від ситуативних факторів, значного емоційного напруження в умовах військової обстановки, полону [4–7]. Особливої клінічної значущості реактивним параноїдам надають виражені поведінкові розлади, що можуть передувати психозу та мати несприятливі соціальні наслідки [8–10].

Цю патологію можна віднести до так званих воєнних, тюремних психозів [11]. Крім того, вони мають певне значення під час катастроф та стихійних лих. Важливим на сьогодні є вивчення маревних психозів також у зв'язку з тим, що існуючий патоморфоз не обійшов стороною сучасні клінічні прояви цієї патології.

Слід зазначити, що психогенним маревним психозам, як і психотичним психогеніям загалом, нерідко передують соматична астенизація, інтоксикації, зокрема психоактивними речовинами, вимушене довготривале безсоння, депресивні стани, а також особистісні особливості, що мають риси підвищеної навіюваності та самонавіюваності [12–17]. У клінічній практиці найчастіше виділяються такі варіанти цієї патології, як психогенні параноїди відношення, переслідування,

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

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

Для кореспонденції: Козідубова Валентина Михайлівна, доктор медичних наук, професор кафедри психіатрії та наркології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: valentinakozidubova@gmail.com; тел.: +380 (95) 473-58-38

For correspondence: Valentyna Kozidubova, MD, PhD, Professor at the Department of Psychiatry and Narcology, Educational and Scientific Institute of Post-Diploma Education, Kharkiv National Medical University, Nauky Ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: valentinakozidubova@gmail.com; phone: +380 (95) 473-58-38

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

сутяжний, соматогенно-реактивний, індукований та деприваційний. Останній має особливе значення для осіб, які знаходяться у незвичних умовах за кордоном.

Що стосується розвитку та становлення клінічних проявів маревних реактивних психозів, то слід зазначити, що симптоматика при цій патології розвивається поступово, з наростаючим пригніченням настрою, тривогою, страхом, неспокоєм. Пізніше приєднується маревний синдром, що характеризується буденністю та конкретністю тематики, зв'язком з психотравмою та відсутністю тенденції до генералізації.

Для діагностики реактивного психозу з ідеями відношення, переслідування важливе значення має причинно-часовий зв'язок психотравмуючого впливу з клінічними проявами, особливостями яких є відображення в переживаннях та поведінці основних травматичних моментів та подій. Реактивні маячні психози зазначеного варіанта, як правило, формуються в осіб з тривожно-недовірливими рисами особистості, коли на тлі службових негараздів, перемін сфери діяльності виникає підозрілість з тривогою та неспокоєм. З'являється настороженість щодо товаришів по службі. Після конфлікту з колегами виникають підозри про недоброчинні наміри оточуючих скористатися результатами праці хворих. У таких випадках поведінка колег розцінюється як нещира та лицемірна. Хворі починають «помічати» співробітників з прихованими підступними мотивами та багатозначними хмиканнями, перегляданнями з демонстрацією зневаги. Розвивається впевненість у наявності ворогів, недоброчинців. У повсякденних вчинках оточуючих уловлюється хвороблива маревна суть. На основі таких підозр кристалізуються марення відношення, переслідування. Можуть мати місце також вербальні ілюзії. Тривалість такого варіанта параноїдного психозу становить 1,5–2 місяці.

При сутяжному маренні виявляються певні риси характеру параноїального типу, хворі стверджують, що утискаються їх інтереси. Пацієнти розгортають «боротьбу за справедливість». По маревному трактується реальні факти та події. Характерною особливістю є те, що така боротьба відрізняється наполегливістю з відстоюванням своїх інтересів, тому хворі багаторазово звертаються в різні інстанції. Невдачі при цьому тільки укріплюють впевненість у змові проти хворого, що потенціуює його до продовження боротьби. Перебіг такого варіанта психозу довготривалий.

Соматогенно-реактивний параноїд зустрічається у поранених військових із затяжними запальними процесами, аліментарним та рановим виснаженням. Параноїдні розлади виникають після психічної травми, зміст їх пов'язаний із загальним фоном настрою, у результаті цього формуються ідеї переслідування або самозвинувачення. Термін перебігу розладів у таких випадках досягає 2–3 тижнів [18].

Такий варіант маревного реактивного психозу, як індукований параноїд, спостерігається в осіб з вираженою навіюваністю, які вимушені постійно контактувати з хворими з маревними ідеями. При цьому індуктор відрізняється особливою значущістю. Характер, зміст, інтенсивність переживань в індуктора збігаються з та-

кими в індукованого. Психотичні параноїдні розлади зникають після розлуки з хворим на психоз індуктором.

Особливого значення в ряду психогенних феноменів у вигляді психотичних реакцій набуває так званий деприваційний галюциноз з маревним тлумаченням того, що сприймається, у преморбідно здорових осіб. Це можуть бути такі елементарні галюцинації, як, наприклад, зорові «пейзажі». Також маревним тлумаченням супроводжуються галюциаторні епізоди, що виникають в осіб у закритих, позбавлених освітлення печерах. Подібні симптоми нерідко виникають у малозрячих хворих. Вони короткотривалі, можуть включати різні рухливі феномени.

Диференційну діагностику з іншою патологією слід проводити не тільки в гострому періоді, але й після виходу з психозу. Це допомагає краще зрозуміти походження того чи іншого стану. Таким чином, диференційна діагностика проводиться з параноїдними станами іншої природи при ендогенному, екзогенному та екзогенно-органічному психозах. При цьому вкрай необхідно враховувати характерну для інших нозологічних форм осьову симптоматику, а також специфічні етапи маревного виникнення та формування.

У клінічній практиці реактивні параноїди частіше за все диференціюють з ендогенними захворюваннями, а саме із шизоафективними психозами та шизофренією [19]. Крім того, параноїдні психози слід відокремлювати від схожих станів при органічному, зокрема алкогольному, травматичному ураженні головного мозку [20, 21].

Слід зазначити, що ендогенне захворювання, наприклад шизофренія, яка маніфестує після психотравми, пізніше набуває закономірності саме цього психозу, хворий частково втрачає з часом критичне ставлення до тих психічних явищ, що передували. З'являються мляво-подібні ознаки перебігу захворювання, які не пов'язані з психотравмою. Мають місце періоди нерозгорнутої депресії зі зростаючою замкнутістю, підозрілістю. У клінічній картині загострень у подальшому розгортаються, крім марення, і типові ознаки основного захворювання.

Наочним прикладом наведених особливостей може бути історія хвороби пацієнта 65 років, інваліда 2-ї групи за психічним захворюванням. При надходженні до стаціонару висловлював скарги: «сам не знаю що», «томився», «тривога», «сну немає».

Анамнез життя. Народився у Харкові у багатодітній родині. У розвитку не відставав. Освіта незакінчена вища. Працював слюсарем. В армії служив повний строк. Переніс хворобу Боткіна. Оперований з приводу виразки дванадцятипалої кишки, натепер ремісія. Одружений, син помер. Спадковість не обтяжена. Багато палить. Вживання алкоголю та наркотиків заперечує. Дієздатний.

Анамнез захворювання. Захворів психічно з того часу, коли сину вперше був встановлений діагноз онкологічного захворювання. З'явилась неадекватна поведінка, порушився сон, вважав, що «може лікувати людей, відчував особливу енергетику». Госпіталізований у психіатричну лікарню, пройшов курс лікування та виписаний з діагнозом «реактивний стан». Повторна госпіталізація через рік, встановлений діагноз: шизофренія, параноїд-

на форма, нападаючій-прогресивний тип перебігу. Після смерті сина скоїв суїцидальну спробу амітриптиліном, а через деякий час — повторну суїцидальну спробу амітриптиліном та тизерцином. У подальшому багаторазово лікувався у психіатричній лікарні, перебуває під наглядом у диспансері. Перебіг захворювання безремісійний. За словами хворого, останнім часом вдома напружена обстановка, побутові проблеми, відчуття втоми від цього, «живу як у кошмарі», у зв'язку з чим відзначає тривогу, посилення страху, коливання настрою, порушення сну. Госпіталізація добровільна.

Соматоневрологічний статус без порушень.

Психічний статус. Контакт доступний. Орієнтований правильно. На запитання відповідає охоче. Фон настрою піднесений. Метушливий, неспокійний, багатослівний, перебиває лікаря, висловлювання не завжди відповідають запитанню та обставинам. Мислення паралогічне, із зісковзуваннями, відчуває невизначені страхи, страх смерті, підвищений рівень тривожності. Агресивних та суїцидальних тенденцій немає. Обмани сприйняття заперечує. Виявляє відкритість думок, підозрілість, відривчасті маревні ідеї впливу, особливого значення. Критика формальна.

Перебіг захворювання: у відділенні фон настрою підвищений, перебиває лікаря, не дослуховує запитання, підстрибує на місці. Був неспокійний, мало спав, критики не було. Втручався у розмови, робив беззмістовні зауваження, поведінку пояснити не міг. На фоні терапії стан поліпшився. Спокійний, впорядкований у поведінці. Обмани сприйняття заперечує, у поведінці не виявляє. Режим відділення не порушує. Заключний діагноз: шизофренія, параноїдна форма.

Що стосується маревних розладів алкогольного генезу, то важливою для диференціації з психогенними параноїдами є така симптоматика, як дезорієнтування в оточуючому середовищі. Відсутні характерні зорові обмани (невеличкі тварини, гадючки, павутиння, різні комахи) та соматичні ознаки у вигляді тремору, пітливості тощо. У динаміці можуть розвиватися когнітивні порушення, що мають під собою нейробіологічну основу [8, 22].

Так, в одному з клінічних випадків у приймальне відділення стаціонару потрапив 45-річний пацієнт у супроводі поліції. Черговий поліції розповів, що пацієнт протягом двох діб знаходився на пустирі, дивно поведився — лягав, ховався у бур'янах, наче втікав від когось. Самостійно звернувся у відділення поліції і попросив захистити його від переслідування зловмисниками.

В анамнезі зловживання алкоголем: 3–4 рази на тиждень п'є горілку, самогон до 500 мл за вечір. Ранком похмеляється невеликими дозами спиртного. Ситуаційний і кількісний контроль за випитим зберігається не завжди. Спостерігалися тяжкі форми алкогольного сп'яніння з амнезіями періоду сп'яніння. Потяг до спиртного компульсивний. У п'яному стані дратівливий, підозрілий. Від алкогольної залежності не лікувався. Алкогольних психозів не було. Наркотичні, токсичні речовини не вживав. Не палить. Пацієнт розповів, що три дні тому він «зрозумів», що його переслідують бандити, хочуть вбити, щоб заволодіти його майном та

квартирою. Перекоаний, що злочинці переслідують його скрізь: у метро, на вулиці, в магазині. Він «бачив» це по міміці та жестах перехожих людей. Деякі з них на вулиці курили, інші — покашлювали. По-особливому їхали машини — деякі сигналізували, деякі їхали дуже швидко, щоб передати про нього інформацію.

Спадковість не обтяжена. Ранній розвиток без особливостей. Освіта середня спеціальна. Служив в армії, брав участь у військових діях, був контужений. Розлучений, мешкає з мамою. Судомні напади заперечує. Останній прийом алкоголю три дні тому.

Об'єктивно: нормостенічної статури, середнього зросту, худорлявий. Шкірні покриви обличчя гіперемовані. Склери субіктеричні. Тремор витягнутих пальців рук. При проведенні диференційної діагностики розглядався синдром алкогольної залежності, постійна форма пияцтва, стан відміни, гострий алкогольний галюциноз, гострий алкогольний параноїд. Заключний діагноз: синдром алкогольної залежності, стан відміни, ускладнений гострим алкогольним параноїдом.

У іншому випадку 47-літнього хворого було госпіталізовано у стаціонарне відділення з гострим галюцинозом, після проведеного лікування протягом двох місяців зберігалися вербальні (слухові) галюцинації. «Голоси», здебільшого чоловічі, звучали всередині голови, вони обговорювали і коментували деталі сексуальної поведінки пацієнта і його дружини, насміхалися над ним, нецензурно лялились, переслідували хворого.

В анамнезі тривале (протягом 15 років) зловживання алкоголем. Форма пияцтва постійна. Пацієнт 3–4 рази на тиждень, переважно після роботи, вживав до 500 мл міцних спиртних напоїв. Ситуаційний і кількісний контроль за випитим зберігався не завжди. Спостерігалися тяжкі форми алкогольного сп'яніння з амнезіями. Потяг до спиртного компульсивний. У п'яному стані був дратівливий, агресивний. Від алкогольної залежності не лікувався, оскільки вважав, що п'є «як усі». Алкогольних психозів не було. Куриє марихуану, але «не сподобалося». Наркотичні речовини не вживав. Палить до 20 сигарет на день. Пацієнт розповів, що народився в родині робітників. Батько зловживав алкоголем. Ранній розвиток без особливостей. Спортом не займався. Служив в армії повний термін. Живе в сім'ї, виховує двох дітей. Травми голови, судомні напади заперечує. Остання алкоголізація два місяці тому.

Об'єктивно: астенічної статури, середнього зросту, худорлявий. Шкірні покриви обличчя гіперемовані. Склери субіктеричні. Пульс 96 уд. за 1 хв, ритмічний, АТ 130/70 мм рт.ст. Язик вологий, обкладений сірим нальотом, печінка на 2,0 см виступає з-під реберної дуги.

При диференційній діагностиці розглядався синдром алкогольної залежності, постійна форма пияцтва, стан відміни, хронічний алкогольний галюциноз, шизофренія.

У кінцевому підсумку встановлено діагноз — синдром алкогольної залежності, стан відміни, ускладнений хронічним алкогольним параноїдом.

Динаміка реактивних параноїдів може бути різною. В одних випадках вихід через резидуальну астенію настає швидко. А в інших у пацієнтів, наприклад, з осо-

бистісною обтяжливістю відновлення здоров'я може тривати декілька місяців.

Невідкладна допомога при психомоторному збудженні вимагає урахування того, чи відповідає такий стан критеріям так званого тяжкого психічного розладу згідно із Законом про психіатричну допомогу для надання спеціальної допомоги без згоди особи та її законного представника, тобто у примусовому порядку, якщо ця особа чинить чи виявляє реальний намір здійснити дії, що становлять загрозу для оточуючих чи самої себе. Тому терапевтична тактика при купіруванні гострого стану повинна бути спрямована на забезпечення безпеки самого хворого та його оточуючих, зокрема медичного персоналу, який має уміння правильного здійснення нагляду.

Лікування хворих з клінічною картиною реактивного марення із симптомами збудження потребує купірування невідкладних станів з використанням фармакологічних засобів, що мають значну інцизивну, тобто антипсихотичну силу, з групи нейролептиків з використанням ін'єкційних форм, що можна вводити внутрішньом'язово. До них належать галоперидол, зуклопентиксол, хлорпромазин [14].

Після редукції станів збудження та значної вираженості симптомів реактивного параноїду пацієнтів можна перевести на пероральний прийом вищенаведених нейролептиків та додавати так звані «малі» засоби зазначеної групи препаратів, як-от сульпірид, тіоридазин, хлорпромазин [15]. У випадках непереносимості та резистентності до нейролептиків може бути призначений такий антипсихотик, як клозапін. Якщо виникає необхідність впливу на особистісні розлади тривожного типу, терапію нейролептиками доповнюють анксиолітичними засобами [12]. На депресивні розлади слід впливати за допомогою антидепресантів із седативним ефектом. У таких випадках показані також такі нейролептики та антипсихотики, як кветіапін, флюпентиксол, тіоридазин.

При лікуванні тривалих психогенних параноїдів особливого значення набуває підтримуюча нейролептична терапія з використанням депонованих форм препаратів нейролептичної групи. У випадках, коли реактивний параноїд пов'язаний з місцем праці пацієнта, рекомендується доцільне надання іншої роботи. Існує необхідність у низці випадків маревних розладів також роз'єднання партнерів по маячненню.

Коли формується стійка післяреактивна астения, показані такі ноотропні засоби зі стимулюючою дією, як пірацетам, прамірацетам, ентроп та препарати гінкго білоби [23]. При наданні допомоги пацієнтам з реактивними параноїдами, як і у випадках з іншими психогенними розладами, після досягнення редукції гострих станів, що потребують невідкладної допомоги, необхідним є приєднання психокорекційних заходів для досягнення повного відновлення психічного здоров'я та поліпшення якості життя [24–28].

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

Список літератури

1. Pishel V.Y., Polyviana M.Y., Guzenko K.V. Clinical polymorphism of post-traumatic stress disorders at participants in the ATO. *Arkhiv psykhiatrii*. 2017. 23(1). 75–76. (In Ukrainian).
2. Haydabrus A.V. Dynamics of changes in the structure of mental illnesses among servicemen treated in the hospital of the psychiatric department of the military medical clinical center of the northern region. *Psychiatry, Neurology and Medical Psychology*. 2020. 15. 8–14. (In Ukrainian). doi: 10.26565/2312-5675-2020-15-01.
3. Pishel V.Y., Ilnytska T.Y., Polyviana M.Y. Clinical peculiarities of psychotic disorders in combatants. *Arkhiv psykhiatrii*. 2018. 24(4). 174–177. (In Ukrainian).
4. Lazarenko Y., Vovk V., Matviienko Z., Nelyapina M. Disorders of the psychoemotional sphere of the ATO/JFO military services. *Psychiatry, Neurology and Medical Psychology*. 2021. 17. 8–13. (In Ukrainian). doi: 10.26565/2312-5675-2021-17-01.
5. Abdriakhimov R. Peculiarities of frosting response in participants of martial actions with clinical manifestations of post-traumatic syndrome and partial loss of visio. *Psychiatry, Neurology and Medical Psychology*. 2018. 10. 54–61. (In Ukrainian). doi: 10.26565/2312-5675-2018-10-08.
6. Danilevska N.V. Clinical-psychopathological and dynamic features of socially-disadapative post-combat syndrome in the military personnel of Ukraine in modern realities. *Psychiatry, Neurology and Medical Psychology*. 2018. 10. 7–12. (In Ukrainian). doi: 10.26565/2312-5675-2018-10-01.
7. Mykhaylov B., Moroz S., Khaitov R., Halachenko O. Complex Diagnostics of Mental and Behavioral Disorders in Combatants. *Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology*. 2020. 11(2). 257–264. (in Russian). doi: 10.34883/PI.2020.11.2.003.
8. Vovk V.I., Strashok O.O. Neurobiological and biochemical mechanisms of the influence of alcohol on the central nervous system and cognitive personal activity. *Psychiatry, Neurology and Medical Psychology*. 2022. 20. 6–11. (In Ukrainian). doi: 10.26565/2312-5675-2022-20-01.
9. Boltonosov S.V. Features of clinical manifestations of post-traumatic stress disorder at participants of action at the acquisition of alcohol. *Arkhiv psykhiatrii*. 2018. 24(2). 77–80. (In Ukrainian).
10. Kozina H., Zelenska K. Clinical phenomenology of stress-related disorders in condition of full-scale invasion. *Ukrains'kyi visnyk psykhonevrolohii*. 2023. 31(1). 35–37. (In Ukrainian). doi: 10.36927/2079-0325-V31-is1-2023-5.
11. Pakhmurna V.S., Grygorieva N.O. The problem of personality disorders in prisons and places of detention. *Arkhiv psykhiatrii*. 2018. 24(4). 249–256. (In Ukrainian).
12. Gaponov K. Specificity of psychopathological symptomatology in persons with alcohol dependence, different psychotraumatic experiences and level of psychosocial stress. *Psychiatry, Neurology and Medical Psychology*. 2018. 10. 44–53. (In Ukrainian). doi: 10.26565/2312-5675-2018-10-07.
13. Gaponov K.D., Tabachnikov S.I. Social support and quality of life of persons of different social groups and with various levels of psychosocial stress, which are suffering from disorders due to use of alcohol. *Arkhiv psykhiatrii*. 2019. 25(1). 22–29. (In Ukrainian).
14. Herasymenko L.O. Factors of psychological trauma in women with posttraumatic stress disorder. *Arkhiv psykhiatrii*. 2017. 23(1). 62–63. (In Ukrainian).
15. Zubatiuk O., Pyliagina G. Social Functioning in Patients with Depressive-Paranoid Symptoms and Factors of its Prognosis. *Psychia-*

try, *Psychotherapy and Clinical Psychology*. 2021. 12(1). 40-51. (in Russian). doi: 10.34883/PI.2021.12.1.004.

16. Sergeev V., Gracheva L. Analysis of Clinical-Psychopathological and Psychosocial effects of Remote Consequences of Fighting Mental trauma. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*. 2020. 11(1). 22-32. (in Russian). doi: 10.34883/PI.2020.11.1.002.

17. Dudko T., Ovdienko V. Level of Psychosocial stress in Women with Alcohol Addiction. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*. 2020. 11(1). 46-56. (in Russian). doi: 10.34883/PI.2020.11.1.004.

18. Naumov V.L. Peculiarities of clinical-psychopathological peculiarities person with adaptation disorders, post-traumatic stress disorder and post-stress personal disorders for participants of military action. *Arkhiv psykhiatrii*. 2018. 24(3). 136-141. (In Ukrainian).

19. Hmara N., Skugarevsky O. Aggression of People with schizophrenia: a study of the interaction of symptoms, Cognitive Functions, and environmental Factors. Literature Review. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*. 2020. 11(1). 138-145. (in Russian). doi: 10.34883/PI.2020.11.1.013.

20. Linskiy I., Minko O., Baranenko O., et al. Relationship Between the Use of Alcohol and Mental Disorders in ATO Participants. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*. 2019. 10(1). 78-86. (in Russian).

21. Assonov D., Khaustova O. Resilience in war veterans with traumatic brain injury: review and clinical case. *Psychiatry, Neurology and Medical Psychology*. 2020. 14. 58-67. (In Ukrainian). doi: 10.26565/2312-5675-2020-14-07.

22. Salden V.I. Early diagnosis and psychocorrection of mental and behavioral disorders in patients who use alcohol with harmful

effects in family medicine network. *Arkhiv psykhiatrii*. 2019. 25(1). 31-33. (In Ukrainian).

23. Yuryeva L., Dukelsky O., Shusterman T., Kokashynskiy V., Khokholev K. Evaluation of the effectiveness of action of the preparation Entrop in the treatment of patients with asthenia of organic genesis. *Ukrains'kyi visnyk psikhonevrolohii*. 2018. 26(3). 90-95. (In Ukrainian).

24. Chernenko I.O. The psychopharmacotherapy in the structure of differentiated individualized programs of psychosocial rehabilitation of maladaptive states in participants of local combat actions. *Arkhiv psykhiatrii*. 2018. 24(4). 182-186. (In Ukrainian).

25. Pinchuk I.Y., Yachnik I.V., Ladyk-Bryzgalova A.K., Bulakhova L.O. Psychological recovery and social integration of veterans in Ukraine. *Arkhiv psykhiatrii*. 2017. 23(1). 6-10. (In English).

26. Skrypnykov A.M., Gryn K.V., Martynenko I.P. Therapeutic aspects of treatment of post-traumatic stress disorders and adaptation disorders. *Arkhiv psykhiatrii*. 2017. 23(1). 79. (In Ukrainian).

27. Kozhyna H.M., Steblyuk V.V., Zelenska K.O., Pronozza-Steblyuk K.V. Algorithm of medical and psychological support for servicewomen, ATO/JFO female veterans. *Ukrains'kyi visnyk psikhonevrolohii*. 2021. 29(1). 29-31. (In Ukrainian). doi: 10.36927/2079-0325-V29-is1-2021-5.

28. Maruta N.O., Kalenska G.Y., Panko T.V. Integrative program of psychocorrection of mental disorders in internally displaced persons. *Ukrains'kyi visnyk psikhonevrolohii*. 2020. 28(2). 30-35. (In Ukrainian). doi: 10.36927/2079-0325-V28-is2-2020-6.

Отримано/Received 02.10.2023

Рецензовано/Revised 11.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 23.10.2023 ■

Information about authors

Valentyna Kozidubova, MD, PhD, Professor at the Department of Psychiatry and Narcology, Educational and Scientific Institute of Post-Diploma Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: valentinakozidubova@gmail.com; phone: +380 (95) 473-58-38; https://orcid.org/0009-0002-0509-8687

Olena Goncharova, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Psychiatry and Narcology, Educational and Scientific Institute of Post-Diploma Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: medredactor.vdz@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-1842-9406

Svitlana Doluda, MD, PhD, Professor at the Department of Psychiatry and Narcology, Educational and Scientific Institute of Post-Diploma Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: medredactor.vdz@gmail.com; https://orcid.org/0009-0004-9557-5487

Elvira Baryheva, PhD, Associate Professor of the Department of Psychiatry and Narcology, Educational and Scientific Institute of Post-Diploma Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: medredactor.vdz@gmail.com; https://orcid.org/0009-0002-5859-9493

Oleksandr Gurnytskiy, PhD, Associate Professor of the Department of Psychiatry and Narcology, Educational and Scientific Institute of Post-Diploma Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: medredactor.vdz@gmail.com; https://orcid.org/0009-0000-6613-3680

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.

V.M. Kozidubova, O.Y. Goncharova, S.M. Doluda, E.M. Barycheva, O.V. Gurnytskiy

Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Emergency care for psychogenic paranoids in modern environment

Abstract. The work presents data on the main modern variants of reactive paranoids. Clinical manifestations, differential diagnostic criteria, features of the dynamics, modern approaches to treatment of this pathology are described. The possibility of distinguishing modern variants of psychogenic paranoids is emphasized, taking into account the existing pathomorphosis of manifestations of this pathology. Currently, the most common forms are paranoids of attitude, persecution, litigious, somatogenic-reactive, induced, deprivation variants of psychogenic delusions. The patterns for the development of delusional psychogenic disorders are presented. The manifestations of attitude and persecution paranoid are described, with emphasis on the reflection of psychotraumatic experiences in patients' statements and behavior. When considering litigious reactive psychosis, the importance of paranoid personality traits is

emphasized, which contribute to the formation of a "struggle for justice" with a psychotic interpretation of real events. Information is given about the emergence of a relatively new variant of somatogenic-reactive paranoid in patients with combat injuries. Psychogenic deprivation hallucinosis with paranoid interpretation of experiences in premorbidly healthy individuals is described. Differential diagnosis of reactive paranoids and similar pathology is carried out. A special place is given to emergency care for psychomotor agitation of patients with the need to comply with the requirements of current legislation in psychiatry. Recommendations are given for further treatment of patients after relief of acute conditions, with the need to add psychocorrective measures to restore mental health. **Keywords:** reactive paranoids; modern forms; diagnostic criteria; approaches to treatment

УДК 616.27-001.45/.46-089

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.8.2023.1642>Хорошун Е.М.^{1,2}, Негодуйко В.В.^{1,2}, Макаров В.В.^{1,2}, Бунін Ю.В.¹, Смоляник К.М.², Доценко В.В.²¹Військово-медичний клінічний центр Північного регіону КМС ЗСУ, м. Харків, Україна²Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Випадок використання мініінвазивних технологій при вогнепальному пораненні грудей з ушкодженням середостіння

Резюме. Актуальність. У сучасних військових конфліктах частота вогнепальних поранень грудей становить 8–12 %, з яких у 79,4 % випадків вони є непроникними, а у 20,4 % мають проникний характер з ушкодженням внутрішньогрудних органів. Найбільш складним є визначення тактики при проникних пораненнях грудей через неможливість до операції верифікувати анатомо-топографічний характер поранення неінвазивними методами. Натепер у всіх галузях хірургії спостерігається тенденція до широкого застосування малоінвазивної техніки. **Мета дослідження:** демонстрація можливостей мініінвазивних технологій при діагностиці та лікуванні вогнепальних поранень грудей з ушкодженням середостіння. **Матеріали та методи.** Пацієнт Г., 36 років, отримав поранення у груди, доставлений через годину після поранення до передової хірургічної групи в стані середньої тяжкості, виконаний торакоцентез зліва, дренажування плевральної порожнини. Через 4 години був доставлений до Військово-медичного клінічного центру Північного регіону КМС ЗСУ, госпіталізований до відділення невідкладної медичної допомоги. Встановлено діагноз: вогнепальне осколкове проникне поранення грудей зліва з ушкодженням верхньої долі лівої легені та середостіння. Стороннє тіло (металевий осколок) середостіння. Лівобічний гемоторакс (300 мл), посттравматичний пульмоніт. Операція: торакоцентез зліва, дренажування плевральної порожнини за Бюлау. Виконано ультразвукове дослідження органів грудної клітки та черевної порожнини за FAST-протоколом. Проведено лабораторне дослідження: загальноклінічні аналізи крові, сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограма крові. Виконана мультиспіральна комп'ютерна томографія голови, органів грудної клітки та черевної порожнини, таза. Виконували відеоезофагогастродуоденоскопію, відеоторакоскопію. Оперативне лікування виконано в обсязі: відеоасистована торакоскопія, ревізія лівої плевральної порожнини, видалення стороннього тіла (металевого осколка) середостіння. Санация та редренажування лівої плевральної порожнини за Бюлау. Стороннє тіло (металевий осколок) видалений за допомогою магнітного інструмента для ендовідеоскопічної діагностики та видалення металевих феромагнітних сторонніх тіл із черевної та плевральної порожнини. **Результати.** Дані мультиспіральної комп'ютерної томографії органів грудної клітки пораненого при надходженні: металевий осколок 10 × 5 мм біля легеневої артерії, посттравматичний пульмоніт по ходу ранового каналу. Виконана відеоезофагогастродуоденоскопія, виключено ушкодження стравоходу. Виконана операція: відеоасистована торакоскопія, ревізія лівої плевральної порожнини, видалення стороннього тіла (металевого осколка) середостіння. Санация та редренажування лівої плевральної порожнини за Бюлау. Оперативне втручання тривало 30 хвилин. На 2-гу добу був видалений дренаж з плевральної порожнини. У подальшому через 2 тижні зняті шви, поранений був представлений на військово-лікарську комісію та виписаний до частини. **Висновки.** Вогнепальні поранення грудей з ушкодженням середостіння є рідким явищем. Використання сучасного магнітного хірургічного інструмента дозволяє видалити феромагнітні сторонні тіла при ушкодженні середостіння. Мініінвазивні оперативні втручання при вогнепальному пораненні грудей з ушкодженням середостіння зменшують операційну травму та можуть бути застосовані на спеціалізованому рівні надання медичної допомоги.

Ключові слова: вогнепальне поранення грудей; ушкодження середостіння; мініінвазивні технології

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

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

Для кореспонденції: Доценко Володимир Васильович, кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії № 4, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: docenko73@ukr.net; тел.: +380 (57) 707-73-80, факс: +380 (57) 700-41-32, тел.: +380 (50) 713-16-65

For correspondence: Vladimir Dotsenko, PhD, Associate Professor at the Department of Surgery № 4, Kharkiv National Medical University, Nauky Ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: docenko73@ukr.net; phone: +380 (57) 707-73-80, fax: +380 (57) 700-41-32, phone: +380 (50) 713-16-65

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

Вступ

Пошкодження грудей є однією з провідних причин смертності при травмі, а також тимчасової та стійкої непрацездатності в осіб молодше від 40 років як у нашій країні, так і за кордоном [1]. У сучасних військових конфліктах частота вогнепальних поранень грудей становить 8–12 %, з яких у 79,4 % випадків вони є непроникними, а у 20,4 % мають проникний характер з ушкодженням внутрішньогрудних органів. Серед проникних поранень грудної клітки у 80 % випадків є ушкодження легень, у 10–15 % — перикарда, серця, великих судин, у 5 % — трахеї, стравоходу і діафрагми [2].

У діагностиці поранень грудей застосовуються рентгенологічне дослідження грудей і ультразвукове дослідження, при використанні яких помилки у визначенні анатомічної характеристики внутрішньогрудних пошкоджень становлять від 16,1 до 56,4 %. Найбільш складним є визначення тактики при проникних пораненнях грудей через неможливість до операції верифікувати анатомо-топографічний характер поранення неінвазивними методами. Спіральна комп'ютерна томографія (СКТ) настільки розширила можливість вивчення структури тканин, що дозволила по-новому поглянути на процес передопераційного обстеження хворого [3].

Натепер у всіх галузях хірургії спостерігається тенденція до широкого застосування малоінвазивної техніки. Метод ендовідеоторакоскопії сьогодні переживає друге народження [4, 5].

Мета: демонстрація можливостей мініінвазивних технологій при діагностиці та лікуванні вогнепальних поранень грудей з ушкодженням середостіння.

Матеріали та методи

Пацієнт Г., 36 років, отримав поранення у груди під час мінометного обстрілу, доставлений через годину після поранення до передової хірургічної групи в стані середньої тяжкості, виконаний торакоцентез зліва, дренажу плевральної порожнини. Через 4 години був доставлений до Військово-медичного клінічного центру Північного регіону КМС ЗСУ, госпіталізований до відділення невідкладної медичної допомоги Військово-медичного клінічного центру Північного регіону КМС ЗСУ. Встановлено діагноз: вогнепальне осколкове проникне поранення грудей зліва з ушкодженням верхньої частки лівої легені та середостіння. Сторонне тіло (металевий осколок) середостіння. Лівобічний гемоторакс (300 мл), посттравматичний пульмоніт. Операція: торакоцентез зліва, дренажу плевральної порожнини за Бюлау.

Поранений надійшов у стані середньої тяжкості. Рівень свідомості за ШКГ 15 балів. Виконано ультразвукове дослідження органів грудної клітки та черевної порожнини за FAST-протоколом (УЗД ОГК та ОЧП) (SONOSITE MICROMAXX, 2017): вільної рідини в черевній порожнині не виявлено, у плевральній порожнині зліва — рідина. Проведено лабораторне дослідження: загальноклінічні аналізи крові, сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограма крові, які виконані на апаратах ResponS 920 (Німеч-

чина) і Lab Analyt (Китай), HumaClot Duo Plus (Німеччина), Labline 40 і Sunrise (Австрія) з додатковим обладнанням BIORAD і BIOSAN. Виконано мульти-спіральну комп'ютерну томографію голови, органів грудної клітки та органів черевної порожнини, таза (МСКТ голови, ОГК та ОЧП, таза) на апараті Revolution EVO (2021) з кроком томографа 0,5 мм, виявлено посттравматичний пневмоніт за ходом раннього каналу у верхній частці лівої легені, сторонне тіло (металевий осколок) 10 × 5 мм у ділянці легеневої артерії, ознаки рідини в лівій плевральній порожнині, наявність плеврального дренажу в плевральній порожнині. Відеоезофагогастроуденоскопію виконували на відеоендоскопічній стойці OLYMPUS CV-170, 2017. Відеоторакоскопія виконувалась на відеоендоскопічній стойці OLYMPUS VISERA 4K UHD OTV-S400, 2021.

Оперативне лікування виконано в обсязі: відеоасистована торакокопія, ревізія лівої плевральної порожнини, видалення стороннього тіла (металевого осколка) середостіння. Санация та редренування лівої плевральної порожнини за Бюлау.

Сторонне тіло (металевий осколок) видалений за допомогою магнітного інструмента для ендовідеоскопічної діагностики та видалення металевих феромагнітних сторонніх тіл із черевної та плевральної порожнин [6].

Результати

Встановлено заключний діагноз: вогнепальне осколкове проникне поранення грудей зліва з ушкодженням верхньої частки лівої легені та середостіння. Сторонне тіло (металевий осколок) середостіння. Лівобічний гемоторакс (300 мл), посттравматичний пульмоніт. Операція: торакоцентез зліва, дренажу плевральної порожнини за Бюлау.

Дані МСКТ ОГК пораненого при надходженні наведені на рис. 1.

Виконана відеоезофагогастроуденоскопія, виключено ушкодження стравоходу.

Виконана операція: відеоасистована торакокопія, ревізія лівої плевральної порожнини, видалення стороннього тіла (металевого осколка) середостіння. Санация та редренування лівої плевральної порожнини за Бюлау.

Під час операції після трикратної обробки операційного поля розчинами антисептиків виконано торакокопію зліва. Ревізія: у плевральній порожнині скудно згорнута кров — сановано, ознак активної кровотечі не визначається, у ділянці 3-го міжреберного проміжку по передньоаксиллярній лінії визначається дефект парієтальної плеври розміром 5 мм з нерівними краями, без ознак активної кровотечі. Також при подальшій ревізії визначається наскрізне поранення верхньої частки лівої легені без активної кровотечі. Дефект медіастенальної плеври в проекції лівої легеневої артерії до 4 мм. За допомогою електроножиць LigaSure дефект розширено, під магнітною навігацією виявлено та видалено сторонне тіло (металевий осколок) 10 × 5 мм. При ревізії ушкодження легеневої артерії та інших структур медіа-

стенуму не виявлено. Контроль аерогемостазу. Контроль гемостазу. Права плевральна порожнина редренована силіконовим дренажем у 7-му міжреберному проміжку через рану для торакопорту по задньоаксиллярній лінії за Бюлау. Контроль — дренаж функціонує задовільно. Рани ушиті. Асептичні наклейки.

Торакоскопічний етап оперативного втручання наведений на рис. 2.

Оперативне втручання тривало 30 хвилин. На 3-тю добу був видалений дренаж з плевральної порожнини. У подальшому через 2 тижні зняті шви, поранений був представлений на військово-лікарську комісію та написаний до частини.

Обговорення

При вивченні даних літератури [2, 5, 7, 8, 10] нами встановлено, що вогнепальні поранення не є частим явищем, тому демонстрація клінічного випадку черговий раз дозволяє звернути увагу на особливості діагностики, тактики та лікування цієї патології.

Розділяють поранення середостіння з ушкодженням органів середостіння та без ушкодження органів середостіння [5]. У даному випадку є поранення середостіння без ушкодження органів середостіння. Наявність стороннього тіла (металевого осколка) великих розмірів [4, 7] у безпосередній

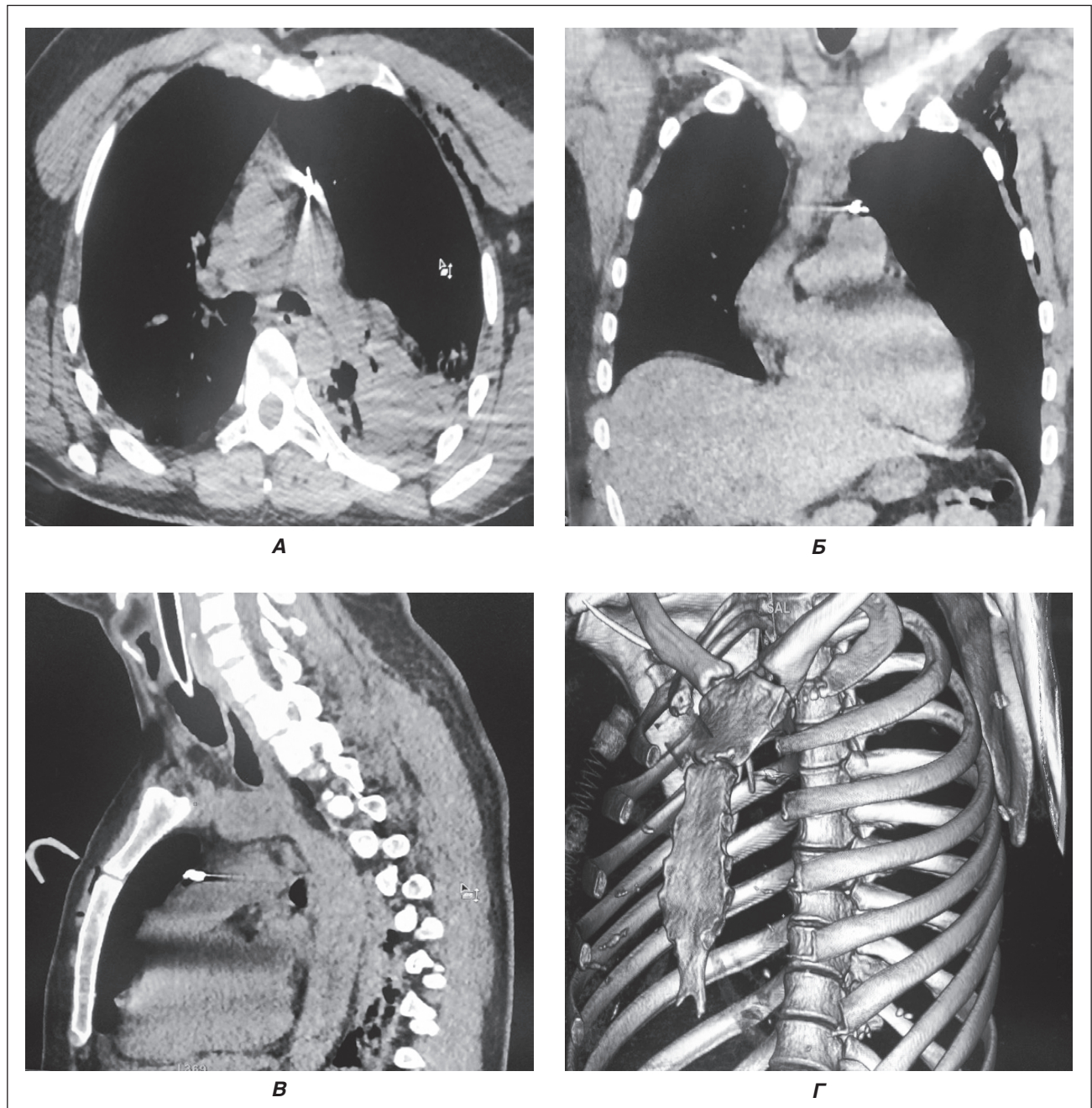


Рисунок 1. Дані МСКТ ОГК при надходженні пораненого: металевий осколок біля легеневої артерії, посттравматичний пухлинок по ходу ранового каналу: А — аксіальна площина; Б — коронарна проекція; В — сагітальна проекція; Г — 3D-модельовання

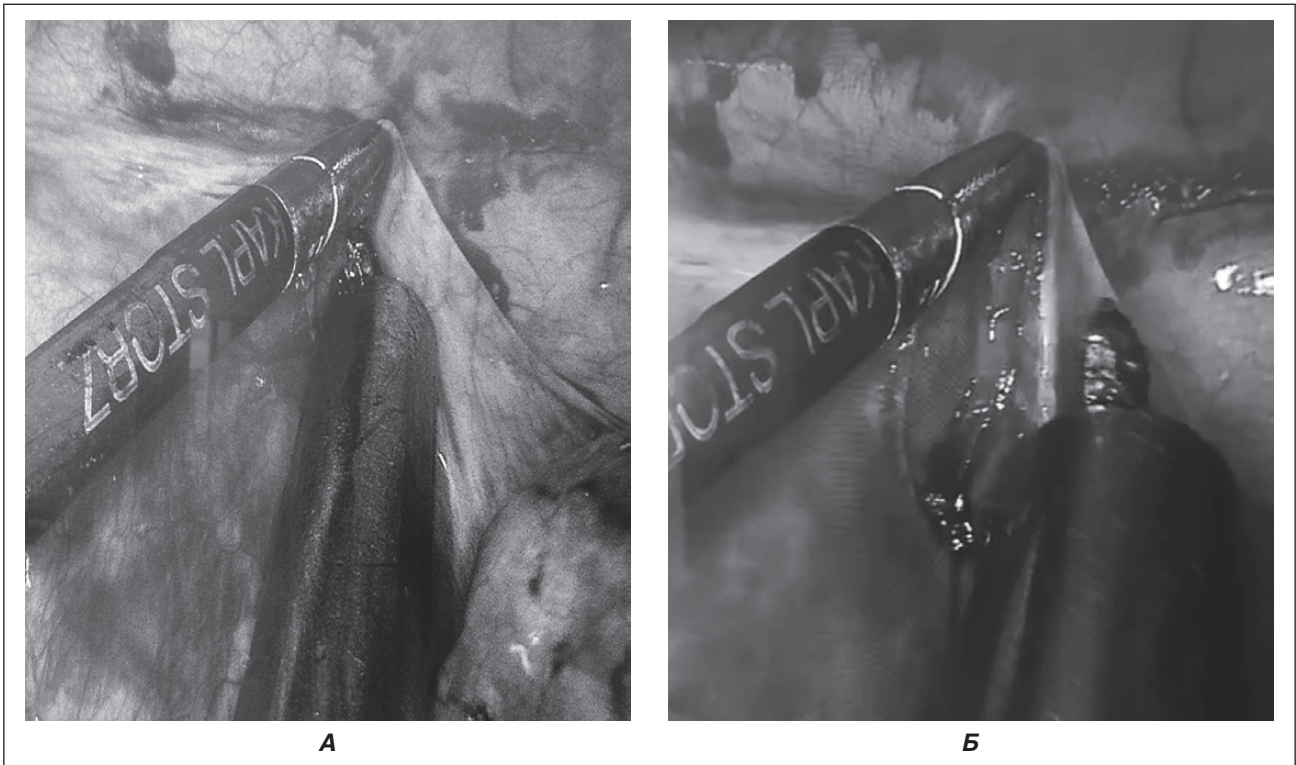


Рисунок 2. Поранений Г., 36 років. 1-ша доба після поранення грудей з ушкодженням легені та середостіння: А — торакоскопичне розширення рани медіастинальної плеври, Б — торакоскопичне видалення стороннього тіла (металевого осколка) за допомогою магнітного інструмента для ендовідеоскопічної діагностики та видалення металевих феромагнітних сторонніх тіл із черевної та плевральної порожнин

близькості до легеневої артерії була показанням до оперативного лікування. Зазвичай у подібних випадках виконується МСКТ ОГК в ангіорежимі, але з огляду на стабільний стан пораненого, відсутність ознак кровотечі, що продовжується, ознак гематоми поруч з осколком, нормальні показники гемоглобіну, дані МСКТ ОГК, що стороннє тіло знаходиться на відстані від легеневої артерії, було прийнято рішення про виконання мініінвазивного оперативного втручання без МСКТ ОГК в ангіорежимі.

Використання сучасного магнітного хірургічного інструмента для діагностики та видалення феромагнітних сторонніх тіл під час торакоскопичних оперативних втручань є корисним у хірургічній практиці та значно мінімізує час операції та операційну травму [3, 9, 11, 12].

Висновки

1. Вогнепальні поранення грудей з ушкодженням середостіння є рідкісним явищем.
2. Використання сучасного магнітного хірургічного інструмента дозволяє видаляти феромагнітні сторонні тіла при ушкодженні середостіння.
3. Застосування мініінвазивних оперативних втручань при вогнепальному пораненні грудей з ушкодженням середостіння зменшує операційну травму, і вони можуть бути використані на спеціалізованому рівні надання медичної допомоги.

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

Список літератури

1. Атлас бойової хірургічної травми (досвід антитерористичної операції/операції об'єднаних сил). Під заг. ред. В.І. Цимбалюка. Харків: Колегіум, 2021. 385 с.
2. Бойко В.В., Замятін П.М., Береснев С.О., Замятін Д.П., Бунін Ю.В., Провар Л.В. та ін. Визначення лікувально-діагностичної тактики при проникаючих вогнепальних та колото-різаних пораненнях грудей за допомогою спіральної комп'ютерної томографії. Харківська хірургічна школа. 2020. № 4(103). С. 47-54. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.4.2020.09>.
3. Хоменко І.П., Гетьман В.Г., Гуменюк К.В., Шаповалов В.Ю., Гержик К.П., Сафонов В.Є. та ін. Відеоторакоскопичні технології при бойових пораненнях та травмах грудної клітки. Методичні рекомендації. Київ: Видавництво «Людмила», 2021. 64 с.
4. Вогнепальні поранення м'яких тканин (досвід антитерористичної операції/операції об'єднаних сил). Під заг. ред. В.І. Цимбалюка. Харків: Колегіум, 2020. 400 с.
5. Заруцький Я.Л., Білий В.Я., Денисенко В.М. [та ін.]. Военно-польова хірургія: підручник. За ред. Я.Л. Заруцького, В.Я. Білого. Київ: Фенікс, 2018. 552 с.
6. Інструмент ендоскопічний магнітний для видалення сторонніх тіл з плевральної або черевної порожнини: пат. 135918 Україна; заявл. 12.02.2019; опубл. 25.07.2019, бюл. № 14.

7. Лікування поранених з бойовими ушкодженнями грудей: монографія. Упоряд.: Лурін І.А., Хорошун Е.М., Гуменюк К.В. та ін.; за заг. ред. В.І. Цимбалюка. Тернопіль: ТНМУ, 2023. 236 с.

8. Заруцький Я.Л., Ткаченко А.Є., Вовк М.С. Клініко-епідеміологічна характеристика поранень грудної клітки у військовослужбовців під час проведення АТО/ООС. Український журнал військової медицини. 2021. № 1(2). С. 87-93. DOI: 10.46847/ujmm.2021.1(2)-087.

9. Lurin I., Khoroshun E., Negoduiko V., Makarov V., Shypilov S., Boroday V., et al. Retrieval of ferromagnetic fragments from the lung using video-assisted thoracoscopic surgery and magnetic tool: a case report of combat patient injured in the war in Ukraine. *International Journal of Emergency Medicine*. 2023. № 16. P. 51. <https://doi.org/10.1186/s12245-023-00527-8>.

10. Miller K., Benms M., Bozeman M., Franklin G., Harbrecht B., Nash N., et al. *Operative Management of Thoracic Gun-*

shot Wounds: More Aggressive Treatment Has Been Required over Time. Am. Surg. 2019. Vol. 85. P. 1205-1208. <https://doi.org/10.1177/000313481908501123.8>.

11. Swiech A., Boddaert G., Daban J.L., Falzone E., Ausset S., Bou-tonnet M. Penetrating thoracic injuries: a retrospective analysis from a French military trauma centre. *BMJ Mil. Health*. 2021. Vol. 167. № 1. P. 33-39. <http://dx.doi.org/10.1136/jramc-2019-001159>.

12. Tsybalyuk V.I., Lurin I.A., Usenko O.Y., Gumeniuk K.V., Krymchuk S.G., Gryshchenko O.V., et al. Results of experimental research of wound ballistics of separate types and calibers of modern bullets. *Medicni Perspektivi*. 2021. Vol. 26. № 4. P. 4. DOI: 10.26641/2307-0404.2021.4.247409.

Отримано/Received 05.10.2023

Рецензовано/Revised 14.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 26.10.2023 ■

Information about authors

E.M. Khoroshun, Military Medical Clinical Center of the Northern Region of the Ukraine Armed Forces, Kharkiv, Ukraine; e-mail: medredactor.vdz@gmail.com; Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

V.V. Negodyuko, Military Medical Clinical Center of the Northern Region of the Ukraine Armed Forces, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vol-ramzes13@ukr.net; Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

V.V. Makarov, Military Medical Clinical Center of the Northern Region of the Ukraine Armed Forces, Kharkiv, Ukraine; e-mail: medredactor.vdz@gmail.com; Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Yu.V. Bunin, Military Medical Clinical Center of the Northern Region of the Ukraine Armed Forces, Kharkiv, Ukraine; e-mail: medredactor.vdz@gmail.com

K.M. Smolyannik, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: medredactor.vdz@gmail.com

V. Dotsenko, PhD, Associate Professor at the Department of Surgery № 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: docenko73@ukr.net; phone: +380 (57) 707-73-80, fax: +380 (57) 700-41-32, phone: +380 (50) 713-16-65; <https://orcid.org/0009-0009-8242-0693>

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.M. Khoroshun^{1,2}, V.V. Negoduiko^{1,2}, V.V. Makarov^{1,2}, Yu.V. Bunin¹, K.M. Smolyannik², V.V. Dotsenko²

¹Military Medical Clinical Center of the Northern Region of the Armed Forces of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

A case of using minimally invasive techniques in a gunshot wound to the chest with mediastinal injury

Abstract. Background. In modern military conflicts, the frequency of gunshot wounds to the chest is 8–12 %, of which 79.4 % are non-penetrating, and 20.4 % are penetrating with damage to intrathoracic organs. The most challenging task is to choose an approach to penetrating chest wounds due to the inability of verifying the anatomical and topographic nature of the chest wound by non-invasive methods before surgery. At present, there is a tendency to a widespread use of minimally invasive techniques in all areas of surgery. So, the aim of the study is to demonstrate the options of minimally invasive techniques in the diagnosis and treatment of gunshot wounds to the chest with mediastinal damage. **Materials and methods.** Patient G., 36 years old, was wounded to the chest and delivered an hour after the injury to the frontline surgical unit in the state of moderate severity, where he underwent left thoracotomy and pleural drainage. In 4 hours, he was taken to the Military Medical Clinical Center of the Northern Region of the Armed Forces of Ukraine and hospitalized to the emergency department. Diagnosis was made of gunshot shrapnel penetrating wound to the left chest with damage to the upper lobe of the left lung and mediastinum. A foreign body (metal fragment) in the mediastinum. Left-sided hemothorax (300 ml), post-traumatic pneumonitis. Surgery: left thoracotomy, drainage of the pleural cavity by B lau. A chest and abdominal ultrasound were performed according to the FAST protocol. Laboratory tests were carried out: complete blood count, urinalysis, biochemical blood test, blood coagulogram. Multislice computed tomography of the head, chest, abdomen, and pelvis was performed, as well as video-assisted esophagogastroduodenoscopy

and thoracoscopy. Surgical treatment consisted in video-assisted thoracoscopy, revision of the left pleural cavity, removal of a foreign body (metal fragment) from the mediastinum, sanitation and repeated drainage of the left pleural cavity according to Bülau. A foreign body (metal fragment) was removed using a magnetic instrument for endovideoscopic diagnosis and removal of metal ferromagnetic foreign bodies from the abdominal and pleural cavities. **Results.** Data of multislice computed tomography of the chest on admission were as follows: a 10 × 5 mm metal fragment near the pulmonary artery, post-traumatic pneumonitis along the wound channel. A video-assisted esophagogastroduodenoscopy was done, and esophageal damage was excluded. Surgery was performed: video-assisted thoracoscopy, revision of the left pleural cavity, removal of a foreign body (metal fragment) from the mediastinum, sanitation and repeated drainage of the left pleural cavity according to Bülau. The surgical intervention lasted 30 minutes. On the second day, the drain tube was removed from the pleural cavity. Subsequently, 2 weeks later, the sutures were removed, the wounded man was presented to the military medical commission and discharged to the unit. **Conclusion.** Gunshot wounds to the chest with mediastinal damage are rare. The use of a modern magnetic surgical instrument allows the removal of ferromagnetic foreign bodies in case of mediastinal injury. The use of minimally invasive surgical interventions for gunshot wounds to the chest with mediastinal injury reduces surgical trauma and can be applied at a specialized level of medical care.

Keywords: gunshot wound to the chest; mediastinal injury; minimally invasive techniques

УДК 616.127-008.881.6-06:616.122/.123-007.63:615.38:615.471:577.112.6

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.8.2023.1643>

Денисюк К.В.

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

Оптимізація консервативного лікування пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю шляхом застосування гемосорбції

Резюме. Актуальність. Серцева недостатність (СН) — це складна кардіологічна патологія, яка є основною причиною госпіталізації серед дорослих та характеризується високою летальністю. Дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) є найпоширенішою причиною СН, і вона може мати летальний результат вже через декілька років після появи перших симптомів. Велика кількість пацієнтів із СН залишаються рефрактерними до медикаментозної терапії, незважаючи на її постійний розвиток та удосконалення. Метою цього дослідження є порівняння ефективності консервативного лікування пацієнтів з тяжкою СН, що виникла на фоні ДКМП, із застосуванням медикаментозної терапії та її комбінації з курсом гемосорбції (ГС). **Матеріали та методи.** Проаналізовано результати лікування 30 пацієнтів з тяжкою СН на фоні ДКМП (NYHA III–IV, фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) < 30 %). Пацієнти групи 1 (n = 13; NT-proBNP 4546,23 ± 3265,01 нг/мл; ФВ ЛШ 16,77 ± 2,92 %; кінцево-діастолічний об'єм (КДО) ЛШ 261,31 ± 60,60 мл, кінцево-систолічний об'єм (КСО) ЛШ 214,85 ± 49,44 мл) отримували медикаментозну терапію згідно з локальними протоколами. У групі 2 (n = 17; NT-proBNP 3974,49 ± 3550,17 нг/мл; ФВ ЛШ 18,18 ± 4,36 %; КДО ЛШ 261,12 ± 79,96 мл, КСО ЛШ 212,06 ± 71,67 мл) медикаментозне лікування було доповнене курсом із 3 процедур ГС із застосуванням гранульованого делігандинізуючого гемосорбенту. **Результати.** Пацієнти обох груп дослідження відмітили поліпшення самопочуття та зменшення вираженості симптомів захворювання. Рівень NT-proBNP знизився до 2609,92 ± 1465,14 нг/мл (p < 0,01) у групі 1 до 975,35 ± 511,55 нг/мл (p < 0,05) у групі 2. ФВ ЛШ зросла до 22,77 ± 4,69 % та 26,76 ± 5,02 % відповідно по групах (p < 0,01). У пацієнтів групи 1 показники КДО ЛШ та КСО ЛШ змінилися до 262,22 ± 40,92 мл та 211,33 ± 35,22 мл відповідно. У пацієнтів групи 2 відзначене суттєве зменшення КДО ЛШ до 228,94 ± 73,16 мл та КСО ЛШ до 170,88 ± 60,28 мл (p < 0,01). **Висновки.** Застосування ГС у комплексі з медикаментозною терапією в пацієнтів з тяжкою СН на фоні ДКМП сприяє поліпшенню клінічного стану пацієнтів та систолічної функції ЛШ.

Ключові слова: гемосорбція; дилатаційна кардіоміопатія; серцева недостатність; мозковий натрійуретичний пептид

Вступ

Серцева недостатність (СН) — це клінічний синдром, який характеризується структурною та/або функціональною аномалією серця, що призводить до підвищення внутрішньосерцевого тиску та неадекватного серцевого викиду в спокої або під час фізичного навантаження [1]. На сьогодні поширеність СН у всьому світі становить 64,34 мільйона випадків (8,52 на 1000 осіб), що дорівнює 9,91 мільйона років, втрачених через

інвалідність, та фінансовим втратам у розмірі 346,17 мільярда доларів США [2].

Загальна поширеність СН у країнах Європи становить 17 випадків на 1000 осіб, а тривалість життя пацієнта із СН є на 1,1–2,3 року меншою від загальної через передчасну смерть або інвалідність [3]. Згідно з метааналізом Nicholas R. Jones та співавт., п'ятирічна виживаність пацієнтів із СН становить лише 57 % [4].

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

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

Для кореспонденції: Денисюк Катерина Валеріївна, аспірантка кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: katerina_denysiuk@ukr.net; тел.: +380 (63) 803-21-16

For correspondence: Kateryna Denysiuk, PhD-student, Department of Anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: katerina_denysiuk@ukr.net; phone: +380 (63) 803-21-16

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

СН характеризується найвищою частотою повторної госпіталізації протягом 30 днів (близько 20–25 %) [5], а, за статистичними прогнозами, до 2030 року загальні витрати на СН зростуть на 127 % [6]. Пацієнти із СН все ще мають несприятливий прогноз для життя з оцінкою внутрішньогоспітальною летальністю 2–17 % [3].

Дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) є найпоширенішою причиною СН, і вона може мати летальний результат вже через декілька років після появи перших симптомів [7]. ДКМП — це неішемічне захворювання міокарда з його структурними та функціональними порушеннями [8].

У 2015 році дослідження Global Burden of Disease оцінило глобальну поширеність ДКМП в 2,5 мільйона випадків з її збільшенням на 27 % лише за останні 10 років [9], а летальність від ДКМП та міокардиту з 1990 по 2017 рік зросла на 54,5 % [6].

Однією з головних причин цього виду кардіоміопатії є генетичні мутації, які успадковуються за автономно-домінантним типом з різною пенетрантністю та змінною клінічною експресією [6]. Також вважається, що 30 % усіх ДКМП мають інфекційну етіологію і зазвичай є причиною міокардиту [8]. Крім того, ДКМП може розвинути на фоні стресу, нейрогормонального розладу, надмірного вживання алкоголю, хіміотерапії, вагітності і буде мати різний ступінь оборотності процесу та його хронізації [6].

Пацієнтів із СН за показником фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) класифікують на таких, що мають знижену ФВ ЛШ (HFGrEF, < 40 %), середню ФВ ЛШ (HFmrEF, 40–49 %) або збережену ФВ ЛШ (HFpEF, ≥ 50 %) [10]. Діастолічна дисфункція призводить до підвищення тиску в ЛШ, лівому передсерді та легеневи́х капілярах, що сприяє розвитку легеневої гіпертензії, наростанню задишки та значному зниженню толерантності до фізичних навантажень [11]. Найгірший прогноз для пацієнтів з ДКМП та ФВ ЛШ < 35 %, ІІВ–ІІІ за NYHA, вираженою мітральною регургітацією, дилатацією інших камер серця [8]. Більшість смертей таких пацієнтів відбуваються саме внаслідок скоротливої неспроможності серця (70 %), а раптова серцева смерть від аритмії становить 30 % [8].

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) доцільним є використання BNP і NT-proBNP для діагностики СН з контрольними значеннями > 100 і > 300 пг/мл для гострої СН та > 35 і > 125 пг/мл для хронічної СН відповідно [12]. За рекомендаціями Американської асоціації серця (AHA), для стратифікації ризику необхідно здійснювати вимірювання BNP або NT-proBNP під час госпіталізації і перед випискою [13]. Також при декомпенсації СН збільшуються рівні інтерлейкіну (IL)-1β та інших прозапальних цитокінів, а рівні IL-6 і C-реактивного протеїну корелюють із прогнозом смерті у пацієнтів із СН [14]. Що стосується інструментальних методів діагностики та моніторингу, то ФВ ЛШ зазвичай розглядається як клінічно важливий фенотиповий маркер, що вказує на основні патофізіологічні механізми та чутливість до терапії [15].

Основа фармакотерапії СН зі зниженою ФВ ЛШ, а вона є тотожною терапії ДКМП, включає препарати, здатні модулювати ренін-ангіотензин-альдостеронову систему або впливати на секрецію натрійуретичного пептиду: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), інгібітори ангіотензинових рецепторів та неприлізину (ARNI), бета-блокатори та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (МРА), інгібітори натрій-глюкозного котранспортера (SGLT2i) [14].

Генна, епігенетична терапія та лікування стовбуровими клітинами, які мають потенціал модулювати нейрогормональну та імунну активацію, посилено вивчаються, але ще далекі від широкого клінічного застосування [14].

До додаткових перспективних методів терапії СН можуть бути віднесені імуноадсорбція (ІС), гемосорбція (ГС), плазмаферез (ПФ). Так, Günes Dogan і співавт. висвітлили результати лікування випадку гігантоклітинного міокардиту із застосуванням ІС. Дослідники пояснюють позитивний ефект від процедури екстракцією прозапальних цитокінів, які можуть бути причиною дисфункції шлуночків серця [16]. За результатами інших досліджень, пацієнти, що отримували консервативну терапію в комплексі з ІС чи ПФ, відмітили поліпшення якості життя, зменшення вираженості клінічних симптомів захворювання, було зареєстровано зростання ФВ ЛШ і оптимізацію інших лабораторних та інструментальних показників [17, 18]. Однак, як підкреслюють автори подібних робіт, для впровадження цих методів до протоколів лікування СН необхідним є проведення подальших широких досліджень.

Метою нашого дослідження є порівняння ефективності консервативного лікування пацієнтів з тяжкою СН, що виникла на фоні ДКМП, із застосуванням медикаментозної терапії та її комбінації з курсом ГС.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз результатів стаціонарного лікування 30 пацієнтів на базі ДУ «Інститут серця МОЗ України» в період з 2016 по 2020 рік. Усі пацієнти мали тяжку СН на фоні ДКМП.

До дослідження було включено пацієнтів із СН, що характеризувалась тривалим перебігом (не менше ніж 6 міс. з частими повторними госпіталізаціями), вираженою клінічною симптоматикою (ІІВ–ІІІ за NYHA) та значно зниженою ФВ ЛШ (< 30 %).

На етапі відбору з дослідження було виключено пацієнтів з коронарогенною та клапанною патологією серця, іншими кардіоміопатіями, крім ДКМП, декомпенсацією іншої соматичної патології, протипоказаннями до проведення ГС.

Усіх пацієнтів було розподілено на дві групи залежно від виду лікування.

Пацієнти групи 1 (n = 13) отримували виключно медикаментозну терапію відповідно до локального протоколу та міжнародних рекомендацій. У пацієнтів групи 2 (n = 17) медикаментозне лікування було доповнене курсом ГС.

Клінічну характеристику пацієнтів наведено в табл. 1.

У 38,46 % пацієнтів групи 1 та у 29,41 % пацієнтів групи 2 була наявна компенсована супутня патологія у вигляді гіпертонічної хвороби чи цукрового діабету 2-го типу ($p > 0,05$).

Тяжкий перебіг СН та часті повторні госпіталізації пацієнтів значно впливали на якість їхнього життя. У 13 (100 %) пацієнтів групи 1 і у 12 (70,6 %) пацієнтів групи 2 на момент даної госпіталізації вже була оформлена інвалідність та значно обмежена працездатність. В листі очікування на трансплантацію серця перебували 7 (53,85 %) пацієнтів групи 1 та 11 (64,7 %) пацієнтів групи 2 ($p > 0,05$).

Клінічний стан пацієнтів наведено в табл. 2.

Симптомами, що найбільше впливали на самопочуття пацієнтів та їх здатність до самообслуговування, були задишка в спокої і при мінімальних фізичних навантаженнях, виражені периферичні набряки та порушення ритму (табл. 3).

Усім пацієнтам на момент госпіталізації та за результатами лікування здійснювали контроль запальних та нейрогуморальних маркерів СН (NT-proBNP, IL-6, С-реактивного протеїну). Високі вихідні значення NT-proBNP ($4546,23 \pm 3265,01$ пг/мл у групі 1 та $3974,49 \pm 3550,17$ пг/мл у групі 2) ($p > 0,05$) підтверджували тяжкий перебіг основного захворювання.

З метою верифікації ДКМП, на фоні якої розвинулась СН, а також виключення коронарогенної патології міокарда пацієнтам було виконано МРТ серця, коронарографію/коронарорентрикулографію, ендоміокардіальну біопсію.

За результатами проведеної трансторакальної ехокардіографії (ЕхоКГ), у всіх пацієнтів зареєстровано значне зниження ФВ ЛШ, збільшення кінцево-діастолічного об'єму (КДО) ЛШ та кінцево-систолічного об'єму (КСО) ЛШ, дифузний гіпокінез, а також у більшій частині з них — виражена відносна недостатність мітрального клапана (МК) та трикуспідального клапана (ТК) (табл. 4).

В основі медикаментозної терапії пацієнтів з тяжкою СН було застосування інгібіторів АПФ, або блокаторів рецепторів ангіотензину II, або інгібіторів ангіотензинових рецепторів та неприлізину (сакубітрин/валсартан), β -блокаторів, препаратів еплеренон, івабрадин, антагоністів альдостерону відповідно до локального протоколу, що базувався на ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.

Інші лікарські засоби (салуретики, антикоагулянти, препарати калію хлориду, статини, серцеві глікозиди, аміодарон, інотропи) призначались за наявності відповідних показань. У групі 1 інотропну підтримку добутаміном у дозуванні $4,54 \pm 1,46$ мкг/кг/хв отримували

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів (N = 30)

Характеристика	Група 1 (n = 13)	Група 2 (n = 17)
Стать, n (%): — чоловіча — жіноча	11 (84,62) 2 (15,38)	16 (94,12) 1 (5,88)
Середній вік, років	$36,38 \pm 10,48$ (19–61)	$34,65 \pm 10,71$ (22–55)
Маса тіла, кг	$87,62 \pm 25,10$ (50–140)	$75,12 \pm 13$ (50–104)
Зріст, м	$1,73 \pm 0,09$ (1,62–1,9)	$1,76 \pm 0,07$ (1,63–1,87)
Тривалість захворювання, міс.	$24,77 \pm 14,62^*$ (10–52)	$34,8 \pm 14,8^*$ (24–60)
Супутня патологія, n (%): — гіпертонічна хвороба — цукровий діабет 2-го типу — негоспітальна пневмонія	2 (15,38) 2 (15,38) 5 (38,5)*	1 (5,88) 2 (11,76) 2 (11,76)*

Примітка: * — $p < 0,05$ за t-критерієм Стьюдента.

Таблиця 2. Клінічний стан пацієнтів (N = 30), n (%)

Клінічна характеристика	Група 1 (n = 13)	Група 2 (n = 17)
Стан на момент госпіталізації: — середньої тяжкості — тяжкий — вкрай тяжкий	5 (38,5) 7 (53,85) 1 (7,65)	8 (47,06) 8 (47,06) 1 (5,88)
Клас за NYHA: — IIВ — III	10 (76,92) 3 (23,08)	12 (70,6) 5 (29,4)
Стадія СН за міжнародною класифікацією: — С — D	7 (53,85) 6 (46,15)	9 (52,94) 8 (47,06)

Примітка: $p > 0,05$ за t-критерієм Стьюдента (вірогідних відмінностей між групами немає).

4 (31 %) пацієнти, у групі 2 — 8 (47,1 %) пацієнтів у дозуванні $4,89 \pm 0,51$ мкг/кг/хв ($p > 0,05$).

У пацієнтів групи 2 медикаментозне лікування було доповнене курсом із 3 процедур ГС, який здійснювали на апараті Terumo Advanced Perfusion System 1 (США). Гранульований делігандинізуючий гемосорбент, який використовували під час екстракорпоральної гемокоорекції, мав об'ємну щільність $0,18-0,22$ г/см² та розмір гранул $0,15-0,25$ мм. Об'єм перфузії становив $1,5-2$ об'єми циркулюючої крові (ОЦК) пацієнта. Швидкість перфузії $42,60 \pm 5,04$ мл/хв, а тривалість процедури залежала від швидкості кровотоку в контурі та ОЦК.

Аналіз клінічних, лабораторних та інструментальних діагностичних даних пацієнтів здійснювався на момент госпіталізації, одноразово в процесі стаціонарного лікування та відразу після його завершення.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконано за допомогою програми Microsoft Office Excel 2010. Оцінка отриманих результатів здійснювалась за t-критерієм Стьюдента і ф-критерієм Фішера. Результат $p < 0,05$ вважався статистично значимим. При $p > 0,05$ вірогідних відмінностей між групами виявлено не було.

Дослідження схвалено локальною етичною комісією лікувального закладу та етичною комісією НУОЗ України ім. П.Л. Шупика.

Результати

Пацієнти досліджуваних груп не мали вірогідних відмінностей за віком, статтю, зростом та масою тіла. Тривалість перебігу захворювання у пацієнтів групи 2 становила $34,8 \pm 14,8$ міс. проти $24,77 \pm 14,62$ міс. у пацієнтів групи 1 ($p < 0,05$). Поширеність супутньої патології серед пацієнтів груп 1 та 2 становила $38,46$ і $29,41$ % та не мала вірогідної різниці між групами ($p > 0,05$).

Після завершення етапу стаціонарного лікування всі пацієнти обох груп дослідження відмітили поліпшення загального стану та зменшення вираженості клінічних симптомів. Зокрема, задишка турбувала пацієнтів лише при звичайних фізичних навантаженнях, суттєво зменшились периферичні набряки, кардіалгія та кашель пацієнтів не турбували ($p > 0,05$). Вираженість клінічних симптомів у групах дослідження за результатами лікування наведена в табл. 5.

Таблиця 3. Клінічні симптоми пацієнтів (N = 30)

Клінічні симптоми	Група 1 (n = 13)	Група 2 (n = 17)
Задишка при мінімальних фізичних навантаженнях та в спокої, n (%)	9 (69,23)	14 (82,35)
Виражені периферичні набряки, n (%)	9 (69,23)	7 (41,18)
Тахікардія, n (%)	6 (46,15)**	15 (88,23)**
Кардіалгія, n (%)	1 (7,65)*	6 (35,3)*
Кашель, n (%)	6 (46,15)	11 (64,7)
Асцит, n (%)	8 (61,54)	9 (52,94)
Гідроторакс, n (%)	8 (61,54)	12 (70,6)
Набряк легень, n (%)	1 (7,65)	5 (29,4)
Міннесотський опитувальник якості життя хворих на серцеву недостатність (MLHFQ), бали	$64,2 \pm 6,8$	$68,53 \pm 8,10$

Примітки: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ при порівнянні груп за t-критерієм Стьюдента.

Таблиця 4. Показники систолічної та діастолічної функцій ЛШ у пацієнтів (N = 30) на момент госпіталізації

Показники	Група 1 (n = 13)	Група 2 (n = 17)
Фракція викиду лівого шлуночка, %	$16,77 \pm 2,92$	$18,18 \pm 4,36$
Кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка, мл	$261,31 \pm 60,60$	$261,12 \pm 79,96$
Кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка, мл	$214,85 \pm 49,44$	$212,06 \pm 71,67$
Серцевий індекс, л/хв/м ²	$1,95 \pm 0,67$	$2,45 \pm 0,83$
Недостатність мітрального клапана 2+/4+, n (%)	7 (53,85)	9 (52,94)
Недостатність трикуспідального клапана 2+/4+, n (%)	8 (61,54)	9 (52,94)

Примітка: $p > 0,05$ за t-критерієм Стьюдента (вірогідних відмінностей між групами немає).

Таблиця 5. Клінічний стан пацієнтів (N = 30) за результатами стаціонарного лікування, n (%)

Клінічні симптоми	Група 1 (n = 13)	Група 2 (n = 17)
Задишка при звичайних фізичних навантаженнях	12 (92,31)**	11 (64,7)**
Периферичні набряки	2 (15,3)**	3 (17,64)**
Тахікардія	2 (15,3)*	5 (29,4)**
Асцит	1 (7,65)**	1 (5,88)**
Гідроторакс	2 (15,3)**	2 (11,76)**

Примітки: # — $p < 0,05$ при порівнянні груп за ϕ -критерієм Фішера; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ при порівнянні в межах кожної групи в динаміці.

Відповідно до наведених даних, клінічний ефект від лікування в групі 2 був більш вираженим ($p < 0,01$).

При порівнянні таких прозапальних лабораторних маркерів СН, як ІЛ-6 та С-реактивний протеїн, вірогідних змін в обох групах не було виявлено. Проте рівень NT-proBNP на фоні лікування значно знизився, особливо у пацієнтів групи 2 (з $4546,23 \pm 3265,01$ пг/мл до $2609,92 \pm 1465,14$ пг/мл (на 42,6 %) ($p < 0,01$) у групі 1 та з $3974,49 \pm 3550,17$ пг/мл до $975,35 \pm 511,55$ пг/мл (на 75,5 %) ($p < 0,05$) у групі 2).

Також варто відмітити поліпшення систолічної функції ЛШ в обох групах за даними трансторакальної ЕхоКГ у динаміці — під час лікування та після його завершення (рис. 1).

Зміни показників серцевого індексу об'єктивної та статистичної значимості не мали, однак зменшення КДО ЛШ і КСО ЛШ свідчить про кращий результат для пацієнтів групи 2 (рис. 2, 3).

Наведені дані свідчать про ремоделювання камер серця, а отже, і зменшення вираженості відносної недостатності атріовентрикулярних клапанів. Так, після завершення лікування виражена недостатність МК у групі 1 спостерігалась тільки в 7,65 % пацієнтів ($p < 0,01$), а в

групі 2 — в 5,88 % пацієнтів ($p < 0,05$). Виражену недостатність ТК зафіксовано у 23,52 % пацієнтів групи 2, у групі 1 після завершення лікування випадків не було ($p < 0,01$).

Терміни перебування в стаціонарі для групи 1 становили $11,08 \pm 7,09$ ліжко-дня та $10,47 \pm 4,54$ ліжко-дня для групи 2 ($p > 0,05$), тобто застосування ГС терміни стаціонарного лікування не збільшувало.

Також серед пацієнтів групи 2 зафіксовано 1 випадок (5,88 %) ускладнення у вигляді розвитку гострої СН, яку було відразу купіровано призначенням інфузії добутаміну в середньотерапевтичних дозах. Ускладнень, безпосередньо пов'язаних з проведенням сеансів ГС, не було зафіксовано. Серед пацієнтів групи 2 ускладнень за період стаціонарного лікування не було.

Обговорення

СН є кінцевою стадією різних захворювань серця, зокрема кардіоміопатій, ішемічної хвороби серця та патології клапанів серця. Важливо відмітити, що практично у всіх пацієнтів із СН є низка супутніх захворювань, які ще більше ускладнюють їх лікування та негативно впливають на прогноз. Незважаючи на

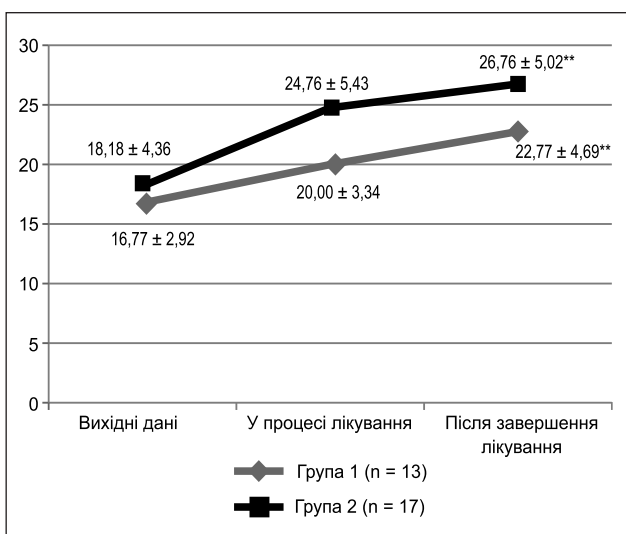


Рисунок 1. Динаміка показників ФВ ЛШ у групах дослідження

Примітки: ФВ ЛШ — фракція викиду лівого шлуночка; ** — $p < 0,01$ за ϕ -критерієм Фішера.

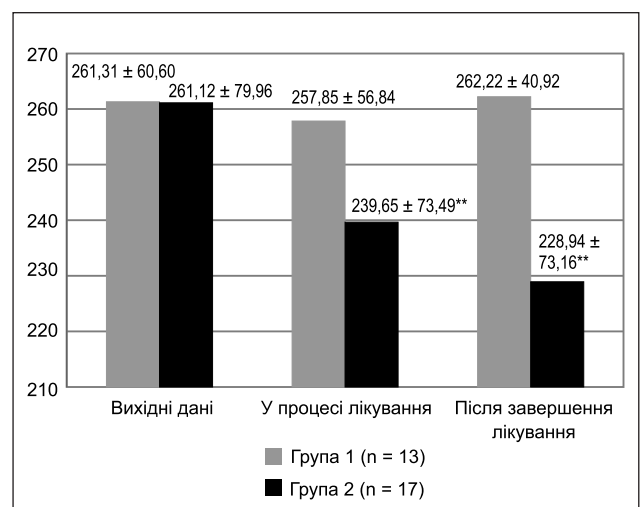


Рисунок 2. Динаміка показників КДО ЛШ у групах дослідження

Примітки: КДО ЛШ — кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка; ** — $p < 0,01$ за t -критерієм Стьюдента.

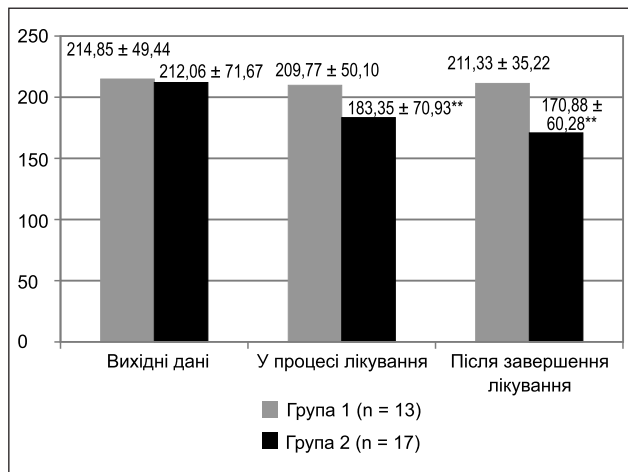


Рисунок 3. Динаміка показників КСО ЛШ у групах дослідження

Примітки: КСО ЛШ — кінцево-систолический об'єм лівого шлуночка; ** — $p < 0,01$ за t -критерієм Стьюдента.

поліпшення терапії, зміну способу життя та дотримання рекомендацій, смертність та захворюваність таких пацієнтів залишаються високими, а якість життя — низькою [19].

Пацієнти з тяжкою СН зазвичай отримують лікування в стаціонарних умовах, проте у них зберігається високий ризик повторної госпіталізації протягом 3 місяців та раптової коронарної смерті, тому вони часто звертаються до відділень невідкладної допомоги, створюючи таким чином додаткове навантаження на систему охорони здоров'я. Існує висока залежність пацієнтів з різкою декомпенсацією СН від високих доз петльових діуретиків [20]. Діуретична терапія призначена для зменшення симптомів декомпенсації, але недостатньо клінічних випробувань, які можуть продемонструвати будь-який її вплив на захворюваність і смертність [21]. А. Mebazaa та співавт. зазначають, що застосування ацетозоламиду в комбінації з фуросемідом дозволяє підвищити ефективність останнього та зменшити резистентність пацієнта до діуретиків [22].

За результатами дослідження PARAGON-HF, застосування сакубітрилу/валсартану було більш ефективним порівняно з валсартаном та інгібіторами АПФ з огляду на стан компенсації захворювання та частоту повторних госпіталізацій [20]. Проте інгібітори АПФ є доступнішими, тому частіше застосовуються в лікуванні.

Крім того, коригування і титрування дозування препаратів має здійснюватися кожні 2 тижні, з досягненням максимального переносимих доз протягом 3–6 місяців від встановлення діагнозу СН. Під час спостереження за пацієнтом у віддаленому періоді необхідно здійснювати постійну переоцінку клінічного статусу, біогуморальних параметрів і функції шлуночків серця в динаміці [21], що, у свою чергу, створює навантаження на амбулаторну ланку системи охорони здоров'я.

Частині пацієнтів з тяжкою СН на фоні ДКМП показано періодичне призначення безперервної інфузії інотропів, що з часом може призводити до

погіршення функцій серця внаслідок негативного впливу катехоламінів і збільшення частоти серцевих скорочень [23].

Незважаючи на постійне вдосконалення рекомендацій щодо медикаментозної терапії тяжкої СН, наведені вище дані свідчать про наявність низки негативних моментів у консервативному медикаментозному лікуванні та необхідність його подальшого удосконалення.

Yüksel Cavusoglu та співавт. у своєму дослідженні подали результати лікування пацієнтів із СН та ДКМП із застосуванням курсу ІС з триптофановими колонками. За результатами лікування було отримано підвищення ФВ ЛШ та зниження рівня NT-proBNP, що є тотожним до результатів лікування пацієнтів групи 2 нашого дослідження. Також науковці аналізували динаміку тесту з 6-хвилинною ходьбою та рівні С-реактивного протеїну, які теж вказали на потенційний корисний ефект від процедури. У нашому дослідженні вірогідних змін рівня С-реактивного протеїну не отримано. Варто відмітити, що спостереження та аналіз показників у віддаленому періоді свідчать про подальший приріст ФВ ЛШ через 3 і 6 міс. після завершення лікування [24]. Це свідчить про доцільність спостереження та аналізу клінічного стану пацієнтів у віддаленому періоді.

Результати метааналізу Ru-Tao Biao та співавт. також свідчать про те, що ІС може збільшити ФВ ЛШ та зменшити кінцево-діастолічний діаметр ЛШ, тим самим поліпшити клінічні результати лікування пацієнтів з ДКМП. Однак необхідні подальші багатоцентрові подвійні сліпі дослідження для з'ясування безпеки для пацієнта та точних ефектів від застосування ІС [25]. Такі ж результати підтверджені й іншими відкритими контрольованими дослідженнями, у яких застосування ІС комбінували з подальшим внутрішньовенним заміщенням IgG [26]. У цьому дослідженні отримано підвищення показників ФВ ЛШ в обох групах, проте в групі 2 воно було більш вираженим. Також варто відмітити, що у пацієнтів, які отримували виключно медикаментозну терапію, КДО ЛШ та КСО ЛШ залишились практично без змін, тоді як у пацієнтів групи 2, яким застосовували також ГС, відмічене суттєве зменшення цих показників, що свідчить про процес оборотного ремоделювання ЛШ.

Проте, крім ІС, з початком пандемії COVID-19 широке практичне застосування знайшли й інші методи екстракорпоральної гемокорекції. Використання картриджів Cytosorb (CytoSorbents Corporation, США) є одним з найбільш поширених екстракорпоральних методів в Європі, що застосовують для контролю нерегульованої запальної відповіді у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання на серці або мають тяжке захворювання серця, перебувають у септичному стані [27].

Застосування сорбційних методик у пацієнтів з COVID-19 із тяжкими ускладненнями мало успіх у вигляді гемодинамічної підтримки і відновлення функції органів унаслідок видалення надлишку циркулюючих цитокінів [28]. Як відомо, у патогенетичній основі ДКМП інфекційної етіології пошкоджуючими факторами є низка цитокінів, серед яких IL-1, IL-6, TNF- α , тотожні таким

при COVID-19. А отже, застосування сорбційних методик очищення крові є обґрунтованим у даній категорії пацієнтів. Claudio Ronco та співавт. повідомляють про те, що видалення прозапальних факторів приводить до поліпшення імунної відповіді пацієнта шляхом перенаправлення імункомпетентних клітин до місця запалення (пошкодження) [28]. Застосування ГС у пацієнтів нашого дослідження вважаємо доцільним, оскільки при надходженні було зафіксовано підвищені рівні ІЛ-6 та С-реактивного протеїну в крові пацієнтів. Проте вірогідних змін цих показників у процесі лікування отримано не було.

Утім, низка дослідників схиляються до думки, що на сьогодні гемосорбційна терапія не є стандартизованою стратегією, і досі не вистачає контрольних досліджень, які підтверджують її реальну ефективність у поліпшенні клінічних результатів та впливу на тривалість життя пацієнтів. Необхідні подальші дослідження для уточнення механізмів дії, показань і клінічних переваг цієї терапії [29].

Висновки

1. Застосування гемосорбції з використанням гранульованого делігандинізуючого гемосорбенту у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю на фоні дилатаційної кардіоміопатії сприяє більш вираженому і швидкому поліпшенню клінічного стану пацієнтів, ніж застосування лише медикаментозної терапії (зниження рівня NT-proBNP на 75,5 % у групі 2 проти 42,6 % у групі 1).

2. Результати дослідження демонструють вірогідне поліпшення систолічної функції лівого шлуночка та його ремоделювання у пацієнтів із застосуванням гемосорбції на фоні медикаментозної терапії (збільшення ФВ ЛШ у групі 2 на 45,2 % проти 35,8 % у групі 1, зменшення КДО ЛШ на 12,3 % та КСО ЛШ на 19,4 % у групі 2 та відсутність вірогідних змін цих показників у групі 1).

3. Доцільно проаналізувати застосування гемосорбції після завершення стаціонарного лікування та дослідити ефективність лікування у віддаленому періоді.

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

Інформація про фінансування. Дослідження виконано у межах дисертаційної роботи К.В. Денисюк за темою наукового дослідження «Застосування екстракорпоральної гемокоорекції в програмі інтенсивної терапії у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю».

Етичні аспекти. Перед початком дослідження було отримано необхідне схвалення етичної комісії НУОЗУ ім. П.Л. Шупика (від 21.12.2020 р.). Дослідження проводилось відповідно до Гельсінської декларації.

Подяка. Автор висловлює вдячність д.м.н., професору Олегу Анатолійовичу Лоскутову за допомогу в написанні статті та сприяння цій науковій роботі в цілому.

Список літератури

1. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021 Sep 21. 42(36). 3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

2. Lippi G., Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Med. J.* 2020. 5. 15. doi: 10.21037/amj.2020.03.03.

3. Rosano G.M.C., Seferovic P., Savarese G., et al. Impact analysis of heart failure across European countries: an ESC-HFA position paper. *ESC Heart Fail.* 2022. 9(5). 2767-2778. doi: 10.1002/ehf2.14076.

4. Jones N.R., Roalfe A.K., Adoki I., Hobbs F.D.R., Taylor C.J. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2019. 21(11). 1306-1325. doi: 10.1002/ehf.1594.

5. Patil S., Shah M., Patel B., Agarwal M., Ram P., Alla V.M. Readmissions Among Patients Admitted with Acute Decompensated Heart Failure Based on Income Quartiles. *Mayo Clin. Proc.* 2019. 94(10). 1939-1950. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.05.027.

6. Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2020. 141(9). e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.

7. Chandra S., Saraf S., Chaudhary G., et al. Prevalence and trends of occult coronary artery disease in patients with dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2020. 10(5). 557-563. PMID: 33489458; PMCID: PMC7811921.

8. Schultheiss H.P., Fairweather D., Caforio A.L.P. et al. Dilated cardiomyopathy. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019. 5. 32. doi: 10.1038/s41572-019-0084-1.

9. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016. 388(10053). 1545-1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.

10. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2016. 18(8). 891-975. doi: 10.1002/ehf.592.

11. Omote K., Verbrugge F.H., Borlaug B.A. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Mechanisms and Treatment Strategies. *Annu. Rev. Med.* 2022. 73. 321-337. doi: 10.1146/annurev-med-042220-022745.

12. Castiglione V., Aimo A., Vergaro G., Saccaro L., Passino C., Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022. 27(2). 625-643. doi: 10.1007/s10741-021-10105-w.

13. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017. 136(6). e137-e161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.

14. Mascolo A., di Mauro G., Cappetta D., et al. Current and future therapeutic perspective in chronic heart failure. *Pharmacol. Res.* 2022. 175. 106035. doi: 10.1016/j.phrs.2021.106035.

15. Groenewegen A., Rutten F.H., Mosterd A., Hoes A.W. Epidemiology of heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2020. 22(8). 1342-1356. doi: 10.1002/ehf.1858.

16. Dogan G., Hanke J., Puntigam J., Haverich A., Schmitto J.D. Hemoabsorption in cardiac shock with bi ventricular failure and giant-

cell myocarditis: A case report. *Int. J. Artif Organs*. 2018. 41(8). 474-479. doi: 10.1177/0391398818777362.

17. Ameling S., Bhardwaj G., Hammer E., et al. Changes of myocardial gene expression and protein composition in patients with dilated cardiomyopathy after immunoadsorption with subsequent immunoglobulin substitution [published correction appears in *Basic Res. Cardiol*. 2017 Jul. 112(4). 40]. *Basic Res. Cardiol*. 2016. 111(5). 53. doi: 10.1007/s00395-016-0569-y.

18. Ohlow M.A., Brunelli M., Schreiber M., Lauer B. Therapeutic effect of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in patients with dilated cardiomyopathy: Results from the observational prospective Bad Berka Registry. *J. Cardiol*. 2017. 69(2). 409-416. doi: 10.1016/j.jcc.2016.07.014.

19. Rosano G.M.C., Seferovic P., Savarese G., et al. Impact analysis of heart failure across European countries: an ESC-HFA position paper [published correction appears in *ESC Heart Fail*. 2023 Jun. 10(3). 2143]. *ESC Heart Fail*. 2022. 9(5). 2767-2778. doi: 10.1002/ehf2.14076.

20. Metra M., Tomasoni D., Adamo M., et al. Worsening of chronic heart failure: definition, epidemiology, management and prevention. A clinical consensus statement by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail*. 2023. 25(6). 776-791. doi: 10.1002/ehfj.2874.

21. Altinier A., Paldino A., Gigli M., Pappalardo A., Sinagra G. Current Management and Treatment. In: Sinagra G., Merlo M., Pina-monti B., eds. *Dilated Cardiomyopathy: From Genetics to Clinical Management*. Cham (CH): Springer; May 18, 2019. 199-215.

22. Mebazaa A., Solal A.C., Colombo P. Assessing and treating congestion in acute decompensated heart failure: are we seeing the light at the end of the tunnel? *European Heart Journal*. 2023. 44(1). 51-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehac680.

23. Kępińska K., Adamczak D.M., Kalużna-Oleksy M. Advanced heart failure: A review. *Adv. Clin. Exp. Med*. 2019. 28(8). 1143-1148. doi: 10.17219/acem/103669.

24. Cavusoglu Y., Tahmazov S., Murat S., Akay O.M. Immunoadsorption therapy in refractory heart failure patients with dilated cardiomyopathy: a potential therapeutic option. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 1992. 2023. 69(1). 90-96. doi: 10.1590/1806-9282.20220784.

25. Bian R.T., Wang Z.T., Li W.Y. Immunoadsorption treatment for dilated cardiomyopathy: A PRISMA — compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021. 100(26). e26475. doi: 10.1097/MD.00000000000026475.

26. Seferović P.M., Polovina M., Bauersachs J., et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail*. 2019. 21(5). 553-576. doi: 10.1002/ehfj.1461.

27. Iannaccone G., Scacciavillani R., Del Buono M.G., et al. Weathering the Cytokine Storm in COVID-19: Therapeutic Implications. *Cardiorenal Med*. 2020. 10(5). 277-287. doi: 10.1159/000509483.

28. Ronco C., Reis T., De Rosa S. Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif*. 2020. 49(3). 255-258. doi: 10.1159/000507039.

29. Iannaccone G., Scacciavillani R., Del Buono M.G., et al. Weathering the Cytokine Storm in COVID-19: Therapeutic Implications. *Cardiorenal Med*. 2020. 10(5). 277-287. doi: 10.1159/000509483.

Отримано/Received 01.10.2023

Рецензовано/Revised 10.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 22.10.2023 ■

Information about author

Kateryna Denysiuk, PhD-student, Department of Anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: katerina_denysiuk@ukr.net; phone: +380 (63) 803-21-16; https://orcid.org/0000-0003-2093-4049

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

Information about funding. Research work completed as a part of scientific work "The use of extracorporeal hemocorrection in the intensive care program in patients with severe heart failure" by K.V. Denysiuk.

Ethical considerations. Before beginning the study, the necessary ethical approval was obtained from the ethics committee of P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine (date: 12/21/2020). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Gratitude. The author expresses his gratitude to MD, PhD, Professor Oleh Anatoliyovych Loskutov for his help in writing the article and for contributing to this scientific work in general.

K.V. Denysiuk

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Optimisation of conservative treatment of patients with severe heart failure by using hemosorption

Abstract. Background. Heart failure (HF) is a complex cardiac pathology that is the main cause of hospitalisation among adults and is characterised by a high mortality. Dilated cardiomyopathy (DCM) is the most common cause of HF, and it can be fatal within a few years after the first symptoms appear. Many patients with HF remain refractory to medical therapy, despite its constant development and improvement. The study aims to compare the effectiveness of conservative treatment of patients with severe HF that occurred on the background of DCM using drug therapy and its combination with a course of hemosorption (HS). **Materials and methods.** We analysed treatment outcomes in 30 patients with severe HF against DCM (New York Heart Association class III–V, left ventricular ejection fraction (LV EF) < 30 %). Patients in group 1 (n = 13; N-terminal fragment of brain natriuretic peptide precursor (NT-pro BNP) 4,546.23 ± 3,265.01 pg/ml; LV EF 16.77 ± 2.92 %; LV end-diastolic volume (EDV) 261.31 ± 60.60 ml, LV end-systolic volume (ESV) 214.85 ± 49.44 ml) received drug therapy according to local protocols.

In group 2 (n = 17; NT-pro BNP 3,974.49 ± 3,550.17 pg/ml; LV EF 18.18 ± 4.36 %; LV EDV 261.12 ± 79.96 ml, LV ESV 212.06 ± 71.67 ml), medical treatment was supplemented with a course of 3 HS procedures using granular deligandizing hemosorbent. **Results.** Patients in both study groups noted an improvement in well-being and a decrease in the severity of symptoms. The level of NT-pro BNP decreased to 2,609.92 ± 1,465.14 pg/ml (p < 0.01) in group 1 and to 975.35 ± 511.55 pg/ml (p < 0.05) in group 2. LV EF increased to 22.77 ± 4.69 % and 26.76 ± 5.02 %, respectively, in the groups (p < 0.01). In patients of group 1, LV EDV and LV ESV changed to 262.22 ± 40.92 ml and 211.33 ± 35.22 ml, respectively. In group 2, there was a significant decrease in LV EDV to 228.94 ± 73.16 ml and LV ESV to 170.88 ± 60.28 ml (p < 0.01). **Conclusions.** The use of HS in combination with drug therapy for severe HF on the background of DCM improves the clinical status of patients and LV systolic function. **Keywords:** hemosorption; dilated cardiomyopathy; heart failure; brain natriuretic peptide

УДК 616.127-008-073.7-036

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.8.2023.1644>Целуйко В.Й.^{1,2}, Бутко О.О.^{1,2}¹Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна²Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради, м. Харків, Україна

Зміни ЕКГ та їх прогностичне значення щодо розвитку раптової серцевої смерті у хворих на ГКМП

Резюме. Актуальність. Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) — це первинне захворювання міокарда, яке характеризується збільшенням товщини стінки лівого шлуночка (ЛШ), що не пояснюється лише аномальними умовами навантаження. Розвиток раптової серцевої смерті (РСС) є одним із найнебезпечніших ускладнень ГКМП. Метою нашого дослідження стало оцінити прогностичне значення змін ЕКГ щодо розвитку РСС в українській популяції хворих на ГКМП. **Матеріали та методи.** Нами було оцінено 350 хворих на ГКМП, які проходили обстеження з 2006 по 2021 рік у Харківській міській лікарні № 8. Діагноз ГКМП був встановлений згідно з чинними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів. Ретроспективно були проаналізовані клінічні та інструментальні дані хворих на ГКМП, включно із загальноклінічними даними, 12-канальною електрокардіографією (ЕКГ), ехокардіографією (ЕхоКГ), холтеровським моніторингом ЕКГ протягом доби, розрахунком 5-річного ризику РСС за шкалою HCM SCD Risk. Кінцевою точкою дослідження була РСС та її сурогати, зокрема адекватне спрацювання імплантованого кардіовертера-дефібрилятора та стан після успішної реанімації. **Результати.** Час спостереження становив 5,0 (1,5–9,5) року. За цей період 16 хворих (4,6 %) досягнули кінцевої точки, що становило 0,9 %/рік. За шкалою HCM SCD Risk 5 (31,3 %) хворих цієї групи мали високий показник ризику РСС (≥ 6 %) і 3 хворі (18,8 %) мали проміжний ризик РСС (≥ 4 і < 6 %). При проведенні багатofакторного регресійного аналізу Кокса було виявлено, що незалежними предикторами раптової серцевої смерті є синкопе (HR 3,81, 95% CI 1,11–13,12, $p = 0,034$), систолічний артеріальний тиск (САТ) (HR 0,97, 95% CI 0,94–0,99, $p = 0,026$), ЕКГ з інфарктоподібним підйомом ST (HR 6,81, 95% CI 2,09–22,16, $p = 0,001$) та величина інтервалу PQ (HR 1,03, 95% CI 1,01–1,05, $p = 0,002$), Harrell's C-index 0,84 (95% CI 0,73–0,95, $p < 0,0001$). **Висновки.** Запропонована шкала HCM SCD Risk виявилася недостатньо ефективною в прогнозуванні РСС у нашому дослідженні. Для поліпшення стратифікації ризику хворих можуть бути використані зміни ЕКГ (ЕКГ з інфарктоподібним підйомом ST та подовження інтервалу PQ) та зниження САТ, які виявилися незалежними предикторами ризику РСС.

Ключові слова: гіпертрофічна кардіоміопатія; раптова серцева смерть; елевація ST; подовження PQ; артеріальна гіпотензія

Вступ

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) — це первинне захворювання міокарда, яке характеризується збільшенням товщини стінки лівого шлуночка (ЛШ), що не пояснюється лише аномальними умовами навантаження [1]. Поширеність захворювання — 0,2 % у загальній популяції [2]. Гіпертрофія міокарда найчастіше має асиметричний характер та може локалізу-

ватися в міжшлуночковій перетинці (МШП), вільній стінці лівого шлуночка, верхівці серця, папілярних м'язах, рідкими є залучення правого шлуночка та симетрична форма гіпертрофії [3]. Клінічний перебіг захворювання може бути різноманітним. Деякі хворі залишаються асимптомними протягом життя, а в інших хворих розвиваються тяжкі та загрозові для життя ускладнення. Найбільш несподіваним із них є

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

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

Для кореспонденції: Бутко Олена Олександрівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, майдан Свободи, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: o.butko@karazin.ua; тел.: +380 (66) 214-46-04; Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради, м. Харків, Україна

For correspondence: Olena Butko, PhD, Associate Professor at the Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics, V.N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Sq., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: o.butko@karazin.ua; phone: +380 (66) 214-46-04; Municipal non-commercial enterprise "City Clinical Hospital No. 8" of the Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine

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

розвиток раптової серцевої смерті (РСС), особливо у молодих хворих на тлі відносно сприятливого перебігу захворювання [1, 4–6].

Чимало літератури було присвячено пошуку факторів ризику розвитку РСС у хворих на ГКМП, були розроблені спеціальні валідовані шкали для розрахунку ризику раптової смерті в дорослій і дитячій популяціях [1, 7]. Європейське товариство кардіологів (ЄТК) у своїх рекомендаціях 2014 року радило застосовувати HCM Risk-SCD Score для стратифікації ризику у дорослих хворих. У 2020 році в американських рекомендаціях, на відміну від європейських, окрім загальноприйнятих з'явилися додаткові фактори ризику РСС, як-от обширне пізнє посилення гадолінію (> 15 %) на МРТ серця як маркер фіброзу міокарда, апікальна аневризма та систолічна дисфункція з ФВ < 50 %, з урахуванням яких був розроблений онлайн-калькулятор АНА-HCM-SCD [4]. У нових рекомендаціях ЄТК 2023 року із ведення хворих на кардіоміопатії ці додаткові фактори ризику також були враховані, але на першому місці залишається шкала ризику [8]. Однак останнім часом з'явилися публікації, у яких засвідчується недостатня здатність HCM Risk-SCD Score передбачувати розвиток РСС та її сурогатів [9, 10]. Тому залишається відкритим питання пошуку додаткових предикторів раптової смерті для поліпшення прогнозу хворих.

Одним із перших скринінгових методів дослідження, який дозволяє запідозрити ГКМП, є стандартна 12-канальна електрокардіографія (ЕКГ). Цей метод дослідження відрізняється своєю загальною доступністю, невеликою вартістю та відтворюваністю. ЕКГ може бути використана для скринінгу широкого кола людей, особливо молодих осіб і спортсменів, які беруть участь у змаганнях [11].

ЕКГ у хворих на ГКМП у 92 % випадків має відхилення від норми, що дозволяє запідозрити захворювання навіть на початковій стадії, але зміни ЕКГ мають неспецифічний характер. Часто спостерігаються: виражена гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, яка відповідає вольтажним критеріям, зміни процесів реполяризації у вигляді косонизхідної депресії ST та інверсії T (ознака перевантаження), наявність патологічних зубців Q, «гігантські» негативні зубці T. У невеликій кількості випадків спостерігається підйом сегмента ST, який нагадує зміни ЕКГ при гострому інфаркті міокарда з підйомом сегмента ST [12–14]. У 6 % випадків у хворих на ГКМП виявляється нормальна ЕКГ, і за даними літератури, такий варіант ЕКГ асоціювався з кращим прогнозом [15].

Дуже невелика кількість досліджень оцінювала прогностичне значення специфічних змін ЕКГ щодо розвитку несприятливих серцево-судинних подій [12, 16, 17]. Останнім часом ведеться пошук ЕКГ-маркерів, які можуть мати прогностичне значення у хворих на ГКМП. Серед таких маркерів виділяють подовження QTc, мікрвольтну альтернацію зубця T, фрагментацію комплексу QRS [18, 19].

Метою нашого дослідження стало оцінити прогностичне значення змін ЕКГ щодо розвитку раптової серцевої смерті в українській популяції хворих на ГКМП.

Матеріали та методи

Нами було оцінено 350 хворих на ГКМП, які проходили обстеження з 2006 по 2021 рік у Харківській міській лікарні № 8. Діагноз ГКМП був встановлений згідно з чинними рекомендаціями ЄТК [1].

Ретроспективно були проаналізовані клінічні дані хворих на ГКМП, включно зі скаргами, історією хвороби, сімейним анамнезом ГКМП і раптової серцевої смерті, фізикальним обстеженням. Інструментальні методи дослідження включали стандартну 12-канальну ЕКГ, ехокардіографію, холтеровське амбулаторне моніторування ЕКГ протягом доби.

Кінцевою точкою дослідження була раптова серцева смерть та її сурогати, зокрема адекватне спрацювання імплантованого кардіовертера-дефібрилятора та стан після успішної реанімації.

Спостереження в динаміці проводилося під час особистих візитів у клініку або за допомогою телефонних дзвінків пацієнту.

Ретроспективно було виділено 2 групи хворих: хворі, які досягли кінцевої точки дослідження, — група РСС (16 осіб), та група, яка не досягла кінцевої точки, — група без РСС (334 людини).

12-канальна ЕКГ

Усім хворим при включенні в дослідження було знято ЕКГ у 12 відведеннях. Було оцінено наявність гіпертрофії лівого шлуночка, патологічних зубців Q, депресії та підйому сегмента ST, інверсії зубця T та порушень ритму й провідності. Гіпертрофію міокарда лівого шлуночка визначали за критеріями Соколова — Лайона, за Корнельським критерієм та шкалою Ромхілт — Естес. Патологічний зубець Q визначався як щонайменше 25 % або більше від висоти суміжного зубця R та більше ніж 30 мс завширшки принаймні у двох послідовних відведеннях. Депресію або підйом сегмента ST визначали у випадку зниження або підйому ізолінії на відстані 80 мс від точки J на 1 мм (0,1 мВ) як мінімум у двох суміжних відведеннях. Підйом сегмента ST у відведеннях V1–V3 визначався при девіації на 2 мм за відсутності повної блокади лівої ніжки пучка Гіса. Депресія ST у більшості випадків мала косонизхідний характер. Ознака перевантаження визначалася як низхідна депресія сегмента ST ≥ 1 мм з інвертованим асиметричним зубцем T, протилежним осі QRS, принаймні у двох суміжних відведеннях. Інверсія зубців T визначалася при глибині негативних T не менше ніж 1 мм. Також виділяли декілька типів елевації ST — опуклу (інфарктоподібну), увігнуту та пласку. Було оцінено тривалість інтервалів PQ, QT та комплексу QRS у мілісекундах на ЕКГ. Величину розраховували за формулою Базетта при синусовому ритмі і частоті серцевих скорочень більше за 60, за формулою Фредеріка при частоті менше ніж 60 за хвилину. При наявності фібриляції передсердь — за формулою Сагі. Величину розрахованого QTc 450 мс і більше вважали подовженням.

Згідно з наявністю окремих змін ЕКГ нами було виділено п'ять типів ЕКГ: I тип — наявність високих зубців R, косонизхідної депресії ST та інверсії T, II тип — наявність патологічних зубців Q, III тип — наявність

інфарктоподібного опуклого підйому сегмента ST, також виділяли змішаний варіант ЕКГ, нормальну ЕКГ та нетипову ЕКГ — виявлялися зміни, які неможливо було віднести до жодного типу (рис. 1).

Ехокардіографія

Для виявлення та оцінки морфологічних особливостей лівого шлуночка проводили стандартний М-режим та двовимірну ехокардіографію за допомогою комерційно доступних інструментів. Усі дослідження проводив один спеціаліст УЗД. Найбільша товщина стінки, виміряна на будь-якій ділянці стінки ЛШ, вважалася максимальною товщиною. Фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) визначали в 4-камерній позиції за методикою Сімпсона. Градієнт тиску у вихідному тракті лівого шлуночка (ВТЛШ) вимірювали за допомогою безперервно-хвильового доплерівського дослідження. Наявність обструкції ВТЛШ визначали за величиною градієнта тиску ≥ 30 мм рт.ст. у спокої або при провокації (проба Вальсальви або фізичне навантаження).

Діастолічну функцію оцінювали за допомогою імпульсного доплерівського режиму з визначенням максимальної швидкості раннього діастолічного потоку V_e ,

максимальної швидкості пізнього діастолічного потоку V_a , співвідношення E/A , часу уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення DT (deceleration time), часу ізвольоетричного розслаблення ЛШ — IVRT.

Амбулаторне моніторування ЕКГ

Проводилося моніторування ЕКГ за методом Холтера протягом доби за допомогою комерційно доступних систем. Оцінювали наявність шлуночкових порушень ритму — екстрасистолії, визначалася загальна кількість їх протягом доби, наявність епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії. Також було оцінено наявність суправентрикулярних порушень ритму — екстрасистолії, суправентрикулярної тахікардії, епізодів фібриляції та тріпотіння передсердь.

Розрахунок ризику раптової серцевої смерті

За даними обстеження хворим був розрахований ризик раптової серцевої смерті за допомогою онлайн-калькулятора HCM Risk-SCD calculator_V2. Виділяли високий ризик — $\geq 6\%$ за 5 років, середній — $< 6\%$ —

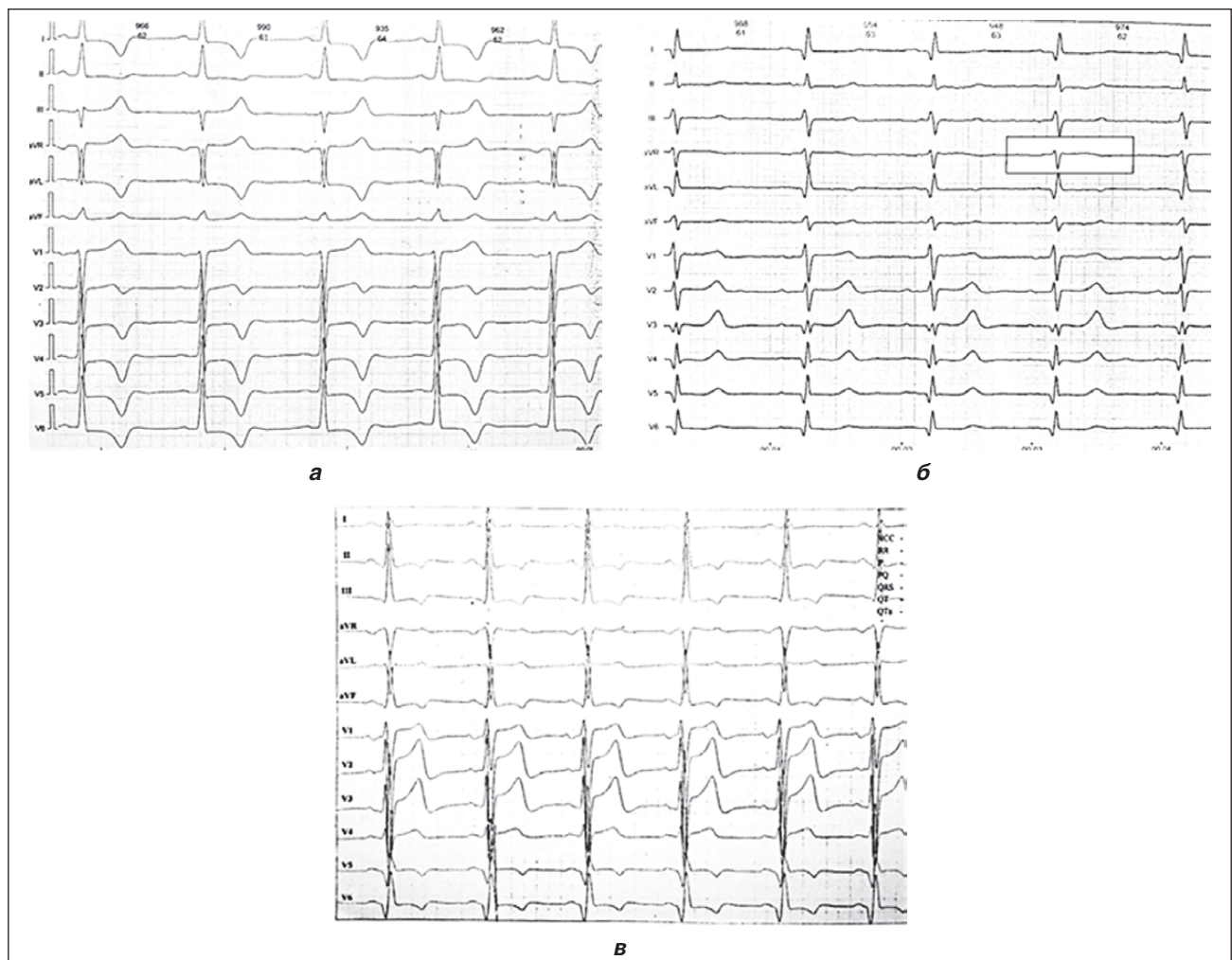


Рисунок 1. Різні типи ЕКГ у хворих на ГКМП: а) ЕКГ I типу з наявністю високих зубців R, косонизхідної депресії ST та інверсії T; б) ЕКГ II типу з наявністю патологічних зубців Q; в) ЕКГ III типу з наявністю інфарктоподібного підйому сегмента ST

$\geq 4\%$ та низький — $< 4\%$. Хворим, які були включені в дослідження з 2006 по 2014 рік, показник був розрахований ретроспективно, починаючи з 2014 року всім включеним хворим показник розраховувався при першому огляді.

Статистичний аналіз

Статистична аналіз отриманих даних проведений за допомогою статистичного пакета Statistica 12, Microsoft Office Excel 2010 та MedCalc. Результати подані у вигляді середнього значення (M) \pm стандартне відхилення (SD) для вибірок з нормальним розподілом та у вигляді медіани (50-й перцентиль) та міжквартильного інтервалу (IQR, 25–75-й перцентилі) для вибірок з нерівномірним розподілом. Тест Колмогорова — Смірнова використовували для оцінки нормальності. Для оцінки вірогідності різниці між незалежними групами використовували критерій Манна — Уїтні для безперервних змінних, а також критерій χ^2 -квадрат Пірсона, точний критерій Фішера (при кількості спостережень в групі менше ніж 5) для категоріальних ознак. Для виявлення факторів, які асоціювалися з РСС, був проведений пропорційний регресійний аналіз ризику Кокса. Багатофакторний аналіз проводили методом покрокового виключення після того, як у модель були включені найбільш значущі ознаки, визначені в однофакторному аналізі. Для коригування багатофакторної моделі в неї були введені загальноприйняті фактори ризику РСС: незрозумілі синкопе, сімейний анамнез РСС, нестійка шлуночкова тахікардія (НШТ) за Холтером, обструкція ВТЛШ, максимальна товщина стінки ЛШ. Можливий вплив показників, що вивчалися, на імовірність розвитку подій оцінювали за відношенням ризиків (HR, hazard ratio) з довірчим інтервалом (CI) 95%. Для аналізу виживання використовувався метод Каплана — Мейєра з log-rank тестом. Статистично значущими вважали розходження при значеннях $p < 0,05$.

Результати

Середній вік обстежених хворих становив $51,9 \pm 15,1$ року, 185 чоловіків (52,9%) і 165 жінок (47,1%). Час спостереження становив $5,0 (1,5-9,5)$ року. За час спостереження 46 хворих померло (13%), з них 16 хворих (4,6%) досягли кінцевої точки раптової серцевої смерті або її сурогатів, що становило 0,9%/рік. Медіана часу до досягнення кінцевої точки хворими становила $2,5 (1-7,8)$ року.

Група РСС відрізнялася вірогідно молодшим віком — $42,4 \pm 15,3$ року проти $52,3 \pm 14,1$ року ($p = 0,009$) (табл. 1). Також у цій групі переважали чоловіки — 12 (75%) проти 173 (51,8%), але дані не досягли рівня вірогідності. Обструктивна форма хвороби зустрічалася більш як у половині випадків у групі РСС — 9 (56,3%) та в третини хворих іншої групи — 97 (29%) ($p = 0,04$). Сімейний анамнез ГКМП та РСС був порівнянний в обох групах.

За даними клінічного обстеження у хворих із групи РСС частіше виявлялися синкопальні стани та серцебиття. Синкопальні стани зустрічались у 6 (37,5%) хворих з групи РСС, у другій групі — 31 (9,3%) ($p = 0,002$).

Серцебиття спостерігалось у 13 (81,3%) хворих першої групи і 178 (53,3%) — другої ($p = 0,037$). У групі РСС вірогідно нижчим виявився систолічний артеріальний тиск (САТ) — 115 (100–140) мм рт.ст. проти 130 (120–140) мм рт.ст. ($p = 0,024$).

Групи вірогідно не відрізнялися за показниками наявності і класу серцевої недостатності (СН).

За даними оцінки 5-річного ризику РСС за шкалою HCM SCD Risk середній ризик серед хворих становив 2,23% (1,62–4,03). 39 хворих (11,1%) мали високий ризик РСС ($\geq 6\%$), 49 хворих (14%) мали проміжний ризик РСС (< 6 і $\geq 4\%$), 258 хворих (73,7%) мали низький ризик РСС ($< 4\%$). 4 пацієнтам ризик не розраховувався (2 людини старші за 80 років, 2 — дитячого віку (< 16 років)). За нашими даними, лише третина хворих, які досягнули кінцевої точки, мали високий показник ризику РСС — 5 (31,3%) проти 34 (10,2%) у другій групі ($p = 0,023$). 3 хворі (18,8%) із групи РСС мали проміжний ризик ≥ 4 і $< 6\%$, у другій групі проміжний ризик мали 46 осіб (13,8%) ($p = 0,47$) (табл. 1).

У групі РСС не було хворих з ФВ $< 50\%$, у другій групі таких хворих було 9 (2,7%) ($p = 0,65$).

Нами було оцінено показники стандартної ЕКГ у хворих різних груп. За виділеними нами типами ЕКГ вірогідна різниця виявлялася тільки за наявності III типу ЕКГ з інфарктоподібним підйомом сегмента ST. У групі РСС така ЕКГ зустрічалася у 6 (37,5%), тоді як у другій групі — у 26 пацієнтів (7,8%) ($p = 0,0003$) (табл. 2).

Вірогідною також була різниця у показниках інтервалу PQ в обстежених хворих — у групі РСС $185,08 \pm 39,64$ мс, у другій групі $162,35 \pm 28,17$ мс ($p = 0,006$).

За даними ехокардіографії, хворі різних груп відрізнялися розміром лівого передсердя (ЛП), у групі РСС $4,6 (4,5-5,1)$ см проти $4,3 (4-4,7)$ см в іншій групі ($p = 0,005$) (табл. 3). Дещо меншим у цій групі був показник кінцево-сistolічного розміру ЛШ (КСР ЛШ), але не досягнув рівня вірогідності ($p = 0,09$). Також вірогідною була різниця в максимальній товщині ЛШ — $2,3 (1,9-2,8)$ см проти $2,1 (1,8-2,4)$ см ($p = 0,039$). У хворих з групи РСС дещо частіше виявлявся рестриктивний тип наповнення ЛШ, показник $E/A > 2$ був у 4 (25%) хворих цієї групи, у другій групі — у 35 (10,5%) ($p = 0,09$).

За показниками добового моніторування ЕКГ різниці в групах виявлено не було.

З метою вивчення предикторів раптової серцевої смерті був проведений однофакторний регресійний аналіз Кокса. Статистично значущі предиктори в подальшому були включені в багатофакторний регресійний аналіз Кокса. Серед показників, які корелювали один з одним, в аналіз включали більш статистично значущі. При проведенні багатофакторного регресійного аналізу Кокса було виявлено, що незалежними предикторами раптової серцевої смерті є синкопе (HR 3,81, 95% CI 1,11–13,12, $p = 0,034$), САТ (HR 0,97, 95% CI 0,94–0,99, $p = 0,026$), III тип ЕКГ (HR 6,81, 95% CI 2,09–22,16, $p = 0,001$) та величина інтервалу PQ (HR 1,03, 95% CI 1,01–1,05, $p = 0,002$), Harrell's C-index 0,84 (95% CI 0,73–0,95, $p < 0,0001$) (табл. 4).

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на ГКМП

Показник	Загальна група	Група РСС N = 16	Група без РСС N = 334	Значення p
Вік, роки	51,9 ± 15,1	42,4 ± 15,3	52,3 ± 14,1	0,009
Чоловіки, %	185 (52,9)	12 (75)	173 (51,8)	0,08
Обструкція ВТЛШ	106 (30,3)	9 (56,3)	97 (29)	0,04
Залучення ПШ	16 (4,6)	4 (25)	12 (3,6)	0,004
Сімейний анамнез ГКМП	77 (22)	4 (25)	73 (21,9)	0,75
Сімейний анамнез РСС	25 (7,1)	1 (6,25)	24 (7,2)	0,68
АГ	222 (63,4)	9 (56,3)	213 (63,8)	0,73
ФП	73 (26,1)	8 (50)	94 (28,1)	0,09
Біль у серці	213 (60,9)	8 (50)	205 (61,4)	0,51
Задишка	255 (72,9)	10 (62,5)	245 (73,4)	0,50
Синкопе	37 (10,6)	6 (37,5)	31 (9,3)	0,002
Серцебиття	191 (54,6)	13 (81,3)	178 (53,3)	0,037
САТ, мм рт.ст.	130 (120–140)	115 (100–140)	130 (120–140)	0,024
ЧСС, уд/хв	72 (62–80)	73 (64–80)	72 (62–80)	0,73
Без ознак СН	36 (10,3)	0	36 (10,8)	0,38
НУНА III–IV	78 (22,3)	5 (31,3)	73 (21,9)	0,36
Високий ризик ≥ 6 % за шкалою HCM Risk-SCD	39 (11,1)	5 (31,3)	34 (10,2)	0,023
ФВ < 50 %	9 (2,6)	0	9 (2,7)	0,65

Примітки: середнє ± стандартне відхилення, медіана (IQR) або кількість пацієнтів (%). АГ — артеріальна гіпертензія; ДАТ — діастолічний АТ; ГКМП — гіпертрофічна кардіоміопатія; СН — серцева недостатність; ПШ — правий шлуночок; ВТЛШ — вихідний тракт лівого шлуночка; НУНА — функціональний клас серцевої недостатності Нью-Йоркської кардіологічної асоціації; САТ — систолічний артеріальний тиск; РСС — раптова серцева смерть; ФП — фібриляція передсердь; ЧСС — частота серцевих скорочень.

Таблиця 2. ЕКГ-характеристики хворих на ГКМП

Показник	Загальна група	Група РСС N = 16	Група без РСС N = 334	Значення p
Гіпертрофія ЛШ	314 (89,7)	15 (93,8)	299 (89,5)	0,49
Патологічні Q	127 (36,3)	4 (25)	123 (36,8)	0,43
Інверсія Т	246 (70,3)	12 (75)	234 (70,1)	0,78
Депресія ST	206 (58,9)	8 (50)	198 (59,3)	0,60
Підйом ST	123 (35,1)	6 (37,5)	117 (35)	0,79
I тип	140 (40)	4 (25)	136 (40,7)	0,29
II тип	57 (16,3)	2 (12,5)	55 (16,5)	0,50
III тип (інфарктоподібний підйом ST)	32 (9,1)	6 (37,5)	26 (7,8)	0,0003
Змішаний тип	80 (22,9)	3 (18,8)	77 (23,1)	0,48
Нормальна ЕКГ	14 (4)	1 (6,3)	13 (3,9)	0,48
Нетипова ЕКГ	25 (7,1)	0	25 (7,5)	0,61
Повна блокада однієї з ніжок пучка Гіса	74 (21,1)	4 (25)	70 (21)	0,75
Феномен WPW	25 (7,1)	1 (6,3)	24 (7,2)	0,68
PQ, мс	163,5 ± 29,2	185,08 ± 39,64	162,35 ± 28,17	0,006
QRS, мс	90 (80–100)	95 (89–100)	90 (80–100)	0,35
QTс, мс	426 (400–475)	412 (396–444)	427 (403–447)	0,32
Подовження QT	116 (33,1)	5 (31,3)	111 (33,2)	0,91

Примітки: середнє ± стандартне відхилення, медіана (IQR) або кількість пацієнтів (%). ЕКГ — електрокардіограма; ЛШ — лівий шлуночок; РСС — раптова серцева смерть.

Таблиця 3. Показники ехокардіографії та добового моніторингу у пацієнтів

Показник	Загальна група	Група РСС N = 16	Група без РСС N = 334	Значення p
<i>ЕхоКГ</i>				
Розмір ЛП, см	4,3 (4–4,7)	4,6 (4,5–5,1)	4,3 (4–4,7)	0,005
КДР ЛШ, см	4,6 (4,2–5)	4,5 (4,2–4,6)	4,6 (4,2–5)	0,26
КСР ЛШ, см	3 (2,7–3,3)	2,8 (2,6–3)	3 (2,7–3,3)	0,09
УО, мл	62,3 (51,9–72,9)	58,3 (49–71,5)	62,3 (52,5–72,8)	0,60
ХОК, л/хв	4,2 (3,5–5)	4 (3,4–5)	4,2 (3,5–5)	0,84
Максимальна товщина ЛШ, см	2,1 (1,8–2,4)	2,3 (1,9–2,8)	2,1 (1,8–2,4)	0,039
ФВЛШ, %	64 (59–69)	67,5 (62–72)	64 (59–69)	0,18
ІММЛШ, г/м ²	156,6 (127,8–191,6)	189,1 (142,3–226,1)	156,1 (128,7–188,9)	0,08
E/A > 2	39 (13,9)	4 (25)	35 (10,5)	0,09
DT, мс	172 (139–244)	177 (138–198)	172 (142–244)	0,63
<i>ХМ ЕКГ</i>				
Середня ЧСС/24 год, уд/хв	68 (61–75)	71 (64–79)	67 (61–75)	0,34
Мінімальна ЧСС/24 год, уд/хв	47 (42–52)	51 (42–57)	47 (42–51)	0,25
СВЕ	18 (3–118,5)	14 (3–28)	18 (3–127)	0,41
Пароксизмальна СВТ	101 (28,9)	3 (18,8)	99 (29,6)	0,41
ШЕ	6 (1–60)	9 (0–40)	6 (1–57)	0,84
НШТ	75 (21,4)	6 (37,5)	69 (20,7)	0,12

Примітки: медіана (IQR) або кількість пацієнтів. ІММЛШ — індекс маси міокарда лівого шлуночка; КДР — кінцевий діастолічний розмір; КСР — кінцевий систолічний розмір, ЛП — ліве передсердя, ЛШ — лівий шлуночок, НШТ — нестійка шлуночкова тахікардія, СВЕ — суправентрикулярні екстрасистоли, СВТ — суправентрикулярна тахікардія; УО — ударний об'єм лівого шлуночка, ФВ — фракція викиду, ХОК — хвилинний об'єм кровотоку, ЧСС — частота серцевих скорочень, ШЕ — шлуночкові екстрасистоли, ХМ ЕКГ — холтерівське моніторування ЕКГ протягом доби, DT — час уповільнення трансмітрального кровотоку.

Таблиця 4. Фактори, асоційовані з раптовою серцевою смертю

Показник	Однофакторний регресійний аналіз Кокса			Багатофакторний регресійний аналіз Кокса		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Вік	0,97	0,94–0,99	0,04			
Чоловіча стать	2,77	0,89–8,62	0,077			
Сімейний анамнез РСС	1,91	0,54–15,01	0,54			
Обструкція	3,34	1,18–9,41	0,023			
Залучення ПШ	5,31	1,69–16,73	0,004			
Синкопе	4,47	1,62–12,38	0,004	3,81	1,11–13,12	0,034
Серцебиття	3,43	0,97–12,05	0,054			
Ризик за шкалою HCM Risk-SCD	1,25	1,14–1,37	< 0,001			
САТ	0,97	0,95–0,99	0,026	0,97	0,94–0,99	0,026
ЛП	1,89	1,15–3,12	0,011			
Максимальна товщина ЛШ	3,12	1,59–6,11	< 0,001			
ІММЛШ	1,007	1,002–1,012	0,004			
НШТ	1,002	0,76–1,33	0,98			
Мін. ЧСС за Холтером	1,06	1,001–1,11	0,045			
Інфарктоподібна ЕКГ з підйомом ST	5,81	2,08–16,17	< 0,001	6,81	2,09–22,16	0,001
PQ	1,03	1,01–1,04	0,001	1,03	1,01–1,05	0,002

Примітки: ЕКГ — електрокардіограма, ІММЛШ — індекс маси міокарда лівого шлуночка; ЛП — ліве передсердя; ЛШ — лівий шлуночок, НШТ — нестійка шлуночкова тахікардія, ПШ — правий шлуночок, РСС — раптова серцева смерть; СВЕ — суправентрикулярні екстрасистоли; САТ — систолічний артеріальний тиск; ЧСС — частота серцевих скорочень.

При проведенні аналізу виживання Каплана — Мейера щодо раптової серцевої смерті було виявлено вірогідно гірші показники виживання у хворих з III типом ЕКГ (з інфарктоподібним підйомом сегмента ST) (log-rank тест, $p = 0,00009$). Також була побудована крива виживання для хворих, які мали розрахований за допомогою HCM SCD Risk шкали ризик $PCC \geq 6\%$ та $< 6\%$, різниця в виживанні була вірогідною (log-rank тест, $p = 0,012$). При додаванні III типу ЕКГ до моделі з високим ризиком PCC якість моделі поліпшувалася, що підтверджувалося зниженням величини p при log-rank тесті, $p = 0,0035$ (рис. 2).

При проведенні ROC-аналізу було визначено, що для інтервалу PQ чутливість у передбаченні раптової смерті становить 50 %, специфічність — 89,3 % при показнику відсічення > 199 мс (AUC 0,691, $p = 0,024$). Для показника САТ чутливість — 47,1 %, специфічність — 81,1 % при показнику відсічення ≤ 110 мм рт.ст. (AUC 0,655, $p = 0,036$) (рис. 3).

Обговорення

У нашому дослідженні хворі з групи PCC були вірогідно молодші, частіше мали обструкцію, синкопе, більші розміри ЛП та більшу максимальну товщину ЛШ,

при подальшому однофакторному регресійному аналізі Кокса ці показники асоціювалися з розвитком PCC. Це цілком закономірно, адже в багатьох дослідженнях була доведена предикторна роль цих показників і вони використовуються в шкалі HCM risk-SCD для розрахунку ризику PCC [1].

Але за нашими даними, лише третина хворих (31,3 %), які досягнули кінцевої точки, мали високий показник ризику $PCC \geq 6\%$, який є показанням до імплантації кардіовертера-дефібрилятора (КВД). Ще 3 хворі (18,8 %) мали проміжний ризик $PCC \geq 4$ і $< 6\%$, що є відносним показанням до імплантації КВД. Таким чином, у половини хворих, які досягнули кінцевої точки, ризик за шкалою HCM risk-SCD був низьким. Це більшою мірою відповідає даним дослідження V.J. Maron, у якому застосування інструменту HCM risk-SCD у реальній когорті з 1629 пацієнтів, стратифікованих за ризиком, показало, що лише 20 %, які перенесли PCC або її сурогати, належали до когорти високого ризику за моделлю ризику ЄТК [10]. Також наявність у хворих $\PhiВ < 50\%$ не асоціювалася з PCC в нашому дослідженні.

Протягом спостереження з метою зниження ризику раптової смерті 5 хворим була проведена імплантація

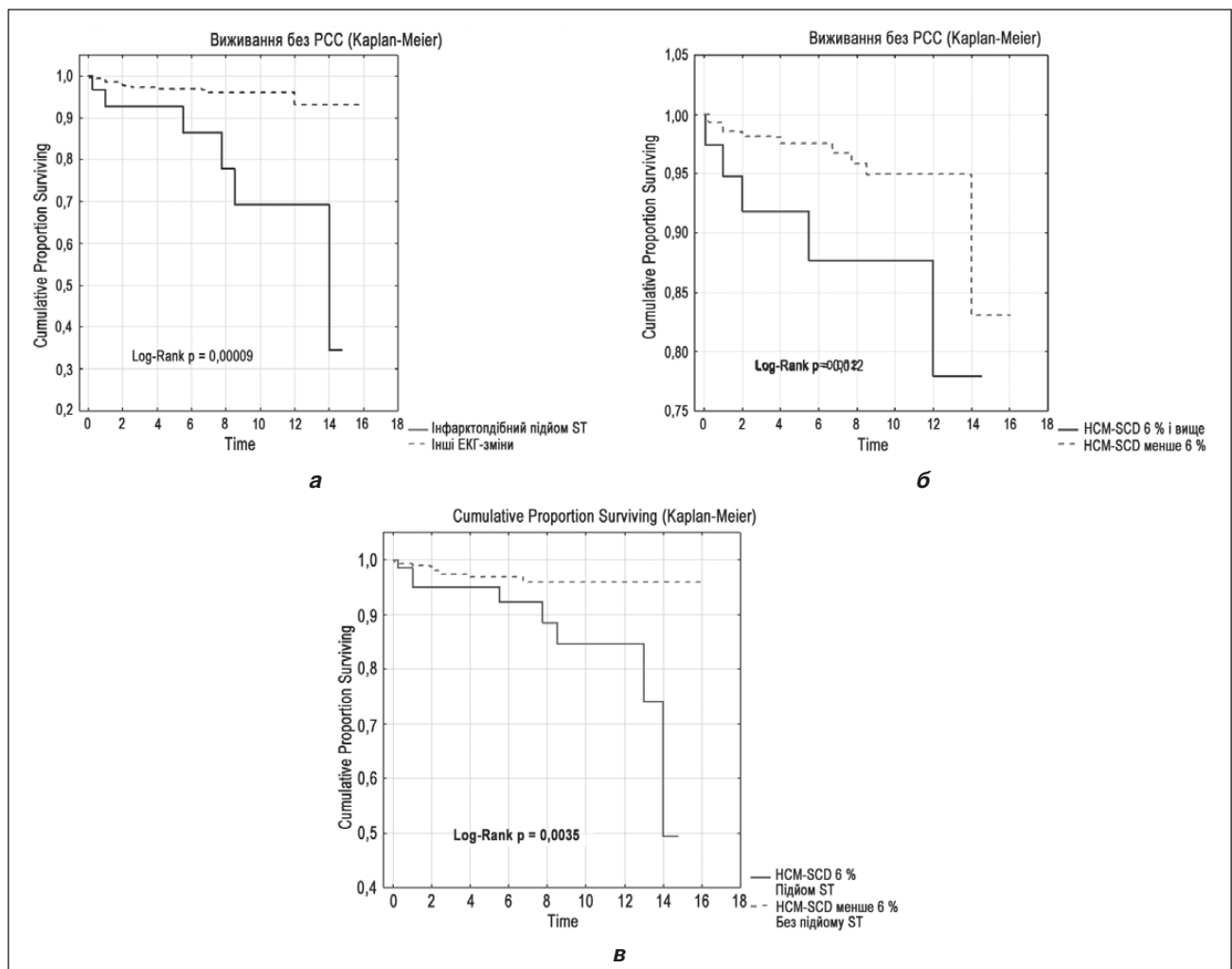


Рисунок 2. Криві виживання Каплана — Мейєра без раптової серцевої смерті: а) хворі з інфарктоподібним підйомом ST та іншими варіантами ЕКГ; б) хворі з розрахованим ризиком $PCC \geq 6\%$ та $< 6\%$; в) хворі з розрахованим ризиком $PCC \geq 6\%$ + інфарктоподібний підйом ST і ризиком $< 6\%$ + інші варіанти ЕКГ

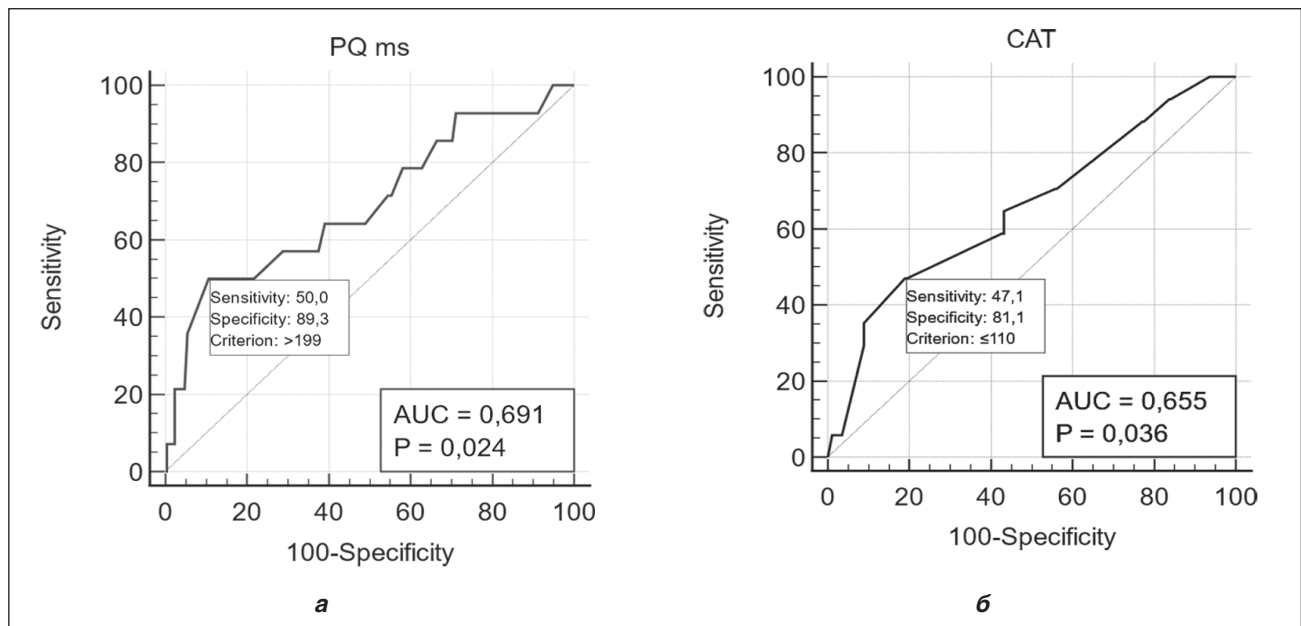


Рисунок 3. ROC-криві незалежних предикторів РСС — інтервалу PQ та CAT: а) ROC-крива показника інтервалу PQ; б) ROC-крива показника CAT

КВД (2 хворим (12,5 %) із групи РСС та 3 хворим (1 %) із другої групи), також 4 хворим (25 %) із групи РСС було проведено мієктомію та септальну алкогольну абляцію для зменшення проявів обструкції і зниження ризику раптової смерті.

Серед показників, які не є загальноприйнятими предикторами РСС, у нашому дослідженні були виявлені залучення ПШ, зниження САТ та показники ЕКГ — III тип з інфарктоподібним підйомом ST та подовження інтервалу PQ. Залучення ПШ було значимим лише в однофакторному аналізі, а інші показники виявилися незалежними предикторами в багатфакторному аналізі Кокса.

За даними деяких досліджень, аномальна реакція САТ на фізичне навантаження асоціювалася з РСС і в попередніх рекомендаціях належала до великих факторів ризику [8]. Механізм цього явища пов'язаний із невідповідним зниженням системного опору судин і низьким серцевим викидом. У нашому дослідженні зниження САТ вірогідно пов'язане зі зменшенням порожнини ЛШ за рахунок вираженої концентричної гіпертрофії ЛШ та зменшенням ударного об'єму, яке робить вклад у САТ. Хоча різниця між групою РСС і другою групою в показниках КДР, КСР і УО і не була вірогідною, але хворі з РСС мали тенденцію до зменшення УО.

При аналізі виживання хворі з III типом ЕКГ мали вірогідно гірший прогноз порівняно із іншими типами ЕКГ. За даними літератури, підйом сегмента ST асоціювалася із ремоделюванням лівого шлуночка та розвитком апікальної аневризми. У дослідженні M. Furuki et al. було визначено три різні моделі підйому сегмента ST: увігнутий, прямий і опуклий. Існував тісний зв'язок між електрокардіографічним виявленням опуклого підйому сегмента ST та/або аномальних зубців Q і виникненням збільшення лівого шлуночка

та/або аномалій руху стінки на ехокардіограмах, що свідчило про прогресування захворювання. Однак підйом сегмента ST прямого та увігнутого типу продемонстрував менш значущий зв'язок з даними ехокардіографії [20]. У низці досліджень був виявлений значимий зв'язок виникнення аневризми верхівки з підйомом сегмента ST на ЕКГ, особливо при наявності мезовентрикулярної обструкції [13, 14]. У нашому дослідженні у жодного хворого з III типом ЕКГ не було виявлено апікальної аневризми, однак це можна пояснити недостатньою візуалізацією верхівки серця при ехокардіографічному дослідженні порівняно з МРТ серця. На жаль, цей метод дослідження достатньою мірою не був доступний у нашому центрі. При аналізі літератури нами було виявлено багатоцентрове дослідження італійських вчених, у якому псевдоінфарктний підйом сегмента ST на ЕКГ був так само, як і в нашому дослідженні, пов'язаний з несприятливим прогнозом хворих і виявився незалежним предиктором як раптової серцевої смерті, так і серцево-судинної смерті в цілому [11]. Однак, на відміну від нашого дослідження, пацієнти з псевдо-STEMI були молодшими, частіше чоловіками і з вищим рівнем обструкції виносного тракту ЛШ. До псевдо-STEMI відносили не тільки підйом сегмента ST, але й високі загострені зубці T у грудних відведеннях ЕКГ. У нашому дослідженні ці хворі були старшого віку, частіше жінки, рівень обструкції вірогідно не відрізнявся від інших груп. Дослідники намагалися пояснити несприятливий прогноз особливостями генних мутацій іонних каналів у цієї групи хворих, але не мали необхідної інформації для підтвердження цієї гіпотези. Інші запропоновані механізми — це наявність пошкодження клітин і фіброзу міокарда, які можуть порушувати нормальну передачу мембранних потенціалів, а також механічний дистрес, пов'язаний

з високим внутрішньопорожнинним тиском та порушенням руху стінок, які асоціюються з розвитком опуклого типу підйому сегмента ST, що відображає можливе механічне втручання в передачу електричних сил шлуночками [20]. Це вказує на необхідність подальшого дослідження цього ЕКГ-феномену з метою визначення електрофізіологічних, генетичних механізмів та можливостей терапевтичного впливу для поліпшення прогнозу хворих на ГКМП.

Також у нашому дослідженні була виявлена предикторна роль подовження інтервалу PQ в розвитку РСС. За даним літератури, було проведено декілька досліджень з метою визначення зв'язку АВ-блокади I ступеня із прогнозом хворих на ГКМП. Patel et al. та Haghjoo et al. повідомили, що АВ-блокада першого ступеня не була пов'язана з ризиком РСС у пацієнтів з ГКМП [16, 18]. Але в дослідженні S. Higuchi et al. було виявлено, що АВ-блокада I ступеня є предиктором пов'язаної з ГКМП смерті, а також комбінованої кінцевої точки раптової серцевої смерті або потенційно летальних аритмічних подій, як і в нашому дослідженні. У даному дослідженні був запропонований можливий зв'язок подовження інтервалу PQ зі збільшенням ЛП і, як наслідок, розвитком фіброзу міокарда ЛП. Також вчені пов'язують розвиток АВ-блокади з фіброзними змінами усієї провідникової системи серця в результаті прогресування захворювання [21]. Таким чином, вивчення феномену подовження PQ у хворих на ГКМП потребує подальшого дослідження.

Висновки

1. За даними проведеного дослідження, частота виникнення РСС в українській популяції хворих на ГКМП становить 0,9 % на рік, у більшості хворих кінцева точка настає в перші 2,5 року від початку спостереження.

2. При ретроспективному аналізі хворих, які досягли кінцевої точки РСС або її сурогатів, було показано, що шкала ризику РСС, запропонована ЄТК, лише в 50 % прогнозувала високий і помірний ризик розвитку раптової смерті. Наявність у хворих ФВ < 50 % не асоціювалася з розвитком РСС. Це є підґрунтям для пошуку нових факторів ризику РСС, які б поліпшували модель прогнозування.

3. Згідно з проведеними дослідженнями, деякі параметри стандартної 12-канальної ЕКГ мають прогностичне значення щодо розвитку РСС у хворих на ГКМП — отримано вірогідні дані про несприятливу предикторну роль інфарктоподібного опуклого підйому ST та подовження інтервалу PQ.

4. Серед показників загальноклінічного обстеження артеріальна гіпотензія зі зниженням САТ також виявилася незалежним предиктором РСС.

5. Отримані нами дані свідчать про те, що навіть при первинному обстеженні хворих на ГКМП з використанням найпоширеніших методів дослідження, як-от загальноклінічне обстеження та стандартна ЕКГ у 12 відведеннях, ми можемо отримати цінну прогностичну інформацію для запобігання розвитку несприятливих подій.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не має окремого додаткового фінансування.

Внесок авторів. Целуйко В.Й. — концепція і дизайн дослідження, осмислення та трактовка результатів, редагування тексту; Бутко О.О. — збирання й обробка матеріалів, статистичний аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Authors/Task Force members; Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P., et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2014 Oct 14. 35(39). 2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
2. Maron B.J., Gardin J.M., Flack J.M., Gidding S.S., Kurosaki T.T., Bild D.E. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation.* 1995 Aug 15. 92(4). 785-9. doi: 10.1161/01.cir.92.4.785.
3. Varma P.K., Neema P.K. Hypertrophic cardiomyopathy: part 1 — introduction, pathology and pathophysiology. *Ann. Card. Anaesth.* 2014 Apr-Jun. 17(2). 118-24. doi: 10.4103/0971-9784.129841.
4. Ommen S.R., Mital S., Burke M.A., et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2020. 142. e558ee631. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000937>.
5. Maron B.J. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2018. 379. 655-668. DOI: 10.1056/NEJMra1710575.
6. Целуйко В.Й., Бутко О.О. Фактори ризику виникнення раптової серцевої смерті у хворих з гіпертрофічною кардіоміопатією. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія.* 2012. (2). 51-6. <https://csic.com.ua/ua/nomery/arkhiv-nomeriv/2-2012/199-problemy-diahnostyky-ta-khirurhichnoho-likuvannia-pervynnykh-pukhlyn-sertsia-12.html>.
7. Norrish G., Ding T., Field E., et al. Development of a Novel Risk Prediction Model for Sudden Cardiac Death in Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA Cardiol.* 2019 Sep 1. 4(9). 918-927. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2861.
8. Arbelo E., Protonotarios A., Gimeno J.R., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur. Heart J.* 2023 Oct 1. 44(37). 3503-3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.
9. Buongiorno A.L., Blandino A., Bianchi F., et al. Effectiveness of 2014 ESC HCM-Risk-SCD score in prediction of appropriate implantable-cardioverter-defibrillator shocks. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2023 May 1. 24(5). 313-314. doi: 10.2459/JCM.0000000000001458.
10. Maron B.J., Casey S.A., Chan R.H., Garberich R.F., Rowin E.J., Maron M.S. Independent Assessment of the European Society of Cardiology Sudden Death Risk Model for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2015 Sep 1. 116(5). 757-64. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.05.047.
11. Pelliccia A., Sharma S., Gati S., Bäck M., Börjesson M., Casselli S., et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines

on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2021 Jan 1. 42(1). 17-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605. Erratum in: *Eur. Heart J.* 2021 Feb 1. 42(5). 548-549. PMID: 32860412.

12. Biagini E., Pazzi C., Olivotto I., Musumeci B., Limongelli G., Boriani G., et al. Usefulness of Electrocardiographic Patterns at Presentation to Predict Long-term Risk of Cardiac Death in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2016 Aug 1. 118(3). 432-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.05.023.

13. Ozeke O., Ertan C., Keskin G., Devenci B., Cay S., Ozcan F., et al. Association of ST elevation with apical aneurysm in hypertrophic cardiomyopathy. *Indian Heart J.* 2015 Sep-Oct. 67(5). 434-9. doi: 10.1016/j.ihj.2015.05.019.

14. Cui L., Suo Y., Zhao Y., Li G., Liu T. Mid-Ventricular Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy and Apical Aneurysm Mimicking Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2016 Jan. 21(1). 98-101. doi: 10.1111/anec.12284.

15. McLeod C.J., Ackerman M.J., Nishimura R.A., Tajik A.J., Gersh B.J., Ommen S.R. Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009 Jul 14. 54(3). 229-33. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.071.

16. Norrish G., Topriceanu C., Qu C. et al. The role of the electrocardiographic phenotype in risk stratification for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2022 Mar 30. 29(4). 645-653. doi: 10.1093/eurjpc/zwab046.

17. Haghjoo M., Mohammadzadeh S., Taherpour M., Faghfuri B., Fazelifar A.F., Alizadeh A., et al. ST-segment depression as a risk factor in hypertrophic cardiomyopathy. *Europace.* 2009 May. 11(5). 643-9. doi: 10.1093/europace/eun393.

18. Santoro F., Mango F., Mallardi A., D'Alessandro D., Casavecchia G., Gravina M., et al. Arrhythmic Risk Stratification among Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J. Clin. Med.* 2023 May 10. 12(10). 3397. doi: 10.3390/jcm12103397.

19. Patel S.I., Ackerman M.J., Shamoun F.E., Geske J.B., Ommen S.R., Love W.T., et al. QT prolongation and sudden cardiac death risk in hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Cardiol.* 2019 Feb. 74(1). 53-58. doi: 10.1080/00015385.2018.1440905.

20. Furuki M., Kawai H., Onishi T., Hirata K. Value of convex-type ST-segment elevation and abnormal Q waves for electrocardiographic-based identification of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Kobe J. Med. Sci.* 2009 Jun 5. 55(1). E16-29. PMID: 19628972.

21. Higuchi S., Minami Y., Shoda M., Shirotani S., Saito C., Haruki S., et al. Prognostic Implication of First-Degree Atrioventricular Block in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J. Am. Heart Assoc.* 2020 Mar 17. 9(6). e015064. doi: 10.1161/JAHA.119.015064.

Отримано/Received 04.10.2023

Рецензовано/Revised 13.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 25.10.2023 ■

Information about authors

Vira Tseluyko, MD, PhD, Professor, Honored Leader of Science and Technics of Ukraine, Head of the Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics, Medical Faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: viratseluyko@ukr.net; phone: +380 (57) 725-11-32; Municipal non-commercial enterprise "City Clinical Hospital No. 8" of the Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0003-4105-1915>

Olena Butko, PhD, Associate Professor at the Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: o.butko@karazin.ua; phone: +380 (66) 214-46-04; Municipal non-commercial enterprise "City Clinical Hospital No. 8" of the Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-9648-1336>

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

Information about funding. The research has no separate additional funding.

Authors' contribution. Vira Tseluyko — research concept and design, interpretation and interpretation of results, text editing; Olena Butko — collection and processing of materials, statistical analysis of the received data, writing the text.

V.Y. Tseluyko^{1,2}, O.O. Butko^{1,2}

¹V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

²Municipal Non-Commercial Enterprise "City Clinical Hospital 8" of the Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine

ECG changes and their prognostic value for the development of sudden cardiac death in HCM patients

Abstract. Background. Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a primary myocardial disease characterized by an increase in the left ventricular (LV) wall thickness, which is not explained only by abnormal loading conditions. The development of sudden cardiac death (SCD) is one of the most dangerous complications of HCM. The aim of our study was to evaluate the prognostic value of electrocardiography (ECG) changes for the development of SCD in the Ukrainian population of patients with HCM. **Materials and methods.** We evaluated 350 patients with HCM who were examined in the City Clinical Hospital 8 (Kharkiv, Ukraine) from 2006 to 2021. The diagnosis of HCM was made in accordance with the current guidelines of the European Society of Cardiology. Clinical and instrumental data of patients with HCM were analyzed retrospectively, including general clinical data, 12-lead ECG, echocardiography, Holter monitoring, calculation of the 5-year risk of SCD according to the HCM Risk-SCD tool. The endpoint of the study was SCD and its surrogates, including adequate performance of the implantable cardioverter-defibrillator and the state after a successful resuscitation. **Results.** Follow-up

was 5.0 (1.5–9.5) years. During this time, 16 patients (4.6 %) reached the endpoint, which was 0.9 %/year. According to the HCM Risk-SCD, 5 (31.3 %) patients in this group were at a high (≥ 6 %) and 3 (18.8 %) were at an intermediate risk of SCD (≥ 4 and < 6 %). A multivariable Cox regression analysis has shown that independent predictors of SCD are syncope (hazard ratio (HR) 3.81, 95% confidence interval (CI) 1.11–13.12, $p = 0.034$), systolic blood pressure (HR 0.97, 95% CI 0.94–0.99, $p = 0.026$), ECG with "infarction-like" ST elevation (HR 6.81, 95% CI 2.09–22.16, $p = 0.001$) and PQ interval value (HR 1.03, 95% CI 1.01–1.05, $p = 0.002$), Harrell's C-index (HR 0.84, 95% CI 0.73–0.95, $p < 0.0001$). **Conclusions.** The proposed HCM Risk-SCD tool was not effective enough in predicting SCD in our study. In order to improve the risk stratification, ECG changes ("infarction-like" ST elevation and PQ interval prolongation) and systolic blood pressure lowering can be used, which were found to be independent predictors of SCD risk.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy; sudden cardiac death; ST elevation; PQ interval prolongation; hypotension

УДК 616.381-072.1-089.5:617.55-007.43

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.8.2023.1645>Ушневич Ж.О.¹, Матолінець Н.В.²¹КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», м. Львів, Україна²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Аналіз біомаркерів стресу в періопераційному періоді при хірургічному лікуванні гриж черевної стінки

Резюме. Актуальність. Біль погіршує якість життя пацієнта після операції і, спричиняючи значний стрес, впливає на тривалість життя. Для об'єктивної оцінки стресу застосовують багато біомаркерів (альбумін, гемоглобін, рівень глюкози, С-реактивний білок), але до кінця не вивчені рівні цих маркерів залежно від типу знеболювання і значення цих показників у прогнозуванні перебігу післяопераційного періоду. **Мета:** провести порівняльний аналіз біомаркерів стресу в пацієнтів, яким проводять операції з приводу гриж черевної стінки, залежно від виду періопераційного знеболювання. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 63 пацієнти, яким проводили хірургічне лікування гриж черевної стінки. Їх розподілили на 3 групи за методом анестезії (загальна, нейроаксіальна і регіонарні блокади). На різних етапах періопераційного періоду вивчали динаміку біомаркерів стресу: кортизолу й глюкози крові. **Результати.** Перед операцією у хворих 1, 2 і 3-ї груп дослідження рівень глюкози крові вірогідно не відрізнявся. У травматичний період хірургічного лікування реєструвався розвиток стрес-індукованої гіперглікемії, рівень якої не залежав від виду проведеного знеболювання, а через 24 години після операції рівень глікемії вірогідно знизився до норми. У пацієнтів 1-ї групи реєструвалося значне підвищення кортизолу. При цьому в пацієнтів 2-ї і 3-ї груп дослідження, навпаки, рівень кортизолу крові знизився. Через 24 години рівень кортизолу крові знизився до значень норми, при цьому у хворих усіх груп значення кортизолу крові було нижчим від його передопераційного рівня. **Висновки.** Незалежно від виду анестезіологічного забезпечення в пацієнтів 1, 2 і 3-ї груп під час хірургічного лікування гриж черевної стінки реєстрували підвищення рівня глюкози крові. У пацієнтів, яким проводили регіонарні блокади черевної стінки, рівень біомаркерів стресу був нижчим після операції та через 24 години після операції порівняно із загальною анестезією. **Ключові слова:** періопераційне знеболювання; грижі черевної стінки; маркери стресу

Вступ

Проблема болю й ефективного знеболювання в періопераційному періоді є однією з ключових у протоколі поліпшеного відновлення пацієнтів після операції (Enhanced Recovery After Surgery — ERAS). Біль погіршує якість життя пацієнта під час і після операції і впливає на тривалість її відновлення. Ефективне динамічне періопераційне управління болем є необхідною умовою оптимального відновлення після операції [1]. Це надто важливо в пацієнтів похилого й старечого віку,

у хворих із супутньою серцевою або легеневою патологією, адже це дозволяє знизити частоту післяопераційних тромбоемболічних ускладнень, знижує інтенсивність післяопераційного болю, частоту виникнення післяопераційних пневмоній [2]. Клінічні дослідження показали, що планові малі хірургічні втручання на черевній порожнині призводять до порушення системної ендотеліальної функції в ранній період після операції [3]. Хірургічне втручання викликає серію гормональних і метаболічних змін, які зазвичай називають реакцією на

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

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

Для кореспонденції: Матолінець Наталія Василівна, доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: nmatolinets@gmail.com; тел.: +38(067)7741348; медичний директор з анестезіології у КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги», вул. Миколайчука, 9, м. Львів, 79000, Україна

For correspondence: Nataliya Matolinets, MD, PhD, Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: nmatolinets@gmail.com; phone: +38(067)7741348; Medical Director for Anesthesiology of Municipal non-profit enterprise "Lviv Territorial Medical Union "Multidisciplinary Clinical Hospital of Emergency and Intensive Care", Mykolaichuka st., 9, Lviv, 79000, Ukraine

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

операційний стрес. Підвищується секреція гіпофізарних гормонів та активація симпатичної нервової системи. Підвищений катаболізм мобілізує субстрати задля забезпечення енергії [4].

Гіперглікемія є важливою особливістю метаболічної відповіді на хірургічне втручання і результатом збільшення продукції глюкози й водночас — зменшення її утилізації. Цьому сприяють катехоламіни і кортизол, які стимулюють глікогеноліз і глюконеогенез. Кортизол забезпечує метаболічну доступність глюкози з печінки, амінокислот зі скелетних м'язів, жирних кислот із жирової тканини, блокує дію інсуліну в печінці, інгібує пентозофосфатний шлях метаболізму, підтримує підвищений рівень цукру в крові [5, 6].

Загальний метаболічний ефект ендокринної реакції — це мобілізація субстратів з вуглеводних, ліпідних і білкових депо [7]. Інсулін є ключовим анаболічним гормоном, який зазвичай секретується у відповідь на гіперглікемію, що сприяє використанню глюкози й синтезу глікогену. Нездатність організму секретувати інсулін у відповідь на травму частково викликана інгібуванням β -клітин у підшлунковій залозі за допомогою α_2 -адренергічної інгібуючої дії катехоламінів [8]. Інсулінорезистентність — це зсув вправо кривої, що описує взаємозв'язок між концентрацією інсуліну в плазмі, темпами вироблення й поглинання глюкози. Періопераційний період характеризується станом функціонального дефіциту інсуліну. Ступінь резистентності до інсуліну залежить від обсягу хірургічного втручання, і якщо післяопераційну гіперглікемію контролювати, смертність і захворюваність можна зменшити вдвічі [9].

Стрес-індукована гіперглікемія описується як збільшення вмісту глюкози в крові у хворих або постраждалих (без вказівок на наявність цукрового діабету в анамнезі) понад 110–200 мг/дл (6,1–11,0 ммоль/л) [10]. Звичайні механізми, що регулюють продукцію глюкози, є неефективними через початкове зменшення секреції інсуліну з подальшою резистентністю до нього. Вираженість гіперглікемічної відповіді відображає тяжкість операції чи травми. Концентрація глюкози > 12 ммоль/л погіршує загоєння ран і підвищує рівень інфікування. Існує підвищений ризик ішемічного ушкодження нервової системи й міокарда. Методи, які зменшують резистентність до інсуліну, включають адекватне полегшення болю [11].

Оцінка ризику розвитку серйозних побічних ефектів протягом періопераційного періоду є вирішальною для пацієнта. Тому для раннього виявлення пацієнтів високого ризику в сучасній літературі запропоновано декілька підходів до стратифікації з балами ризику, біомаркерами й додатковим тестуванням [12–15]. За даними літератури, багато біомаркерів, таких як передопераційний альбумін, гемоглобін, гіперглікемія і C-реактивний білок, пов'язані зі збільшенням післяопераційної смертності й захворюваності [16–20]. Однак питання про те, чи ці біомаркери є незалежними факторами ризику, чи надають додаткову цінність поточним показникам ризику, залишається недостатньо дослідженим.

Мета: провести порівняльний аналіз біомаркерів стресу в пацієнтів, які переносять операції з приводу гриж черевної стінки, залежно від виду періопераційного знеболювання.

Матеріали та методи

Для вирішення поставлених завдань було обстежено й проліковано пацієнтів із грижами передньої черевної стінки, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні хірургії № 3 КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» за період з 2022 по 2023 р. У дослідженні взяли участь 63 пацієнти віком від 18 до 80 років, яким проводилось хірургічне лікування гриж передньої черевної стінки. Пацієнтів було розподілено на 3 групи за методом анестезії:

- 1-ша група (n = 26) — пацієнти, яким проводились операції на фоні загальної багатокомпонентної внутрішньовенної анестезії з міорелаксацією та штучною вентиляцією легень;
- 2-га група (n = 15) — пацієнти, яким проводилась нейроаксіальна (спінальна або епідуральна) анестезія для забезпечення хірургічного лікування гриж передньої черевної стінки;
- 3-тя група (n = 22) — пацієнти, оперовані з приводу гриж передньої черевної стінки, яким проводились регіонарні блокади (блокада піхви прямого м'яза живота (RS) і блокада поперечного простору живота (TAP)).

Етапи дослідження:

— 1-й етап — передопераційний. На цьому етапі проводився загальний клінічний передопераційний огляд, оцінка ризику анестезії за шкалою ASA. На етапі прийняття рішення про проведення хірургічного втручання і передопераційної підготовки пацієнти проходили комплекс обстежень і передопераційну медикаментозну й немедикаментозну підготовку, спрямовану на досягнення оптимальної компенсації наявної в пацієнтів супутньої патології;

— 2-й етап — на операційному столі. Перед початком проведення анестезіологічного забезпечення оперативного втручання проводилась загальна оцінка стану пацієнта;

— 3-й етап — травматичний момент. Проводилась динамічна оцінка показників вітальних функцій пацієнтів;

— 4-й етап — ранній післяопераційний період. Після закінчення операції безпосередньо в операційній проводилась оцінка пробудження пацієнта за шкалою пробудження Aldrete, визначався рівень післяопераційного болю за візуальною аналоговою шкалою.

Лабораторні дослідження проводили на базі сертифицированої лабораторії обласної клінічної лікарні м. Львова. Усім пацієнтам проводили стандартний спектр лабораторних аналізів, необхідний для проведення планових хірургічних втручань, згідно з рекомендаціями EHS (European Hernia Society), ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) і локальними протоколами КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» клінічного маршруту пацієнта «Грижі передньої черевної стінки» (затвердженого 27.05.2020), розробленого на основі даних рекомендацій із надання медичної допо-

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за віком та антропометричними даними, Me (25 %; 75 %)

Характеристика пацієнтів	1-ша група	2-га група	3-тя група	p
Вік (роки)	62,0 (46,0; 67,0)	70,0 (66,0; 77,0)	73,0 (56,0; 78,0)	$p_{1-2} = 0,117$ $p_{1-3} = 0,605$ $p_{2-3} = 0,081$
Ріст (см)	174,5 (164,3; 178,0)	170,0 (170,0; 174,0)	171,0 (164,3; 177,5)	$p_{1-2} = 0,155$ $p_{1-3} = 0,928$ $p_{2-3} = 0,147$
Маса тіла (кг)	83,5 (78,0; 92,0)	72,0 (70,0; 82,0)	78,0 (68,0; 90,0)	$p_{1-2} = 0,603$ $p_{1-3} = 0,065$ $p_{2-3} = 0,193$

моги пацієнтам з грижами черевної стінки. Він включав визначення гематологічних (група крові, резус-фактор, показник гемоглобіну, гематокриту, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, підрахунок лейкоцитарної формули), біохімічних (глюкоза крові, загальний білок, білірубін, сечовина, креатинін, трансамінази) показників, системи гемостазу (загальний фібриноген, протромбіновий індекс, міжнародне нормалізоване співвідношення) згідно з методиками, які використовуються. Проводили динамічну оцінку лабораторних досліджень.

У радіоізотопній лабораторії Львівської обласної клінічної лікарні для визначення рівня кортизолу в крові проводили радіоімунний аналіз, апарат «Гамма-800». Очікувані рівні орієнтовної норми в сироватці крові вранці становлять від 263 до 724 нмоль/л, увечері — від 49 до 430 нмоль/л. Визначення рівня кортизолу поряд із глюкозою в сироватці крові як показника стресу до операції проводили в певний час (9–10-та година).

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета програм статистичного аналізу Statistica v. 6.1. Критичний рівень статистичної значимості показників (p) при перевірці всіх гіпотез приймався < 0,05.

Результати

Вік пацієнтів та антропометричні дані вірогідно не відрізнялися між групами (табл. 1).

Ретельне обстеження пацієнтів перед операцією та виявлення потенційних факторів ризику, пов'язаних із супутніми захворюваннями, є важливими для зниження ризику ускладнень і рецидивів. Тому проведено

порівняльну характеристику пацієнтів груп дослідження за супутньою патологією. Визначено, що найбільш поширеною супутньою патологією в пацієнтів 1, 2 і 3-ї груп дослідження була гіпертонічна хвороба, яка реєструвалася в 73,0; 80,0 і 72,7 % відповідно. Ішемічна хвороба серця реєструвалася в 63,6 % пацієнтів 3-ї групи, що було в 1,7 раза більше порівняно з пацієнтами 1-ї групи. Також пацієнти, які перенесли в минулому гострий коронарний синдром, превалювали в 3-й групі спостереження (45,4 %), що також було в 3,9 раза більше порівняно з 1-ю групою спостереження. Цукровий діабет реєструвався в 11,5 % пацієнтів 1-ї групи, 20,0 % — 2-ї групи і 13,6 % — 3-ї групи дослідження. Хронічне обструктивне захворювання легень реєструвалося в 11,5 % пацієнтів 1-ї групи, 20,0 % — 2-ї групи і 9,2 % — 3-ї групи дослідження. У пацієнтів 3-ї групи в 36,3 % в анамнезі було перенесене гостре порушення мозкового кровообігу.

Проведений порівняльний аналіз біомаркерів стресу в пацієнтів усіх груп дослідження. Перед операцією у хворих 1, 2 і 3-ї груп дослідження рівень глюкози крові вірогідно не відрізнявся і становив 5,6 ммоль/л (4,9; 6,8), 5,7 ммоль/л (5,4; 5,9) і 5,7 ммоль/л (5,3; 6,5) відповідно (рис. 1).

У травматичний період хірургічного лікування реєструвався розвиток стрес-індукованої гіперглікемії, рівень якої не залежав від виду проведеного знеболювання, міжгрупові відмінності були невірогідними ($p_{1-2} = 0,149$; $p_{1-3} = 0,580$ і $p_{2-3} = 0,215$). Після операції в пацієнтів 1-ї і 3-ї груп дослідження рівень глюкози продовжував збільшуватися до 6,7 ммоль/л (5,9; 6,8)

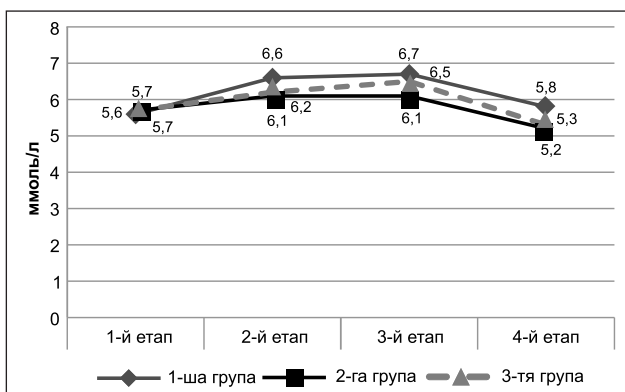


Рисунок 1. Динаміка рівня глюкози крові в пацієнтів груп дослідження

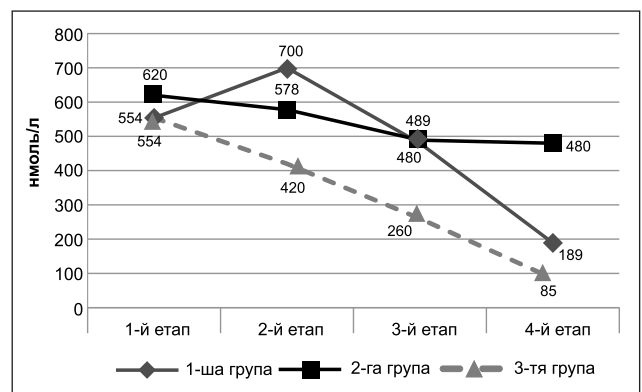


Рисунок 2. Динаміка рівня кортизолу крові в пацієнтів груп дослідження

і 6,5 ммоль/л (5,8; 7,9) відповідно. Це перевищувало вихідний рівень на 19,6 і 14,0 % відповідно. У пацієнтів 2-ї групи рівень глюкози крові збільшувався на 7,0 % від вихідного рівня на 2-му етапі спостереження і зберігався сталим безпосередньо після операції. Через 24 години після операції рівень глікемії вірогідно знизився до значень норми в групах дослідження, при цьому у хворих 2-ї і 3-ї груп значення глюкози крові були менші від передопераційного рівня, що становило 5,2 ммоль/л (5,1; 5,4) і 5,3 ммоль/л (4,8; 6,1) відповідно.

До операції рівень кортизолу крові був у межах норми і вірогідно не відрізнявся в пацієнтів 1, 2 і 3-ї груп дослідження, становлячи 554,0 нмоль/л (451,5; 755,0), 620,0 нмоль/л (596,0; 669,5) і 554,0 нмоль/л (486,0; 612,0) відповідно (рис. 2).

Через 24 години після операції рівень кортизолу крові вірогідно знизився до значень норми в групах дослідження, при цьому у хворих усіх груп значення кортизолу крові було нижчим від його передопераційного рівня.

Порівняльна характеристика біомаркерів запалення до і після операції довела, що лейкоцити крові були в межах норми до і після операції та не відрізнялися в пацієнтів груп дослідження ($p_{1-2} = 0,248$; $p_{1-3} = 0,454$ і $p_{2-3} = 0,143$).

Обговорення

Програма ERAS спрямована на послаблення реакції організму на хірургічне втручання, що характеризується катаболічним ефектом [1, 21]. Це обумовлено тим, що хірургічний біль і травма можуть призвести до низки гормональних змін, ініційованих нейронною активацією гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі й симпатичної нервової системи.

Вегетативні аферентні імпульси з ділянки ушкодження або травми стимулюють вісь «гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози» і опосередковують подальшу ендокринну відповідь організму [6, 22, 23]. Стрессова реакція на операцію складається з двох основних компонентів: нейроендокринно-метаболічного й імунізапального. Після операції виникає стан гіперкатаболізму [24]. Реакція на стрес ініціюється різними фізичними ушкодженнями, такими як ушкодження тканин, інфекція, гіповолемія або гіпоксія.

На сьогодні проводяться клінічні дослідження й оцінка реакції на стрес шляхом вимірювання рівнів вільного сироваткового кортизолу, метанефрину й норметанефрину в періопераційному періоді [25]. Регіонарні методики можуть забезпечити ефективну аналгезію, зменшити споживання опіоїдів і їх побічні ефекти, тому становлять інтерес для послаблення реакції на хірургічний стрес [26–28].

Висновки

1. Незалежно від виду проведеного анестезіологічного забезпечення у пацієнтів 1, 2 і 3-ї груп дослідження при хірургічному лікуванні гриж черевної стінки реєстрували підвищення рівня глюкози крові на 19,6; 7,0 і 14,0 % відповідно ($p < 0,05$). При цьому на тлі проведення загальної анестезії травматичний момент опе-

ративного втручання супроводжувався збільшенням рівня кортизолу крові на 26,2 % від вихідного рівня ($p < 0,001$).

2. У пацієнтів, яким проводились регіонарні блокади, зокрема блокада піхви прямого м'яза живота і блокада поперечного простору живота, рівень біомаркерів стресу був нижчим після операції та через 24 години після операції порівняно з групою загальної анестезії.

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

Інформація про фінансування. Дослідження проведено в межах науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ФПО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Зміни гомеостазу у критичних хворих та їх корекція сучасними технологіями анестезії та інтенсивної терапії». Державний реєстраційний номер 0120U002137. Робота фінансується за кошти державного бюджету МОЗ України.

Етична згода. Перед початком дослідження було отримано необхідний позитивний висновок комісії з питань біомедичної етики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол засідання комісії № 9 від 22 листопада 2021 р.). Від кожного пацієнта була отримана письмова інформована згода. Дослідження проводилося відповідно до Гельсінської декларації.

Внесок авторів. Матолінець *Н.В.* — концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, написання тексту; Ушневич *Ж.О.* — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

- Joshi G.P., Van de Velde M., Kehlet H.; PROSPECT Working Group Collaborators. Development of evidence-based recommendations for procedure-specific pain management: PROSPECT methodology. *Anaesthesia*. 2019 Oct. 74(10). 1298-1304. doi: 10.1111/anae.14776. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31292953; PMCID: PMC6916581.
- White P.F., Kehlet H., Neal J.M., Schricker T., Carr D.B., Carli F.; Fast-Track Surgery Study Group. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth. Analg.* 2007 Jun. 104(6). 1380-96, table of contents. doi: 10.1213/01.ane.0000263034.96885.e1. PMID: 17513630.
- Ekeloef S., Godthaab C., Schou-Pedersen A.M.V., Lykkesfeldt J., Gögenur I. Peri-operative endothelial dysfunction in patients undergoing minor abdominal surgery: An observational study. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2019 Feb. 36(2). 130-134. doi: 10.1097/EJA.0000000000000935. PMID: 30543557.
- Callahan L.A., Supinski G.S. Hyperglycemia-induced diaphragm weakness is mediated by oxidative stress. *Crit. Care*. 2014 May 3. 18(3). R88. doi: 10.1186/cc13855. PMID: 24886999; PMCID: PMC4056378.
- Lehrke M., Broedl U.C., Biller-Friedmann I.M., Vogeser M., Henschel V., Nassau K. et al. Serum concentrations of cortisol, interleukin 6, leptin and adiponectin predict stress induced insulin resistance in acute inflammatory reactions. *Crit. Care*. 2008. 12(6). R157. doi: 10.1186/cc7152. Epub 2008 Dec 17. PMID: 19087258; PMCID: PMC2646322.

6. Boonen E., Van den Berghe G. Cortisol metabolism in critical illness: implications for clinical care. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2014 Jun. 21(3). 185-92. doi: 10.1097/MED.000000000000066. PMID: 24722172.
7. Chen Y., Yang X., Meng K., Zeng Z., Ma B., Liu X. et al. Stress-induced hyperglycemia after hip fracture and the increased risk of acute myocardial infarction in nondiabetic patients. *Diabetes Care.* 2013 Oct. 36(10). 3328-32. doi: 10.2337/dc13-0119. Epub 2013 Jul 11. PMID: 23846813; PMCID: PMC3781495.
8. Lepper P.M., Ott S., Nüesch E., von Eynatten M., Schumann C., Pletz M.W. et al.; German Community Acquired Pneumonia Competence Network. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study. *BMJ.* 2012 May 28. 344. e3397. doi: 10.1136/bmj.e3397. PMID: 22645184; PMCID: PMC3362658.
9. van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., Verwaest C., Bruyninckx F., Schetz M. et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2001 Nov 8. 345(19). 1359-67. doi: 10.1056/NEJMoa011300. PMID: 11794168.
10. Umpierrez G.E., Isaacs S.D., Bazargan N., You X., Thaler L.M., Kitabchi A.E. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002 Mar. 87(3). 978-82. doi: 10.1210/jcem.87.3.8341. PMID: 11889147.
11. Greisen J., Juhl C.B., Grøfte T., Vilstrup H., Jensen T.S., Schmitz O. Acute pain induces insulin resistance in humans. *Anesthesiology.* 2001 Sep. 95(3). 578-84. doi: 10.1097/0000542-200109000-00007. PMID: 11575527.
12. Moonesinghe S.R., Mythen M.G., Das P., Rowan K.M., Grocott M.P. Risk stratification tools for predicting morbidity and mortality in adult patients undergoing major surgery: qualitative systematic review. *Anesthesiology.* 2013 Oct. 119(4). 959-81. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182a4e94d. PMID: 24195875.
13. Le Manach Y., Collins G., Rodseth R., Le Bihan-Benjamin C., Biccari B., Riou B., Devereaux P.J., Landais P. Preoperative Score to Predict Postoperative Mortality (POSPOM): Derivation and Validation. *Anesthesiology.* 2016 Mar. 124(3). 570-9. doi: 10.1097/ALN.0000000000000972. PMID: 26655494.
14. Chan D.X.H., Sim Y.E., Chan Y.H., Poopalalingam R., Abdullah H.R. Development of the Combined Assessment of Risk Encountered in Surgery (CARES) surgical risk calculator for prediction of postsurgical mortality and need for intensive care unit admission risk: a single-center retrospective study. *BMJ Open.* 2018 Mar 23. 8(3). e019427. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019427. PMID: 29574442; PMCID: PMC5875658.
15. Bilimoria K.Y., Liu Y., Paruch J.L., Zhou L., Kmieciak T.E., Ko C.Y., Cohen M.E. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *J. Am. Coll. Surg.* 2013 Nov. 217(5). 833-42.e1-3. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.385. Epub 2013 Sep 18. PMID: 24055383; PMCID: PMC3805776.
16. Meyer C.P., Rios-Diaz A.J., Dalela D., Ravi P., Sood A., Hanske J. et al. The association of hypoalbuminemia with early perioperative outcomes — A comprehensive assessment across 16 major procedures. *Am. J. Surg.* 2017 Nov. 214(5). 871-883. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.11.023. Epub 2016 Dec 3. PMID: 29106849.
17. Fowler A.J., Ahmad T., Abbott T.E.F., Torrance H.D., Wou-ters P.F., De Hert S. et al.; International Surgical Outcomes Study Group. Association of preoperative anaemia with postoperative morbidity and mortality: an observational cohort study in low-, middle-, and high-income countries. *Br. J. Anaesth.* 2018 Dec. 121(6). 1227-1235. doi: 10.1016/j.bja.2018.08.026. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30442249.
18. Straatman J., Harmsen A.M., Cuesta M.A., Berkhof J., Jansma E.P., van der Peet D.L. Predictive Value of C-Reactive Protein for Major Complications after Major Abdominal Surgery: A Systematic Review and Pooled-Analysis. *PLoS One.* 2015 Jul 15. 10(7). e0132995. doi: 10.1371/journal.pone.0132995. PMID: 26177542; PMCID: PMC4503561.
19. Moran J., Wilson F., Guinan E., McCormick P., Hussey J., Moriarty J. Role of cardiopulmonary exercise testing as a risk-assessment method in patients undergoing intra-abdominal surgery: a systematic review. *Br. J. Anaesth.* 2016 Feb. 116(2). 177-91. doi: 10.1093/bja/aev454. PMID: 26787788.
20. Wijesundera D.N., Pearse R.M., Shulman M.A., Abbott T.E.F., Torres E., Ambosta A. et al.; METS study investigators. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. *Lancet.* 2018 Jun 30. 391(10140). 2631-2640. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31131-0. PMID: 30070222.
21. Moningi S., Patki A., Padhy N., Ramachandran G. Enhanced recovery after surgery: An anesthesiologist's perspective. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2019 Apr. 35(Suppl 1). S5-S13. doi: 10.4103/joacp.JOACP_238_16. PMID: 31142953; PMCID: PMC6515715.
22. Piccioni F., Ragazzi R. Anesthesia and analgesia: how does the role of anesthetists changes in the ERAS program for VATS lobectomy. *Journal of Visualized Surgery.* 2018. 2018. 4(1). doi: 10.21037/jovs.2017.12.11.
23. Seal S.V., Turner J.D. The 'Jekyll and Hyde' of Gluconeogenesis: Early Life Adversity, Later Life Stress, and Metabolic Disturbances. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Mar 25. 22(7). 3344. doi: 10.3390/ijms22073344. PMID: 33805856; PMCID: PMC8037741.
24. Cusack B., Buggy D.J. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Educ.* 2020 Sep. 20(9). 321-328. doi: 10.1016/j.bjae.2020.04.006. Epub 2020 Jul 21. PMID: 33456967; PMCID: PMC7807970.
25. Ismail S., Ahmed A., Hoda M.Q., Asghar S., Habib A., Aziz A. Mid-axillary transversus abdominis plane block and stress response after abdominal hysterectomy: A randomised controlled placebo trial. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2021 Jul 1. 38(7). 768-776. doi: 10.1097/EJA.0000000000001413. PMID: 33399377.
26. Liu R., Qin H., Wang M., Li K., Zhao G. Transversus abdominis plane block with general anesthesia blunts the perioperative stress response in patients undergoing radical gastrectomy. *BMC Anesthesiol.* 2019 Nov 7. 19(1). 205. doi: 10.1186/s12871-019-0861-0. PMID: 31699052; PMCID: PMC6839132.
27. Melnyk M., Casey R.G., Black P., Koupparis A.J. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols: Time to change practice? *Can. Urol. Assoc. J.* 2011 Oct. 5(5). 342-8. doi: 10.5489/cuaj.11002. PMID: 22031616; PMCID: PMC3202008.
28. Steenhagen E. Enhanced Recovery after Surgery: It's Time to Change Practice! *Nutr. Clin. Pract.* 2016 Feb. 31(1). 18-29. doi: 10.1177/0884533615622640. Epub 2015 Dec 24. PMID: 26703956.

Отримано/Received 03.10.2023

Рецензовано/Revised 12.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 24.10.2023 ■

Information about authors

Nataliya Matolinets, MD, PhD, Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: nmatolinets@gmail.com; phone: +38(067)7741348; Medical Director for Anesthesiology of Municipal non-profit enterprise "Lviv Territorial Medical Union "Multidisciplinary Clinical Hospital of Emergency and Intensive Care", Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-6656-3621>

Zhanna Ushnevych, Anesthesiologist, Department of Anesthesiology and Intensive Care 1, Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine; e-mail: jeanneu@ukr.net; phone: +380(98)5164825; <https://orcid.org/0000-0003-1506-6080>

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

Information about funding. Research work completed at Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Department of Anaesthesiology and Intensive care (Lviv, Ukraine) within the framework of the scientific research "Changes of Homeostasis in Critically Ill Patients and Their Correction with Modern Anesthesia and Intensive Care Technologies", the implementation of which is financed from the state budget funds of the Ministry of Health of Ukraine.

Ethical considerations. Before beginning the study, the necessary ethical approval was obtained from the local ethics committee of Danylo Halatsky Lviv National Medical University (date: 11.22.2021 and approval number: 9). Written informed consent was obtained from each patient if needed. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Authors' contribution. *N.V. Matolinets* — research concept and design, analysis of the received data, writing the text; *Zh.O. Ushnevych* — collection and processing of materials, analysis of the received data, writing the text.

*Zh.O. Ushnevych*¹, *N.V. Matolinets*²

¹Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

²Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Analysis of biomarkers of stress in the perioperative period during surgical treatment for abdominal wall hernias

Abstract. Background. Pain impairs the patient's quality of life after surgery and, causing a significant stress, affects life expectancy. Many biomarkers (albumin, hemoglobin, glucose level, C-reactive protein) are used to objectively assess stress, but their levels depending on the type of analgesia and their role in predicting the course of the postoperative period have not been fully studied. Aim: to conduct a comparative analysis of biomarkers of stress in patients undergoing surgery for abdominal wall hernias depending on the type of perioperative analgesia. **Materials and methods.** Sixty-three patients who underwent surgical treatment for abdominal wall hernias took part in the study. They were divided into 3 groups according to the method of anesthesia (general, neuraxial and regional blockades). At different stages of the perioperative period, the dynamics of stress biomarkers such as cortisol and blood glucose was studied. **Results.** Before the operation, the blood glucose level did not differ significantly in three

groups. During the traumatic period of surgical treatment, stress-induced hyperglycemia developed, its level did not depend on the type of anesthesia performed, and 24 hours after the operation, the level of glycemia significantly decreased to normal one. A significant increase in cortisol was registered in group 1. At the same time, on the contrary, the blood cortisol level decreased in patients of groups 2 and 3. After 24 hours, the blood cortisol level decreased to normal values, and in all groups, it was lower than that before surgery. **Conclusions.** Regardless of the type of anesthetic management, an increase in blood glucose levels was recorded in patients of all three groups during surgical treatment for abdominal wall hernias. Patients undergoing regional abdominal wall blocks had lower levels of stress biomarkers after surgery and 24 hours postoperatively compared to general anesthesia.

Keywords: perioperative anesthesia; abdominal wall hernias; stress biomarkers

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА
ГІГІЄНА
МЕДИЧНИХ
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055



«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