

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 20, № 7, 2024

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



МЕДИЦИНА[®] НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Том 20, № 7, 2024

ВПЛИВ ДИСКРЕТНОЇ ВЕНОВЕНОЗНОЇ
ГЕМОДІАФІЛЬТРАЦІЇ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ
НЕДОСТАТНОСТІ
У ПОСТРАЖДАЛИХ З ПОЛІТРАВМОЮ

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ
БОЙОВОЇ ТРАВМИ

ОСОБЛИВОСТІ ОПЕРАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ
ПРИ ВОГНЕПАЛЬНИХ ПОРАНЕННЯХ СЕРЦЯ
ТА МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИН
З МІГРАЦІЄЮ СТОРОННІХ ТІЛ

АНЕСТЕЗІЯ СТОВБУРА ГОЛОВНОГО МОЗКУ
ЯК УСКЛАДНЕННЯ РЕТРОБУЛЬБАРНОГО БЛОКА
(КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

ВЕЛИКІ НЕБЕЗПЕКИ
«МАЛИХ» АНЕСТЕЗІЙ


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

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

**ТЕМА НОМЕРА:
ВИБРАНІ ПРОБЛЕМИ
МЕДИЦИНИ
КРИТИЧНИХ
СТАНІВ**

7

ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



AKSAMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

(044) 390 0055
AKSAMED.UA

Ліцензія МОЗ України серія АГ №599054 від 21.11.2011 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

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

За підтримки:

**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 20, № 7, 2024

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



МЕДИЦИНА

НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Emergency Medicine (Ukraine)

*Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал*

Том 20, № 7, 2024

**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 **Купрінено 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 24.04.2024 р. № 582. Категорія А*

*Рекомендовано до друку та поширення через мережу Інтер-
нет вченою радою ДУ «ІЗНХ НАМН України», протокол № 11
від 15.11.2024*

*Реєстрація: ідентифікатор медіа R30-04854. Рішення Націо-
нальної ради України з питань телебачення та радіомовлення
№ 1718 від 23.05.2024.*

Українською та англійською мовами

Формат 60×84/8. Ум.-друк. арк. 16,04
Тираж 12 000 прим. Зам. 2024-mns-142

Адреса редакції:
E-mail: medredactor.vdz@gmail.com
nikonov.vad@gmail.com
alexeskov1963@gmail.com
(Тема: До редакції журналу «МНС»)
Тел.: +38 (050) 970-94-76
www.mif-ua.com, https://emergency.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

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)
Лакно 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)
Тарабан І.А. (Харків, 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», 2024
© Заславський О.Ю., 2024



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 competi-
tion of the scientific degrees of doctor and candidate of sciences.
Order of the MES of Ukraine dated 24.04.2024 No. 582. Category A*

*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 15.11.2024*

*Registration: Media identifier R30-04854. Decision of the National
Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No. 1718
dated 23.05.2024*

In Ukrainian and English

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 16,04
Circulation 12 000. Order 2024-mns-142

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com
nikonov.vad@gmail.com
alexeskov1963@gmail.com

(Subject: Editorial board of the «Emergency Medicine»)
Tel.: +38 (050) 970-94-76

www.mif-ua.com, https://emergency.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua
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)

Igor Taraban (Kharkiv, 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", 2024
© Zaslavsky O.Yu., 2024

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 6

Науковий огляд

Чистик Т.
Місце флекаїніду в рекомендаціях
Європейського товариства кардіологів — 2024
у лікуванні фібриляції передсердь 7

Лутай Я.М.
Перипартальна кардіоміопатія:
сучасний стан проблеми 14

*Макаров В.В., Негодуйко В.В., Феськов В.М.,
Петюнін О.Г., Смоляник К.М., Сизий М.Ю.*
Особливості патогенезу бойової травми 24

*Олійнікова Ю.О., Доморацький О.Е., Крилюк В.О.,
Гладких В.Ю.*
Великі небезпеки «малих» анестезій 33

*Кравець О.В., Седінкін В.А., Єхалов В.В.,
Площенко Ю.О., Зозуля О.О.*
Пароксизмальна симпатична гіперактивність
при ушкодженні головного мозку
(науковий огляд). Частина 1 38

Оригінальні дослідження

Дмитрієв Д.В., Барса М.М.
Нові методи лікування післяопераційного
больового синдрому сильної та середньої
інтенсивності в пацієнтів з онкологічними
захворюваннями 47

*Хорошун Е.М., Смеляков К.С., Чуприна А.С.,
Макаров В.В., Негодуйко В.В., Вакулік Є.В.*
Удосконалення зображень комп’ютерної
томографії для ефективної діагностики
вогнепальних поранень 54

*Курділь Н.В., Волосовець А.О., Іващенко О.В.,
Лісовська В.С., Балан Г.М., Рожкова О.М.,
Андрющенко В.В.*
Апалічний синдром токсичного генезу:
діагностичні критерії 61

Contents

Editor’s Page

Appeal of editor-in-chief 6

Scientific Review

T. Chistykh
The place of flecainide in the 2024 European
Society of Cardiology guidelines
for the management of atrial fibrillation 7

Ya.M. Lutai
Peripartum cardiomyopathy: current state
the problem 14

*V.V. Makarov, V.V. Nehoduiko, V.M. Feskov,
O.H. Petiunin, K.M. Smolianykh, M.Yu. Syzyi*
Features of combat trauma pathogenesis 24

*Yu.O. Olieinikova, O.E. Domoratskyi, V.O. Kryliuk,
V.Yu. Gladkykh*
Great dangers of “small” anesthesia 33

*O.V. Kravets, V.A. Sedinkin, V.V. Yekhalov,
Yu.O. Ploshchenko, O.O. Zozulya*
Paroxysmal sympathetic hyperactivity
in brain damage (scientific review).
Part 1 38

Original Researches

D.V. Dmytriiev, M.M. Barsa
New methods of treatment
for severe and moderate postoperative
pain syndrome
in patients with cancer 47

*E.M. Khoroshun, K.S. Smelyakov, A.S. Chupryna,
V.V. Makarov, V.V. Nehoduiko, Ye.V. Vakulik*
Improving of computed tomography
images for effective diagnosis
of gunshot wounds 54

*N.V. Kurdil, A.O. Volosovets, O.V. Ivashchenko,
V.S. Lisovska, H.M. Balan, O.M. Rozhkova,
V.V. Andriushchenko*
Apallic syndrome of toxic origin:
the diagnostic criteria 61

<i>Вітовський А.Р., Лоскутов О.А.</i> Зміни гемодинамічних параметрів при різних схемах індукції в анестезію в пацієнтів старшої вікової групи з ішемічною хворобою серця 71	<i>A.R. Vitovskyi, O.A. Loskutov</i> Changes in hemodynamic parameters with different anaesthesia induction agents in elderly patients with coronary heart disease 71
<i>Лурін І.А., Хорошун Е.М., Макаров В.В., Негодуйко В.В., Бучнева О.В., Верьовкін І.В.</i> Особливості оперативного лікування при вогнепальних пораненнях серця та магістральних судин з міграцією сторонніх тіл 78	<i>I.A. Lurin, E.M. Khoroshun, V.V. Makarov, V.V. Nehoduiko, O.V. Buchnieva, I.V. Veryovkin</i> Features of surgical treatment for gunshot wounds of the heart and great vessels with migration of foreign bodies 78
<i>Колтунова Г.Б.</i> Інтраопераційний супровід пацієнтів з інфекційним ендокардитом, ускладненим гострою серцевою недостатністю 84	<i>H.B. Koltunova</i> Intraoperative support of patients with infective endocarditis complicated by acute heart failure 84
<i>Белей Н.А., Лоскутов О.А., Строкань А.М., Ізмайлова О.Б.</i> Еволюція мікробіологічного пейзажу ранових інфекцій у військовослужбовців під час повномасштабного вторгнення росії: ретроспективне когортне дослідження (2022–2024 рр.) 92	<i>N.A. Beley, O.A. Loskutov, A.M. Strokan, O.B. Izmaylova</i> Evolution of the microbiota of wound infections in military personnel during the full-scale russian invasion: a retrospective cohort study (2022–2024) 92
<i>Ігнат'єва А.Г., Юрчишин С.М.</i> Оптимізація хірургічних методів лікування гінекомастії 99	<i>A.G. Ihnatieva, S.M. Yurchyshyn</i> Optimization of surgical methods for the treatment of gynecomastia 99
<i>Дубина В.М., Кравець О.В.</i> Вплив дискретної веновенозної гемодіалізації на перебіг гострої ниркової недостатності у постраждалих з політравмою 103	<i>V.M. Dubyna, O.V. Kravets</i> The influence of intermittent venovenous hemodiafiltration on the course of acute kidney injury in multiple trauma victims 103
<i>Семенко Н.М., Кучин Ю.Л., Белка К.Ю., Франк М.С.</i> Порівняння регіонарної та загальної анестезії як фактора ризику розвитку періопераційних порушень ритму: двогрупове обсерваційне дослідження 109	<i>N.M. Semenko, Iu.L. Kuchyn, K.Yu. Bielka, M.S. Frank</i> Comparison of the regional and general anesthesia as a risk factor of perioperative arrhythmia: a two-group observational study 109

Лікарю, що практикує

<i>Минка Н.В., Тютюнник А.Г., Минка В.Ю., Кобеляцький Ю.Ю.</i> Анестезія стовбура головного мозку як ускладнення ретробульбарного блока (клінічний випадок) 115	<i>N.V. Mynka, A.G. Tutunnyk, V.Yu. Mynka, Yu.Yu. Kobelyatskyi</i> Brainstem anesthesia as a complication of retrobulbar block (a case report) 115
<i>Чуклін С.М., Чуклін С.С.</i> Як безпечно виконати лапароскопічну холецистектомію: анатомічні орієнтири 118	<i>S.M. Chooklin, S.S. Chuklin</i> How to safely perform laparoscopic cholecystectomy: anatomical landmarks 118

Practicing Physician

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.7.2024.1786>

Шановні колеги!

Ви тримаєте в руках або читаете на сайті 7-й номер журналу «Медицина невідкладних станів». Він присвячений різним розділам медицини критичних станів. Особливе місце в цьому номері журналу, як і в попередніх, займають статті, присвячені бойовій травмі. Серед матеріалів номера цікаві оригінальні дослідження та наукові огляди. У цілому 7-й номер журналу вийшов дуже цікавим. І ми сподіваємося, що він вам сподобається.

Річард Бах, із книги «Кишеньковий довідник Месії»:

*Що, якщо всі
ці твої внутрішні рівні –
насправді твої друзі,
що знають незмірно більше,
ніж знаєш ти?*

*Що, якщо твої вчителі
знаходяться тут прямо зараз?
І чим говорити без змовкання,
чи не краще тобі –
для різноманітності –
послухати?*

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

Місце флекаїніду в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів — 2024 у лікуванні фібриляції передсердь

Резюме. Фібриляція передсердь — найпоширеніше порушення ритму серця в популяції, що пов'язане з підвищенням ризику серцево-судинних ускладнень і зниженням якості життя хворих. Відновлення та утримання синусового ритму є бажаною метою для більшості пацієнтів із симптомними епізодами. При цьому схвалено небагато антиаритмічних препаратів (ААП), які можна застосовувати для відновлення синусового ритму при ФП. Серед них варто відзначити флекаїнід, який у рекомендаціях ESC-2024 посідає місце в першій лінії терапії для підтримання ритму в пацієнтів без структурного захворювання серця. У багатьох дослідженнях та метааналізі флекаїнід виявив перевагу над іншим ААП ІС класу, що застосовують при фібриляції передсердь. Ефективність конверсії ритму в групах флекаїніду становить від 50 до 90 %. У пацієнтів з рецидивуючою фібриляцією передсердь лікування флекаїнідом за принципом «таблетка в кишені» є ефективним та безпечним, з високим рівнем прихильності пацієнтів, низькою частотою небажаних явищ і помітним зниженням відвідувань відділень невідкладної допомоги і госпіталізацій.

Ключові слова: фібриляція передсердь; рекомендації ESC-2024; стратегія «таблетка в кишені»; флекаїнід

На сьогодні фібриляція передсердь (ФП) є однією з найпоширеніших аритмій у клінічній практиці. За даними епідеміологічних досліджень, щорічно число хворих, які страждають на це порушення серцевого ритму, неухильно збільшується, а поширеність у загальній популяції становить понад 2 % [1]. Незважаючи на те, що ФП не є життєзагрозовою аритмією, вона призводить до підвищення ризику тромбоемболічних ускладнень, зокрема ішемічного інсульту, зменшення очікуваної тривалості життя та погіршення якості життя пацієнтів. Саме тому соціальна значимість цього порушення серцевого ритму надзвичайно висока.

Зі збільшенням віку поширеність ФП неухильно зростає, найбільш високі показники захворюваності на ФП виявляються у пацієнтів старше від 80 років. У більшості великих епідеміологічних досліджень показано, що виявлення різних форм ФП становить не більше ніж 1 % серед пацієнтів молодше від 60 років і досягає 6 % у старшій віковій групі [2].

ФП робить великий негативний внесок у розвиток закономірних змін серцево-судинної системи. Вперше у Фрамінгемському дослідженні показано, що тривале персистування ФП сприяє розвитку і прогресуванню серцевої недостатності, ремоделюванню камер серця, підвищує ризик смерті від серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, некоронарогенними захворюваннями міокарда [3].

Рекомендації Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування ФП — 2024: принцип AF-CARE

В основу стратегії ведення пацієнтів з фібриляцією передсердь в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування ФП 2024 року покладений принцип AF-CARE (рис. 1).

Терапія CARE, згідно з рекомендаціями ESC 2024, передбачає такі кроки (рис. 2).

Фармакологічний контроль ЧСС у світі рекомендацій ESC-2024

Згідно з рекомендаціями ESC-2024, фармакологічний контроль частоти серцевих скорочень (ЧСС) може бути досягнутий бета-блокаторами, дигоксином, дилтіаземом і верапамілом або комбінованою терапією. Деякі антиаритмічні препарати (аміодарон, дронедазон, соталол) також знижують ЧСС, проте вони повинні використовуватися тільки у пацієнтів, які потребують контролю ритму серця. Вибір терапії, що знижує ЧСС, залежить від симптомів, наявності супутньої патології і потенційних побічних ефектів [4].

Бета-блокатори часто застосовуються як терапія першої лінії для контролю ЧСС через сприятливий профіль ефективності та безпеки. Недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (НДБКК) — верапаміл і дилтіазем забезпечують прийнятний контроль ЧСС та поліпшують симптоми у пацієнтів з ФП. В одному не-

великому дослідженні у пацієнтів зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка НДБKK не погіршували толерантність до фізичного навантаження і приводили до зниження натрійуретичного пептиду типу В.

Дигоксин і дигітоксин неефективні у пацієнтів з надмірною активацією симпатичної нервової системи. У спостережних дослідженнях прийом дигоксину був асоційований з підвищеною смертністю пацієнтів з ФП. У свою чергу, низькі дози дигоксину можуть бути асоційовані зі сприятливим прогнозом.

Аміодарон з метою зменшення ЧСС може бути призначений у виняткових випадках, коли не вдається контролювати ЧСС за допомогою комбінованої терапії у пацієнтів, у яких не може бути розглянутий нефармакологічний контроль частоти (абляція атріовентрикулярного (АВ) вузла і постійна електрокардіостимуляція), незважаючи на несприятливі позасерцеві побічні ефекти препарату [4].

Антиаритмічні засоби для відновлення синусового ритму, рекомендовані ESC-2024

Стратегія контролю ритму спрямована на відновлення і підтримку синусового ритму (СР) і включає комбінацію лікувальних підходів: кардіоверсію, призначення антиаритмічних препаратів і катетерну абляцію [4].

Фармакологічна кардіоверсія є плановою процедурою і показана пацієнтам зі стабільною гемодинамікою. Її справжня ефективність оцінюється за спонтанним відновленням синусового ритму протягом 48 год від моменту госпіталізації у 76–83 % пацієнтів з недавнім пароксизмом ФП (10–18 % — протягом перших 3 год, 55–66 % — протягом 24 год, 69 % — протягом 48 год). Тому вичікувальна тактика (зазвичай < 24 год) може розглядатися у пацієнтів з недавнім пароксизмом ФП як альтернатива ранньої кардіоверсії.

Для відновлення синусового ритму ESC-2024, залежно від типу і тяжкості супутнього захворювання серцево-судинної системи, рекомендує вибір наступних ААП: флекаїнід, пропafenон, аміодарон, ібутилід або

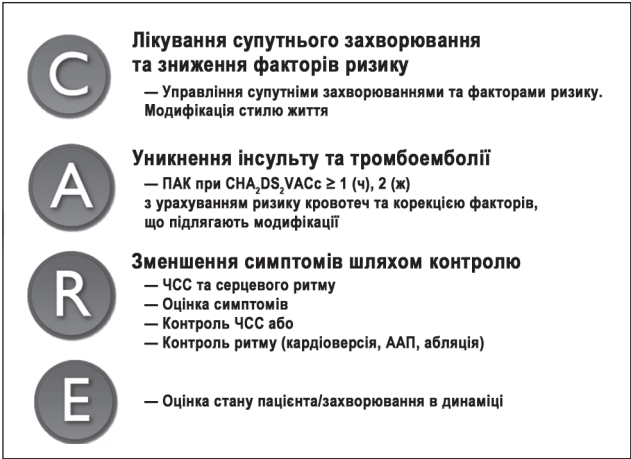


Рисунок 1. Принцип AF-CARE, орієнтований на пацієнта

вернакалант. В Україні для фармакологічної кардіоверсії препаратами вибору є флекаїнід (пероральний), пропafenон та аміодарон.

Флекаїнід має рекомендацію найвищого класу 1А для фармакологічної конверсії ритму при епізодах ФП. Початкова доза флекаїніду становить 200–300 мг або 1–2 мг/кг протягом 10 хвилин для пероральної та внутрішньовенної форми відповідно; при довгостроковій терапії — 50–150 мг двічі на день. Частка успіху для перорального флекаїніду становить 50–60 % через 3 години, 75–80 % через 3–8 годин; внутрішньовенного флекаїніду — 52–95 % протягом 6 годин [4, 11].

Пропafenон призначається перорально 450–600 мг або внутрішньовенно 1,5–2 мг/кг протягом 10 хвилин; довгостроково — 150–300 мг тричі на день. При використанні пропafenону 45–55 % пацієнтів досягають успіху лікування через 3 години, 69–78 % — через 8 годин.

Протипоказаннями для призначення флекаїніду та пропafenону є виражені структурні зміни міокарда (за умови наявності активної ішемії), синдром Бругада або виражена хронічна хвороба нирок (КК < 35 мл/хв). Пе-



Рисунок 2. Терапія CARE згідно з ESC-2024

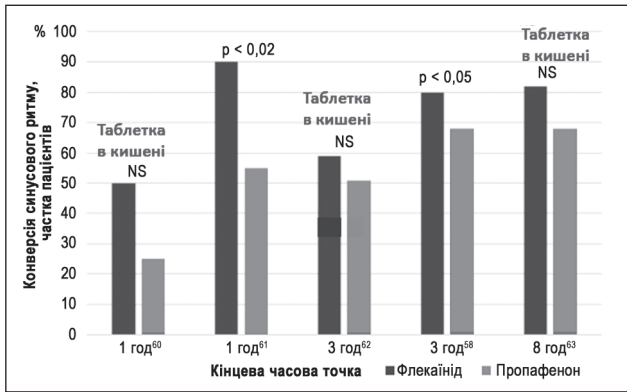


Рисунок 3. Ефективність флекаїніду порівняно з пропафеноном для відновлення ритму [7]

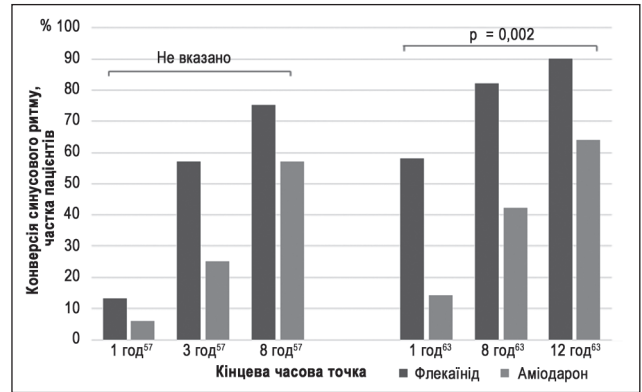


Рисунок 4. Ефективність флекаїніду порівняно з аміодароном для відновлення ритму при пароксизмі ФП [7]

ред використанням «таблеток у кишені» рекомендується отримати попередню інформацію щодо їх безпеки та ефективності в стаціонарних умовах. Для профілактики розвитку тріпотіння передсердь з проведенням 1 : 1 або 2 : 1 слід призначати бета-блокатори за умови відсутності протипоказань (брадикардія, АВ-блокади). Також слід дотримуватися обережності пацієнтам із захворюванням синусового вузла та дисфункцією AVN (головним чином для пропафенону) та не використовувати ці препарати для конверсії СР при тріпотінні передсердь [4].

Аміодарон призначається внутрішньовенно — 300 мг в/в протягом 30–60 хвилин, при довгостроковому підході — 900–1200 мг в/в протягом 24 годин (або перорально 200 мг 3 рази на день протягом 4 тижнів). Частка успішної терапії становить 44 % через 8–12 годин до кількох днів. Побічними ефектами призначення аміодарону може бути флебіт, гіпотензія, брадикардія/атріовентрикулярна блокада, подовження інтервалу QT, тиреотоксикоз.

Аміодарон рекомендований пацієнтам із ФП та СН зі зниженою ФВ, які потребують тривалої антиаритмічної терапії для запобігання рецидиву та прогресуванню ФП, з ретельним розглядом та моніторингом екстракардіальної токсичності (клас ІА). Дронедарон — пацієнтам із ФП, які потребують тривалого контролю ритму, включно з СН з помірно зниженою ФВ та СН зі збереженою ФВ (клас ІА). Флекаїнід або пропафенон рекомендовані пацієнтам з ФП, які потребують тривалого контролю ритму для запобігання рецидиву та прогресуванню ФП, за винятком пацієнтів із порушеннями систолічної функції лівого шлуночка, тяжкою гіпертрофією лівого шлуночка або ішемічною хворобою серця (клас ІА). Щоб запобігти провідності 1 : 1, яка трансформується в тріпотіння передсердь, слід розглянути можливість одночасного застосування бета-блокаторів, дилтіазему або верапамілу у пацієнтів з ФП, які отримують флекаїнід або пропафенон (клас ІС). Соталол можна розглянути у пацієнтів із ФП, яким потрібен тривалий контроль ритму з нормальною ФВ ЛШ або ішемічною хворобою серця, щоб запобігти рецидиву та прогресуванню ФП, але його використання вимагає ретельного моніторингу інтервалу QT, рівня калію в сироватці крові, функції нирок та інших факторів ри-

зику (ПВА). Антиаритмічна терапія не рекомендована пацієнтам із прогресуючими порушеннями провідності, якщо не передбачена антибрадикардійна стимуляція (ІПС) [4].

Антиаритмічна ефективність флекаїніду при ФП

У багатьох клінічних дослідженнях вивчалась ефективність флекаїніду для конверсії ритму при ФП. Фармакокінетика флекаїніду при пероральному прийомі характеризується високою біодоступністю (90–95 %) і відсутністю ефекту первинної метаболізації в печінці. Пікова концентрація препарату в крові досягається впродовж 1–4 год, у цей період можна очікувати його максимальну дію та конверсію ритму [5, 6].

У п'ятих рандомізованих контрольованих дослідженнях із групами активного контролю флекаїнід виявив перевагу над іншим ААП ІС класу, що застосовують при ФП, — пропафеноном. Ефективність конверсії ритму в групах флекаїніду була вищою і становила від 50 до 90 % як при в/в застосуванні, так і при використанні стратегії «таблетка в кишені», тоді як пропафенону — від 25 до 72 % (рис. 3) [7].

При порівнянні флекаїніду з аміодароном було виявлено, що коефіцієнт конверсії ФП протягом 3 годин вищий при застосуванні перорального флекаїніду — 66 % порівняно з внутрішньовенним аміодароном — 25 %. У момент часу 8-годинний коефіцієнт конверсії ФП був вищий при внутрішньовенному введенні флекаїніду порівняно з внутрішньовенним аміодароном — 73 проти 53 % (рис. 4) [7].

У метааналізі рандомізованих випробувань оцінювалася ефективність різних ААП (аміодарону, дофетиліду, флекаїніду, ібутиліду, прокаїнамід, вернакаланту) для конверсії ФП. Була виявлена стабільна перевага флекаїніду над іншими ААП в лікуванні пароксизму ФП. Також показано, що протягом 4 годин 56 % (5 із 10) пацієнтів досягнуть СР при застосуванні флекаїніду, тоді як при застосуванні пропафенону — 45 % (4 із 10); протягом доби — 81 % (8 із 10) пацієнтів та 45 % (4 із 10) відповідно [8].

Не проводилося досліджень прямого порівняння флекаїніду з дофетилідом і вернакалантом, але за да-

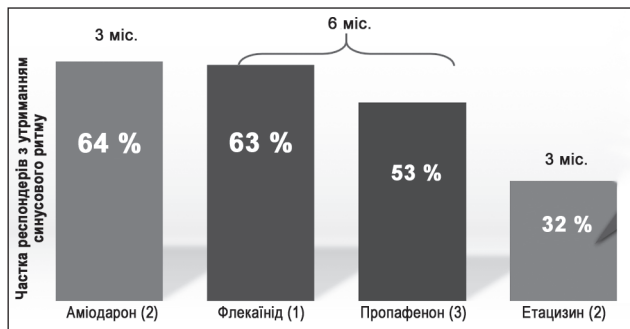


Рисунок 5. Частка респондентів з утриманням синусового ритму для флекаїніду, аміодарону, пропафенону, етацизину

ними випробувань із плацебо-контролем ефективність обох препаратів була нижчою, ніж флекаїніду [8]. Таким чином, наявна доказова база дозволяє з упевненістю вважати флекаїнід найефективнішим серед усіх класів ААП для конверсії ритму при ФП у пацієнтів без структурної патології серця.

Тривале застосування ААП для підтримки СР при ФП

Підтримка синусового ритму є важливою клінічною метою при ФП, оскільки дозволяє знизити смертність та серцево-судинні ускладнення. У багатьох дослідженнях порівнювалася ефективність флекаїніду з іншими ААП.

Рівень підтримки синусового ритму серед користувачів флекаїніду/пропафенону при 6-місячному спостереженні оцінювався у дослідженні R.M. Sánchez Soriano et al. [10], аллапініну/етацизину/аміодарону при 3-місячному спостереженні — у дослідженні С.Ф. Соколова і співавт. [13]. Було показано зменшення ефективності етацизину від 42 % при тривалому спостереженні 3 місяці до 32 %, а також зафіксовано близько 40 % кардіальних побічних явищ (тріпотіння передсердь, шлуночкових аритмій), достатніх для відміни антиаритмічного препарату. Для аміодарону частка респондентів з утриманням синусового ритму становила 64 %, для флекаїніду — 63 %, для пропафенону — 53 % при 6-місячному спостереженні (рис. 5). Таким чином, флекаїнід гарантує більше шансів на успіх в утриманні СР при ФП.

У проспективному відкритому сліпому дослідженні Flec-SL взяли участь пацієнти з персистоючою ФП, яким проводилася планова кардіоверсія, а після неї — рандомізація в групу лікування флекаїнідом (200–300 мг/день) протягом 4 тижнів (короткий курс лікування), групу лікування флекаїнідом протягом 6 місяців (тривалий курс лікування) або групу контролю [12].

Первинна кінцева точка була комбінованою і включала рецидив персистоючої ФП або смерть. За результатами 4-тижневого спостереження, відсутність досягнення первинної кінцевої точки спостерігалась у 70,2 % пацієнтів групи флекаїніду проти 52,5 % групи контролю ($P = 0,016$). Рецидиви ФП виявлялися у 120 (46 %) з 261 пацієнта, який отримував короткий курс,

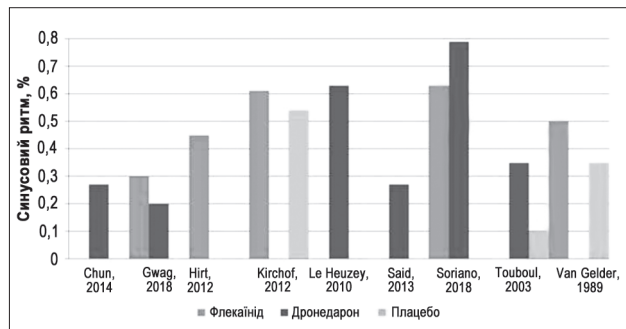


Рисунок 6. Порівняння флекаїніду з дронедаароном та плацебо щодо підтримки синусового ритму через 6–12 міс. після електрокардіоверсії у дорослих з персистоючою ФП

та у 103 (39 %) з 263 пацієнтів, які отримували тривалий курс терапії флекаїнідом. Автори дійшли висновку, що короткий курс терапії флекаїнідом істотно знижує ризик рецидиву ФП, при цьому тривалий курс показує кращі результати терапії.

Порівняння ефективності флекаїніду і дронедаарону для підтримки синусового ритму після електрокардіоверсії персистоючої ФП у пацієнтів з мінімальним структурним захворюванням серця або без нього було проведено у метааналізі Н. Wilson et al. [14] з включенням 9 досліджень, що охоплювали 1349 пацієнтів зі стійкою формою ФП. У двох ретроспективних дослідженнях продемонстровано зниження рецидиву ФП на 6 % при прийомі флекаїніду порівняно з дронедаароном. В одному РКД виявлено зниження ризику рецидиву ФП на 28 % при призначенні дронедаарону порівняно з плацебо через 6 місяців лікування. У двох РКД флекаїнід знижував рецидив ФП на 16 % порівняно з плацебо через 6–12 місяців. Протягом періоду спостереження від 6 до 12 місяців вивчалася комбінована частота рецидивів ФП, при якій флекаїнід і дронедаарон підтримували СР в 50 і 42 % випадків відповідно (рис. 6).

Таким чином, флекаїнід та дронедаарон продемонстрували подібну ефективність у підтримці СР у пацієнтів після електрокардіоверсії з приводу персистоючої ФП. Однак підтримка СР була більш значущою у групі флекаїніду, ніж у групі дронедаарону.

Стратегія «таблетка в кишені»

Стратегія застосування флекаїніду «таблетка в кишені» підходить для попередньо обстежених пацієнтів, які здатні ідентифікувати у себе початок епізоду ФП за симптоматикою або сигналами портативного чи імплантованого пристрою з функцією моніторингу ЕКГ [4]. Зазвичай терапія першого епізоду ФП проходить у умовах стаціонару, де проводять попередню оцінку її безпеки та ефективності. Після успішного застосування флекаїніду для відновлення СР та за відсутності побічних ефектів таблетований флекаїнід може бути призначений для лікування вдома. Стратегія «таблетка в кишені» означає, що відповідним чином навчений пацієнт може завжди мати ліки при собі й самостійно прийняти навантажувальну дозу флекаїніду 200 або 300 мг одноразово для переривання повторних епізодів ФП.

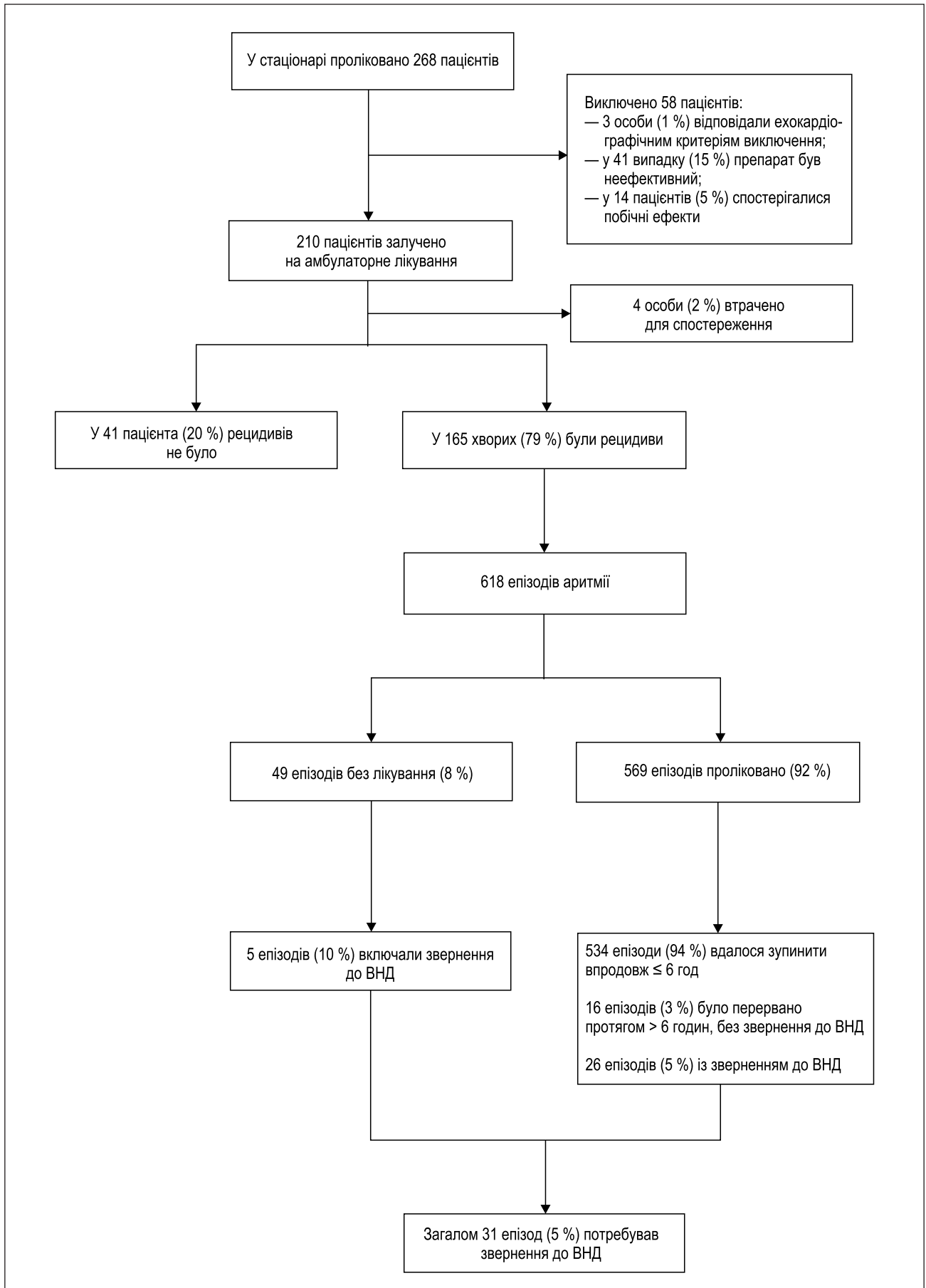


Рисунок 7. Включення в дослідження, проліковані і неліковані епізоди ФП

Оскільки хворий швидко приймає препарат після появи аритмії, це забезпечує зменшення звернень у відділення невідкладної допомоги (ВНД), потреби в електрокардіоверсії та госпіталізації.

Ефективність амбулаторного лікування ФП за допомогою стратегії «таблетка в кишені» була вивчена у дослідженні Alboni et al. [9]. Флекаїнід або пропафенон призначали перорально для відновлення синусового ритму у 268 пацієнтів з ФП. Із цих пацієнтів 58 (22 %) були виключені із дослідження через невдачу лікування або побічні ефекти. Інші 210 пацієнтів самостійно приймали флекаїнід або пропафенон (підхід «таблетка в кишені») після початку серцебиття.

Протягом 15 ± 5 місяців у 165 пацієнтів (79 %) було виявлено 618 епізодів аритмії. З цих епізодів 569 (92 %) лікувалися через 36 ± 93 хвилини після появи симптомів. Лікування було успішним у 534 епізодах (94 %); час зникнення симптомів становив 113 ± 84 хвилини. Серед 165 пацієнтів з рецидивами препарат був ефективним протягом усіх епізодів аритмії у 139 пацієнтів (84 %). Побічні ефекти були зареєстровані у 12 пацієнтів (7 %), включно з тріпотінням передсердь у 1 пацієнта і несерцевими побічними ефектами в 11 пацієнтів. Кількість щомісячних відвідувань відділень невідкладної допомоги та госпіталізацій була значно нижчою під час спостереження, ніж за рік до цільового епізоду ($P < 0,001$ для обох порівнянь) (рис. 7).

Автори дослідження дійшли висновку, що у пацієнтів з рецидивуючою фібриляцією передсердь лікування «таблетка в кишені» є ефективним та безпечним, з високим рівнем прихильності пацієнтів, низькою частотою небажаних явищ і помітним зниженням відвідувань відділень невідкладної допомоги і госпіталізацій.

Висновки

— Згідно з даними епідеміологічних досліджень, поширеність ФП становить 1 % у пацієнтів молодше від 60 років і досягає 6 % у старшій віковій групі. ФП призводить до підвищення ризику тромбоемболічних ускладнень, зокрема ішемічного інсульту, погіршує якість життя пацієнтів і призводить до зменшення очікуваної тривалості життя.

— ESC з діагностики та лікування ФП 2024 року рекомендує використання принципу AF-CARE: С — корекція факторів ризику і супутньої патології, А — профілактика інсульту і системної тромбоемболії, R — зменшення вираженості симптомів шляхом контролю частоти шлуночкових скорочень і ритму, E — обстеження і динамічне спостереження.

— Фармакологічний контроль ЧСС може досягатися бета-блокаторами, дигоксином, дилтіаземом і верапамілом або комбінованою терапією. Вибір, згідно з рекомендаціями ESC-2024, залежить від симптомів, наявності супутньої патології і потенційних побічних ефектів.

— Для відновлення синусового ритму ESC-2024, залежно від типу і тяжкості супутнього захворювання серцево-судинної системи, рекомендує вибір наступних ААП: флекаїніду, пропафенону, аміодарону, ібутиліду або вернакаланту. В Україні для фармакологічної карді-

оверсії препаратами вибору є флекаїнід (пероральний), пропафенон та аміодарон.

— Флекаїнід має рекомендацію найвищого класу ІА для фармакологічної конверсії ритму при епізодах ФП, які потребують тривалого контролю для запобігання рецидиву та прогресуванню ФП, за винятком пацієнтів із порушеннями систолічної функції лівого шлуночка, тяжкою гіпертрофією лівого шлуночка або ішемічною хворобою серця (клас ІА).

— У рандомізованих контрольованих дослідженнях та метааналізі флекаїнід виявив перевагу над іншим ААП ІС класу, що застосовують при ФП. Ефективність конверсії ритму в групах флекаїніду становить від 50 до 90 %.

— У пацієнтів з рецидивуючою фібриляцією передсердь лікування флекаїнідом за принципом «таблетка в кишені» є ефективним та безпечним, з високим рівнем прихильності пацієнтів, низькою частотою небажаних явищ і помітним зниженням відвідувань відділень невідкладної допомоги і госпіталізацій.

Список літератури

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2020;ehaa612. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Chugh S.S., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014;129:837-47.
3. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:e56-528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
4. Van Gelder I.C., Rienstra M., Bunting K.V., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO), *European Heart Journal*, 2024;ehae176. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>.
5. Conard G.J., Ober R.E. Metabolism of Flecaïnide. *Am. J. Cardiol.* 1984;53:41-51.
6. Tjandra-Maga T., Verbesselt R., Hecken A., Mullie A., Schepers P. Flecaïnide: Single and Multiple Oral Dose Kinetics, Absolute Bioavailability and Effect of Food and Antacid in Man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1986;22:309-316.
7. Echt D.S., Ruskin J.N. Use of Flecaïnide for the Treatment of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2020 Apr 1;125(7):1123-1133. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.12.041.
8. Tsiachris D., Doundoulakis I., Pagkalidou E., Kordalis A., Deftereos S., Gatzoulis K.A., Stefanadis C. Pharmacologic Cardioversion in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis. *Cardiovascular Drugs and Therapy.* 2021;35(2):293-308. doi: 10.1007/s10557-020-07127-1.
9. Alboni P., Botto G.L., Baldi N., Luzi M., Russo V., Gianfranchi L., et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with

the «pill-in-the-pocket» approach. *N Engl J Med.* 2004;351(23):2384-2391.

10. Sánchez Soriano R.M., Chamorro Fernández C.I., Ruiz No-dar J.M., Chamorro Fernández A.J., Grau Jornet G., Nuñez Villota J. Comparación de la eficacia y seguridad de flecainida y dronedarona como terapias antiarrítmicas para mantenimiento de ritmo sinusal en fibrilación auricular. *Arch Cardiol Mex.* 2018; 88(3):204-211. doi: 10.1016/j.acmx.2017.07.009.

11. Інструкція із застосування Ліксаруму. <https://tabletki.ua/Ліксарум/38441/>.

12. Kirchhof P., Andresen D., Bosch R., et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet.* 2012;380(9838):238-46. <https://doi.org/10.1016/>.

13. Соколов С.Ф., Бомонина Е.В. Сравнительная эффективность и безопасность аллапинина, этацизина и амиодарона и выбор оптимальной антиаритмической терапии по контролю ритма при пароксизмальной мерцательной аритмии. *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение.* 2015. № 3 (6). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitel'naya-effektivnost-i-bezopasnost-allapinina-etatsizina-i-amiodarona-i-vybor-optimalnoy-antiaritmicheskoy-terapii-po-kontrolyu>.

14. Wilson H., Patton D., Moore Z., O'Connor T., Nugent L. Comparison of dronedarone versus flecainide in the maintenance of sinus rhythm, following electrocardioversion in adults with persistent atrial fibrillation — a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal — Cardiovascular Pharmacotherapy.* 2021;7(5):363-372. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa018.

Підготувала Тетяна Чистик

T. Chistyuk

The place of flecainide in the 2024 European Society of Cardiology guidelines for the management of atrial fibrillation

Abstract. Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in the population, which is associated with an increased risk of cardiovascular complications and impairment of quality of life. Restoration and maintenance of sinus rhythm is a desirable goal for many patients with symptomatic episodes. However, small number of antiarrhythmic drugs (AADs) are available for AF rhythm control. Among them, it is worth noting flecainide, recommended by the 2024 ESC guidelines as first-line therapy in to maintain heart rhythm in patients without structural heart disease. In many trials

and a meta-analysis, flecainide has proven to be more effective than other class IC AADs used in AF. The efficiency of rhythm conversion in flecainide groups ranges from 50 to 90 %. In patients with recurrent atrial fibrillation, pill-in-the-pocket treatment with flecainide is effective and safe, with high adherence, low rates of adverse events, and marked reductions in emergency department visits and hospitalizations.

Keywords: atrial fibrillation; 2024 ESC guidelines; pill-in-the-pocket strategy; flecainide

УДК 618.3:616.127002

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.7.2024.1772>

Лутай Я.М.

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ, Україна

Перипарціальна кардіоміопатія: сучасний стан проблеми

Резюме. Перипарціальна кардіоміопатія (ПКМП) — це кардіоміопатія із порушенням систолічної функції лівого шлуночка, яка розвивається у вагітних або у перші місяці після пологів. Клінічні прояви можуть варіювати від незначних або помірних до вираженої симптоматики серцевої недостатності зі значним обмеженням функціональних можливостей та високим рівнем летальності. ПКМП має досить гетерогенну та неповністю вивчену патофізіологію, що включає гормональні, судинні, метаболічні, імунологічні шляхи розвитку, реалізація яких стає можливою на фоні генетичної схильності пацієнтки до розвитку захворювання. Лікування базується на терапії серцевої недостатності з огляду на ризики, пов'язані з вагітністю та вигодовуванням. Як специфічна терапія розглядається призначення бромокриптину, втім, рівень доказовості такого лікування є недостатнім. У статті висвітлені основні відомості про патофізіологію, діагностику, прогноз, профілактику та лікування ПКМП на сучасному етапі. Пошук літератури при написанні цього огляду проводився по базах даних MedLine, Scopus та Web of Science.

Ключові слова: перипарціальна кардіоміопатія; діагностика; лікування; огляд

Вступ

Перипарціальна кардіоміопатія (ПКМП) — це доволі рідкісна, ідіопатична форма серцевої недостатності із порушенням систолічної функції ЛШ, яка розвивається у третьому триместрі вагітності або протягом перших 6 місяців після пологів. Перший опис ідіопатичної серцевої недостатності з початком у післяпологовому періоді опублікований С. Ritchie в 1849 році, але як окрему нозологічну одиницю ПКМП почали розглядати тільки через приблизно 90 років, коли було опубліковано відразу декілька робіт, присвячених цьому питанню [1].

Сьогодні ПКМП розглядається як діагноз виключення, коли у жінок у перипологовому періоді розвивається симптоматика серцевої недостатності, яку не можна пояснити іншими причинами. Діагностика базується на трьох основних критеріях [2]:

1. Наявність серцевої недостатності у раніше здорової жінки наприкінці вагітності або протягом 5–6 місяців після пологів.

2. Відсутність інших причин для розвитку серцевої недостатності.

3. Виявлення систолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) (ФВ < 45 %).

Епідеміологія

Поширеність ПКМП суттєво відрізняється у різних регіонах світу. Захворювання є доволі рідкісним у країнах північної, центральної Європи та в Японії (1 випадок на 5000–20 000 народжень) [3, 4], але зустрічається суттєво частіше у деяких країнах Африки (1 на 100 — Нігерія) [5], Карибського регіону (1 на 300 — Гаїті) [6] та південної Азії (1 на 800–1400 — Індія, Пакистан) [7]. У США поширеність ПКМП становить 1 випадок на 2000 народжень. Найчастіше захворювання відмічають у афроамериканок, які мають в 4–16 разів більший ризик його розвитку порівняно з жінками іншої расової приналежності [8]. Чорношкірі жінки характеризуються також тяжчим перебігом, уповільненим регресом симптоматики та,

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanj»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Лутай Ярослав Михайлович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, відділ інтенсивної терапії та реанімації, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», вул. Святослава Хороброго, 5, м. Київ, 03151, Україна; e-mail: ymlutay@gmail.com; тел.: +380 (68) 866-88-44, +380 (44) 275-65-44

For correspondence: Yaroslav M. Lutai, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Department of Intensive Care and Resuscitation, State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regeneration Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Sviatoslava Khorobroho st., 5, Kyiv, 03151, Ukraine; e-mail: ymlutay@gmail.com; phone: +380 (68) 866-88-44, +380 (44) 275-65-44

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

за статистикою, вдвічі частіше мають стійкі порушення функції серця.

Захворюваність зростає з віком (після 30 років) [9] та є максимальною серед жінок 40–54 років [10]. Від третини до половини випадків ПКМП зустрічаються у жінок з підвищенням АТ під час вагітності, особливо при розвитку прееклампсії [11]. До інших факторів ризику належать багатоплідна вагітність, цукровий діабет, ожиріння, розлади настрою, анемія, низький соціально-економічний статус та тривала токолітична терапія [12, 13]. Спосіб пологів (природним шляхом або кесарів розтин) не визнається як окремий фактор ризику розвитку захворювання.

Етіопатогенез

На сьогодні єдиної думки щодо механізмів розвитку ПКМП немає. Попередні дослідження розглядали як можливі причини захворювання гемодинамічне перевантаження серця жінки під час вагітності [14], нестачу певних поживних речовин (наприклад, селену у жінок в Нігерії) [15], розвиток вірусного міокардиту [16] або аутоімунного процесу [17]. Утім, жодна з цих причин не може пояснити виникнення патології у всієї когорти пацієнток.

Відомо, що у прогресуванні захворювання важливу роль відіграє активація системного запалення. У пацієнток з ПКМП було продемонстровано підвищення рівнів інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини альфа, С-реактивного протеїну та інтерферону гамма, які корелювали з вираженістю та тривалістю проявів серцевої недостатності [18]. Причини підвищення маркерів запалення невідомі та можуть бути зумовлені інфекцією або бути результатом аутоімунних процесів. Так, у низці досліджень при ПКМП виявляли підвищення рівня автоантитіл проти серцевого тропоніну I (TnI), важкого ланцюга 7 міозину, β 1-адренорецепторів та M2-мускаринових рецепторів [17].

Ще одним важливим механізмом у розвитку захворювання вважаються порушення захисту від окиснювального стресу. Під час нормальної вагітності збільшується продукція активних форм кисню з максимумом в останньому триместрі. Це обумовлено необхідністю захисту матері від патогенів з огляду на вищий, ніж зазвичай, ризик інфікування [19]. Паралельно зростає активність антиоксидантних систем, які нівелюють негативний вплив активних форм кисню на організм жінки. При ПКМП порушення нормального функціонування таких сигнальних антиоксидантних шляхів, як STAT 3, PGC-1 α , PI3 та AKT, призводить до накопичення вільних радикалів, які сприяють посиленню ендотеліальної дисфункції та активують ферментні системи (матриксні металопротеїнази, катепсини D та ін.), задіяні у подальшому прогресуванні патологічного процесу [20].

Останнім часом широкого визнання набула так звана гормонально-судинна гіпотеза розвитку ПКМП [2, 12, 13]. Вона базується на тому, що в перипологовому періоді суттєво зростає концентрація жіночих полових гормонів (естроген, прогестерон, пролактин, окситоцин) та деяких інших речовин (активін А, розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1), дія яких спрямована на підготовку до пологів та подальшого вигодовування.

Згідно з гіпотезою ці біологічно активні речовини на фоні генетичної та/або набутої схильності жінки до дисфункції серця ініціюють розвиток ПКМП. Тонкі механізми розвитку та причини того, що деякі жінки реагують порушенням функції серця на подібну (іноді цілком фізіологічну) гормональну перебудову, залишаються невідомими. Утім, вважається, що в реалізації шкідливого впливу гормонів на серце провідну роль відіграють порушення коронарної циркуляції. Одним з важливих гормонів, задіяних у патогенезі ПКМП, є гормон гіпофіза — пролактин [2, 12]. Посилення окиснювального стресу в перипологовому періоді сприяє розщепленню пролактину з утворенням коротшого N-кінцевого фрагмента з молекулярною масою 16 кДа, який має безпосередній негативний вплив на судинну стінку [21]. Порушення скорочення серця за таких умов відбувається як через ішемію міокарда (вазоконстрикція на фоні ендотеліальної дисфункції), так і шляхом порушення метаболізму кардіоміоцитів у відповідь на паракринну сигналізацію з судинної стінки. Під дією пролактину 16кДа ендотеліальні клітини продукують екзосоми із вмістом мікроРНК (міРНК 146a та ін.), які сприяють апоптозу кардіоміоцитів [22]. Плацента людини також інтенсивно інкретує на пізніх термінах вагітності. Синцитіотрофобласти виробляють глікопротеїнові гормони, гормони росту, металопротеїдази, стероїди, нейропептиди, секреторні білки [23]. Подібно до прееклампсії у пацієнток з ПКМП спостерігається значне підвищення рівня розчинної fms-подібної тирозинкінази 1 (sFlt-1), яка є рецептором-пасткою для ендотеліального фактора росту судин (VEGF). Зниження рівня VEGF посилює ендотеліальну дисфункцію та сприяє розвитку і прогресуванню серцевої недостатності [24]. Одним з гормонів плаценти, який може безпосередньо пригнічувати скорочення кардіоміоцитів, є активін А, підвищення рівнів якого спостерігають як у пацієнток з ПКМП, так і при розвитку прееклампсії [25]. Прогестерон, який також у великій кількості секретується плацентою, пригнічує споживання вуглеводів КМЦ, сприяє гіпертрофії міокарда та може мати прямі негативні інотропні ефекти [26]. Навпаки, секреція деяких васкулопротекторних гормонів, асоційованих із вагітністю, як-от релаксин-2, пригнічується у пацієнтів із ПКМП [24].

Нещодавні дослідження показали, що приблизно 15 % жінок з ПКМП мають мутації генів, які кодують білки, важливі для нормального функціонування серцевого м'яза [27]. Подібні мутації визначали у генах DSP (кодує десмоплагін — білок, критичний для клітинної взаємодії), FLNC (кодує філамін С — білок, який має місце для зв'язування з актином та локалізується в Z-дисках), MYH-6 та 7 (кодують важкі ланцюги міозину 6 та 7 відповідно, які беруть участь у скороченні саркомеру), BAG3 (кодує білок-регулятор шаперон-опосередкованої автофагії), FKTN (кодує фукутин — трансферазу, задіяну в альтернативному сплайсингу) та VCL (кодує вінкулін — білок цитоскелета). Приблизно кожна 10-та пацієнтка з ПКМП має мутацію гена TTN (найчастіша мутація), що кодує великий саркомерний білок титин, який з'єднує М-лінію і Z-диск та є важливим для правильного функціонування м'язових волокон. Загалом

генетичний профіль пацієнток з ПКМП є дуже подібним до того, який спостерігається при дилатаційній кардіоміопатії (ДКМП). Це дозволило деяким авторам зробити припущення, що ПКМП може належати до спектра проявів ДКМП, що розвивається під дією специфічних факторів навколишнього середовища (гормональні зміни у перипологовому періоді), але на фоні подібної генетичної схильності до захворювання [28].

Підсумовуючи, відзначимо, що ПКМП має досить гетерогенну та неповністю вивчену патофізіологію, що включає гормональні, судинні, метаболічні, імунологічні шляхи розвитку, реалізація яких стає можливою на фоні генетичної схильності пацієнтки до розвитку захворювання.

Діагностика

Клінічна картина ПКМП неспецифічна та проявляється симптоматикою серцевої недостатності. Більшість жінок скаржаться на задишку при фізичному навантаженні, втому, ортопное, пароксизмальну нічну задишку, набряки та дискомфорт в грудній клітці. Дуже часто подібну симптоматику пов'язують з нормальним перебігом вагітності, що призводить до затримки у діагностиці, несвоєчасного призначення лікування та асоціюється із розвитком ускладнень. Під час клінічного обстеження виявляють збільшення частоти дихання та серцебиття, розширення яремних вен, іноді хрипи в легенях і периферичні набряки.

ПКМП — це діагноз виключення, тому перед його встановленням потрібно провести диференційну діагностику зі станами, які можуть мати подібну симптоматику. Найчастіше виключають гострий міокардит, емболію легеневої артерії та серцеву недостатність, обумовлену попередніми вродженими або набутими аномаліями (вади серця, ГКМП, ВІЧ-асоційована кардіоміопатія та ін.) [2, 12]. Маніфестація у вигляді гострої серцевої недостатності *de novo* (особливо з набряком легень) потребує в першу чергу диференціації з пре-еклампсією, синдромом Такотсубо, інфарктом міокарда (на фоні дисекції коронарних артерій), гострим фульмінантним міокардитом. При надходженні всім пацієнткам з підозрою на ПКМП рекомендоване проведення електрокардіографії, рентгенівського дослідження грудної клітки, ехокардіографії та вимірювання рівня натрійуретичних пептидів [2]. Для ПКМП характерним є зниження ФВ ЛШ $< 45\%$ та підвищення рівня NT-proBNP > 300 пг/мл або BNP > 100 пг/мл. Зміни на ЕКГ, як правило, носять неспецифічний характер, часто виявляють синусову тахікардію або суправентрикулярні порушення серцевого ритму, неспецифічні зміни реполяризації та/або подовження інтервалу QTc. При рентгенівському дослідженні діагностують збільшення серця та/або ознаки легеневого застою. Початкове обстеження повинне також включати аналіз крові для виявлення інших причин погіршення стану, як-от анемія, електrolітні відхилення, дисфункція щитоподібної залози, порушення функції нирок або печінки. При ПКМП можливе підвищення рівня тропонінів, що є фактором несприятливого прогнозу та виявляє пацієнток з повільнішим відновленням систолічної функції ЛШ [30].

Для виключення специфічних причин серцевої недостатності додатково можуть використовуватися кардіоМРТ (підозра на міокардит, синдром Такотсубо), мультиспіральна комп'ютерна томографія (легенева емболія) або коронароангіографія (інфаркт міокарда, синдром Такотсубо). Катетеризація серця призначена лише для окремих пацієнтів. Ендоміокардіальна біопсія не рекомендована і здебільшого використовується для виключення інфільтративних захворювань, які можуть бути причиною серцевої недостатності. На сьогодні не існує специфічного тесту для діагностики ПКМП.

Маркери прогнозу

У низці досліджень вивчали фактори несприятливого прогнозу у пацієнток з ПКМП. У частини з них найбільше прогностичне значення мали показники систолічної функції ЛШ, при цьому ФВ ЛШ $< 30\%$ на момент встановлення діагнозу асоціювалася з нижчими темпами одужання та підвищеним ризиком побічних ефектів [2, 12, 13]. Утім, у метааналізі J. Hoevelmann та співавт. (2022) ФВ ЛШ $\leq 30\%$ при першому обстеженні не дозволяла передбачити відновлення скоротливості серця та не асоціювалася з ризиком смерті протягом року спостереження [31]. У цьому дослідженні найбільше прогностичне значення мали показники дилатації ЛШ. Початковий кінцево-сistolічний розмір (КСР) ЛШ > 50 мм дозволяв передбачити вищий рівень смерті від усіх причин (12,7 проти 3,5 %, $p < 0,05$) та гірше відновлення скоротливості (17,7 проти 34,2 %, $p < 0,05$) протягом 6 місяців. Погане відновлення систолічної функції також спостерігалось у пацієнтів із збільшенням кінцево-діастолічного розміру ЛШ (КДР > 60 мм) при першому ехокардіографічному обстеженні. Додатковими предикторами несприятливого результату були також наявність тромбу у ЛШ [32], систолічна дисфункція правого шлуночка [33] та ожиріння [34]. Афроамериканська етнічна приналежність була пов'язана з довшим одужанням, розвитком ускладнень та вищою ймовірністю смерті [35]. Супутня пре-еклампсія асоціювалася з гіршою виживаністю протягом року, але кращими показниками відновлення ЛШ у тих, хто вижив [36]. Серед лабораторних біомаркерів найбільше негативне прогностичне значення мали серцевий тропонін [30], натрійуретичні пептиди (NT-proBNP, BNP) [37] та sFlt1 [24]. Накопичення гадолінію у фазу пізнього контрастування (LGE) при проведенні кардіо-МРТ також було пов'язано із гіршим відновленням скоротливості серця [38].

Прогноз розвитку ускладнень у матері. За результатами метааналізу, який включав 4875 пацієнток з ПКМП з 60 країн світу, ймовірність смерті від усіх причин становила 8,0 % (95% ДІ 5,5–10,8) протягом 6 місяців та 9,8 % (95% ДІ 6,2–14,0) протягом 12 місяців [31]. Відновлення функції ЛШ (підвищення ФВ $\geq 50\%$) спостерігали у 44,1 % (95% ДІ 36,1–52,2) пацієнток через 6 місяців та у 58,7 % (95% ДІ 48,1–68,9) — через 12 місяців спостереження. Утім, за цими показниками були виявлені значні розбіжності між різними регіонами світу, коли суттєво більша кількість ускладнень спостерігалася в країнах Африки та Азійсько-Тихоокеан-

ського регіону. Згідно з цим аналізом протягом 6 та 12 місяців спостереження в європейській популяції (695 пацієнток, 9 досліджень) померло 0,7 % (95% ДІ 0–2,4) та 2,3 % (95% ДІ 0–10,6) пацієнток, відновлення ФВ ЛШ спостерігали у 56,8 % (95% ДІ 38,1–74,7) та 66,9 % (95% ДІ 56,8–76,2) пацієнток з ПКМП відповідно [31]. За даними нещодавнього Шотландського реєстру, частка жінок з ППКМ, які померли протягом 30 днів, 6 місяців, 1 року і 5 років, становила: 2,3 % (95% ДІ 0,9–5,3), 2,8 % (95% ДІ 1,2–6,0), 3,8 % (95% ДІ 1,9–7,4) і 3,8 % (95% ДІ 1,7–8,3) відповідно. Поліпшення скоротливості ЛШ із досягненням ФВ ≥ 55 % спостерігали у 34 % (95% ДІ 27–40) жінок через 6 місяців, 47 % (95% ДІ 40–54) — через 1 рік, 71 % (95% ДІ 64–77) — через 5 років та 76 % (95% ДІ 67–83) — через 10 років [29]. У цьому дослідженні пацієнтки з ПКМП мали значно вищу регоспіталізацію з приводу серцево-судинних (40,3 проти 4,6 %) та всіх (75,1 проти 44,1 %) причин, вищу частоту тромбоемболічних ускладнень після виписки зі стаціонару (6,8 проти 0,3 %) порівняно з групою контролю протягом у середньому 8,3 року спостереження. У дослідженні IMAC-2 (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy), яке включало 373 пацієнти з ідіопатичною ДКМП або міокардитом з Північної Америки, смертність від усіх причин становила 2 % протягом 12 місяців спостереження [39]. Таким чином, ПКМП порівняно із хворими з іншими дилатативними кардіопатіями має більш зловідомний перебіг, із більшою в 2–4 рази ймовірністю смерті протягом першого року спостереження. Водночас відновлення функції ЛШ після розвитку ПКМП є кращим, ніж при інших формах неішемічної кардіопатії з систолічною дисфункцією ЛШ, при яких лише 25 % пацієнтів у дослідженні IMAC-2 мали ФВ ЛШ ≥ 50 % через 6 місяців спостереження.

Прогноз розвитку ускладнень у дитини. Розвиток ПКМП у матері асоціюється також із збільшенням кількості ускладнень у дитини. За статистикою, діти матерів, у яких діагностували ПКМП, частіше народжуються недоношеними та шляхом кесаревого розтину, мають нижчу масу тіла та оцінку за шкалою Апгар, а також частіше потребують госпіталізації до неонатологічних відділень. За даними Шотландського реєстру, з 216 дітей, які народилися у матерів з ПКМП, протягом 9 років спостереження померло 8 (3,7 % (95% ДІ 1,9–7,3)), що було майже в 5 разів вище, ніж у загальній популяції — RR 4,72 (95% ДІ 2,02–11,02). Найбільша кількість смертей (6 дітей) припала на мертвонароджених та перший тиждень життя (ранній неонатальний період). Спостерігали також втричі вищу частоту захворювань серцево-судинної системи (RR 3,40 (95% ДІ 1,23–9,44)) та вдвічі вищу частоту несерцево-судинних вроджених вад і аномалій (RR 1,96 (95% ДІ 1,13–3,42)) у цієї категорії дітей [29].

Лікування

Було проведено дуже мало досліджень, безпосередньо присвячених веденню пацієнток із ПКМП. Як наслідок, лікування базується на поєднанні висновків експертів та рекомендацій щодо лікування інших форм

серцевої недостатності зі зниженою ФВ ЛШ [2, 40]. Особливістю ведення даної категорії хворих є врахування ризиків для матері та плода, якщо ПКМП розвивається під час вагітності, або новонароджених у матерів, які годують груддю. Утім, зважаючи на пролактиновий механізм розвитку ПКМП, у жінок з тяжкою формою захворювання доводиться медикаментозно переривати лактацію та припиняти природне вигодовування, тоді лікування СН проводиться за загальними принципами.

Ведення пацієнток на початковому етапі залежить від клінічних проявів захворювання, стабільності гемодинаміки, вираженості застійних явищ та акушерського анамнезу (вагітність або післяпологовий період). Вагітні жінки потребують ведення мультидисциплінарною командою, яка повинна включати кардіологів, реаніматологів, акушерів, неонатологів, анестезіологів та кардіохірургів [2, 40]. Пацієнтки з гострою серцевою недостатністю на фоні ПКМП повинні бути госпіталізовані, при нестабільній гемодинаміці або набряку легень — у відділення інтенсивної терапії або реанімації. За статистикою, до 5–7 % пацієнток з ПКМП мають показання до застосування методів допоміжного кровообігу (екстракорпоральна мембранна оксигенація, внутрішньоаортальна балонна контрпульсація, Impella та ін.), які дозволяють досягти гемодинамічної стабілізації та надають час для відновлення систолічної функції ЛШ [41, 42]. Іноді швидкого поліпшення скоротливості серця не відбувається та після методів допоміжного кровообігу виникає потреба у встановленні тимчасових або довгострокових шлуночкових допоміжних пристроїв (LVAD), які дозволяють підтримувати гемодинаміку протягом тривалішого часу до клінічної стабілізації або слугують мостом до трансплантації серця [43]. Рання трансплантація рекомендована при рефрактерній серцевій недостатності, коли використання методів допоміжного кровотоку є неефективним або неможливим (бівентрикулярна недостатність, дисфункція правого шлуночка (ПШ)). Утім, когортні дослідження свідчать, що пацієнтки з ПКМП частіше, ніж при інших кардіопатіях, мають відторгнення трансплантата й характеризуються вищим ризиком смерті [45], тому трансплантацію, за можливості, рекомендують проводити не раніше ніж через 6–12 місяців після розвитку захворювання.

У ретроспективному дослідженні 27 пацієнток з ПКМП було показано, що при однакових початкових характеристиках ті пацієнтки, які отримували бета-адреноміметик добутамін, мали значно гірший перебіг захворювання та гірше відновлення скоротливості ЛШ. Автори висунули гіпотезу, що при ПКМП може підвищуватися чутливість до токсичних ефектів бета-адреноміметиків за рахунок блокади одного із сигнальних антиоксидантних шляхів (STAT3), що було підтверджено в експерименті. Тому використання адреноміметиків у пацієнток з ПКМП є небажаним та повинно застосовуватися тільки при порушеннях центральної гемодинаміки [45]. Альтернативою адреноміметикам може стати інодилатор левосимендан, інотропний ефект якого пов'язують із підвищенням чутливості скорочувального апарату міокарда до іонів кальцію. Таким чином,

позитивна інотропна функція препарату реалізується без підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію та збільшення потреби у кисні, що, безумовно, є його перевагою порівняно з класичними інотропами [46]. Левосимендан має також додаткові ефекти, опосередковані його впливом на АТФ-залежні калієві канали гладком'язових клітин судинної стінки, що сприяє вазодилатації. Саме тому препарат став родоначальником нового класу лікарських засобів — інодилаторів, позитивний ефект яких при серцевій недостатності обумовлений синергізмом між підвищенням скоротливості міокарда, з одного боку, та зменшенням післянавантаження через вазодилатацію — з іншого. Вплив препарату на ті ж самі калієві канали у мітохондріях обумовлює його додатковий кардіопротекторний ефект. Завдяки утворенню активного метаболіту OR1896 позитивні ефекти левосимендану зберігаються протягом 7–10 днів (до 2 тижнів) після припинення його введення [46]. Досвід використання левосимендану при ПКМП є досить обмеженим. М. Biteker та співавт. проаналізували результати майже 2-річного ($20,9 \pm 9,0$ міс.) спостереження за 24 пацієнтками, половина з яких додатково до терапії серцевої недостатності в гострий період ПКМП отримували внутрішньовенну інфузію левосимендану. В цьому дослідженні додавання інодилатора до базисної терапії не продемонструвало суттєвого впливу на імовірність регресу систолічної дисфункції ЛШ та смерті від всіх причин [47]. З іншого боку, низка клінічних спостережень підтверджують ефективність левосимендану в гострий період ПКМП. Застосування препарату дозволяло досягти гемодинамічної стабілізації та запобігти прогресуванню СН [48–51].

Цікавим є позитивний досвід інгаляційного застосування левосимендану у пацієнтки з гострою серцевою недостатністю та низьким рівнем артеріального тиску на фоні ПКМП [52]. Подібний спосіб введення ця ж група авторів раніше використовувала для лікування пацієнтів з легеневою гіпертензією [53]. На думку дослідників, інгаляційний шлях дозволяє використовувати позитивні інотропні ефекти левосимендану та знижувати тиск у малому колі кровообігу, водночас меншою мірою викликає системну вазодилатацію та запобігає значному впливу на рівень системного артеріального тиску. Подібна методика введення потребує подальшого вивчення та не є загальноприйнятною. Слід також зауважити, що вазодилатація є важливою складовою в реалізації позитивних ефектів левосимендану при серцевій недостатності. Запобігти небажаному зниженню тиску на фоні інфузії можна також шляхом відмови від початкового болюсного введення [54].

Утім, більшість пацієнок, які звертаються з приводу симптоматики серцевої недостатності на фоні розвитку ПКМП, не потребують інотропної терапії або механічної підтримки. Для розвантаження у таких пацієнок використовують діуретики та вазодилатори (в першу чергу нітрати), але слід уникати гіпотензії та гіповолемії, особливо у вагітних жінок. Застосування вазодилаторів рекомендоване, лише якщо систолічний артеріальний тиск перевищує 110 мм рт.ст. [2]. При дихальній недостатності або зниженні сатурації кисню у крові ви-

користовують оксигенотерапію, методи неінвазивної та інвазивної вентиляції легень.

Після стабілізації клінічного стану або у початково стабільних пацієнок необхідно ініціювати терапію для лікування серцевої недостатності зі зниженою ФВ ЛШ [2, 28, 40]. Нейрогормональна блокада за допомогою інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) та антагоністів рецепторів альдостерону (АРА) може бути призначена після пологів, але протипоказана у вагітних [2]. Треба зазначити, що більшість препаратів для лікування серцевої недостатності (іАПФ, бета-блокатори, АРА) у невеликій кількості проникають у грудне молоко, але, на думку експертів, вони можуть використовуватися при грудному вигодовуванні, зважаючи на високі ризики для матері, пов'язані із серцевою недостатністю. Питання щодо пригнічення лактації, припинення чи продовження грудного вигодовування слід вирішувати мультидисциплінарною командою та спільно з пацієнткою у кожному конкретному випадку, беручи до уваги як здоров'я матері, так і співвідношення ризик/користь від грудного вигодовування для немовляти. Гідралазин та ізосорбід динітрат є альтернативною схемою для зменшення постнавантаження під час вагітності [55]. Бета-адреноблокатори показані амбулаторно і безпечні під час вагітності. Прийом цих препаратів слід починати лише пацієнтам із еуволемією та клінічно стабільною серцевою недостатністю [2, 40]. Немає даних щодо безпечності використання до або після пологів сакубітрил-валсартану та інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози-2 (ІНЗКТГ2), але в реальній клінічній практиці їх все частіше застосовують у пацієнок з ПКМП у післяпологовому періоді. У пацієнок із високою частотою серцевих скорочень (> 70 уд/хв у спокої) на фоні застосування цільових доз бета-блокаторів рекомендоване використання івабрадину [2]. Встановлення кардіовертер-дефібриляторів або ресинхронізуючих пристроїв у перші 6 місяців від розвитку ПКМП не рекомендоване у зв'язку із високою ймовірністю відновлення систолічної функції ЛШ. У пацієнок із високим ризиком шлуночкових аритмій можливе використання тимчасових (носимих) кардіовертер-дефібриляторів [2].

Бромокриптин

Зважаючи на ймовірне патогенетичне значення пролактину в розвитку ПКМП, було висунуто припущення, що препарати, які пригнічують його секрецію, можуть поліпшувати скоротливість міокарда та сприяти регресу симптоматики. Ця гіпотеза була протестована в декількох невеликих рандомізованих клінічних дослідженнях, у яких для блокади секреції пролактину використовували бромокриптин. У першому пілотному дослідженні 10 пацієнок, які додатково до стандартної терапії СН отримували бромокриптин (2,5 мг двічі на день протягом 2 тижнів, потім 2,5 мг на день протягом 6 тижнів), мали краще відновлення скоротливості ЛШ та значно меншу кількість подій комбінованої кінцевої точки (смерть, СН III–IV ФК за NYHA, ФВ < 35 %) протягом 6 місяців спостереження порівня-

но з групою контролю [56]. За результатами реєстрового дослідження, яке проводилося у Німеччині (115 пацієнток), додавання бромокриптину до лікування ПКМП асоціювалося із низьким ризиком смерті протягом 6 міс. спостереження. При комбінованій терапії бета-блокаторами, інгібіторами АПФ/БРА та бромокриптином поліпшення симптоматики досягали у 96 % пацієнток [57]. 63 пацієнтки з ПКМП та ФВ ЛШ ≤ 35 % були включені в багатоцентрове рандомізоване клінічне дослідження, у якому тестували коротко- (1 тиждень) та довготривалу (8 тижнів) терапію бромокриптином на фоні базисного лікування серцевої недостатності [58]. В обох групах були продемонстровані низькі рівні летальності та підвищення ФВ ЛШ через 6 місяців спостереження, при цьому відмічена тенденція до меншого ризику неповного відновлення систолічної функції ЛШ (ФВ < 50 %) у групі довготривалого лікування. У канадському дослідженні повідомлено про краще відновлення функції ЛШ у пацієнток з ПКМП, які отримували бромокриптин [59].

За результатами цих досліджень у позиційному документі Європейського товариства кардіологів пропонується додавати бромокриптин до лікування пацієнток з ПКМП [2]. Рекомендовані наступні схеми дозування: у неускладнених випадках ПКМП — бромокриптин 2,5 мг один раз на день протягом принаймні 1 тижня; у пацієнток з ФВ < 25 %, кардіогенним шоком або дисфункцією ПШ — 2,5 мг двічі на день протягом 2 тижнів, потім 2,5 мг один раз на день протягом ще 6 тижнів; у вкрай тяжких пацієнток (ШВЛ, методи допоміжного кровообігу) — ініціація терапії з 2,5 мг двічі на день з поступовим підвищенням дози до 10–20 мг/добу під контролем рівня пролактину. Утім, клас рекомендацій щодо застосування бромокриптину є доволі низьким (IIb), що вимагає проведення подальших досліджень [40].

Антикоагулянтна терапія

Пацієнтки з ПКМП мають високий ризик тромбоемболічних ускладнень, який, за даними різних досліджень, коливається від 3 до 16 % протягом перших місяців після встановлення діагнозу [60]. Збільшення тромботичних ризиків пов'язують із фізіологічною активацією системи згортання крові у перипологовому періоді та уповільненням кровотоку на фоні систолічної дисфункції ЛШ. Розродження за допомогою кесарева розтину (пошкодження судинної стінки, іммобілізація) та терапія бромокриптином (особливо у високих дозах) можуть збільшувати тромботичні ризики [2, 40]. Важливим є використання методів ранньої діагностики/скринінгу тромботичних ускладнень (ехокардіографія або кардіоМРТ — виявлення тромбів у порожнинах серця, компресійне ультразвукове дослідження глибоких вен нижніх кінцівок — тромбоз глибоких вен та ін.). Наявність тромбу в порожнинах серця, супутня фібриляція/тріпотіння передсердь або підтверджена венозна тромбоемболія є безсумнівними показаннями до призначення антикоагулянтної терапії. Утім, єдиної думки щодо профілактичного застосування антикоагулянтів при ПКМП немає. Рішення щодо їх призначен-

ня часто базується на показниках систолічної функції ЛШ, коли як порогова розглядається ФВ ЛШ від 30 до 35 %. У позиційному документі Європейського товариства кардіологів як кандидати для антикоагулянтної терапії (за відсутності протипоказань) розглядаються пацієнтки з ФВ ЛШ ≤ 35 % [2, 40, 61] та ті, які приймають бромокриптин [2]. В рекомендаціях Американської асоціації серця призначення антикоагулянтної терапії рекомендовано розглянути при ПКМП із зниженням ФВ ЛШ < 30 % [62]. Утім, рівень доказовості для цих рекомендацій є низьким (рівень C — думка експертів). Лишаються відкритими питання щодо препаратів вибору, доз (профілактичні або терапевтичні) та тривалості профілактичної антикоагуляції. На сьогодні ці питання вирішуються в індивідуальному порядку, з огляду на тромботичні та геморагічні ризики. При виборі препарату слід також зважати на те, що варфарин проникає через плаценту, тому він не рекомендований під час вагітності, але може застосовуватися при лактації [55]. Низькомолекулярні гепарини не проникають через плаценту, тому вважаються безпечними під час вагітності та лактації. У зв'язку з відсутністю достатньої кількості даних прямих оральних антикоагулянтів не рекомендовані у вагітних або під час вигодовування.

Тривалість лікування

Лікування серцевої недостатності з використанням квадротерапії (бета-блокатори, іАПФ/БРА, АРА та іНЗКТГ2) у пацієнток зі стійкою дисфункцією ЛШ проводиться безстроково. У разі відновлення систолічної функції оптимальна тривалість прийому терапії невідома. У декількох дослідженнях було показано, що навіть у тих пацієнток, які мали ФВ ≥ 50 % через рік після встановлення діагнозу ПКМП, зберігалися порушення показників деформації ЛШ (глобальний поздовжній та апікальний циркулярний стрейн) та зниження резерву скоротливості при проведенні стрес-тесту з добутамином [63, 64]. Проте, на думку експертів, у пацієнток із низьким ризиком і повністю відновленою функцією міокарда протягом 12–24 місяців можлива повільна, поетапна відміна базисного лікування серцевої недостатності під ретельним клінічним та ехокардіографічним контролем кожні 3–6 місяців. Усі пацієнтки, у яких відновилася функція, повинні продовжувати щорічний огляд у кардіолога.

Пологи, вигодовування, контрацепція та повторні вагітності

Для вирішення часу та способу проведення пологів у пацієнток з ПКМП рекомендовано створення мультидисциплінарної команди, яка повинна включати кардіологів, реаніматологів, акушерів, неонатологів та анестезіологів. У стабільних пацієнток надається перевага вагінальним пологам [2, 40, 55, 65]. Кесарів розтин рекомендований пацієнткам з гострою серцевою недостатністю, але його проведення пов'язане з додатковими емболічними, інфекційними та геморагічними ризиками [40, 65]. У тяжких пацієнток для лікування ПКМП рекомендований прийом бромокриптину, який пригнічує синтез пролактину та, від-

повідно, припиняє лактацію [2, 40]. Утім, за даними дослідження IPAC, грудне вигодовування не погіршувало відновлення систолічної функції ЛШ у пацієток з ПКМП [41]. Зважаючи на відомі переваги грудного вигодовування для немовляти, багато експертів рекомендують не переривати його, якщо стан пацієнтки з ПКМП є достатньо стабільним для його проведення [12, 55]. Перед випискою необхідно обговорити з пацієнтками подальші методи контрацепції. З методів медикаментозної контрацепції перевагу слід надавати препаратам на основі прогестерону у зв'язку із підвищенням тромботичних ризиків на фоні естрогенової терапії. Можливо використання методів хірургічної контрацепції (наприклад, перев'язка маткових труб) у жінок, які більше не планують вагітніти. Повторні вагітності можуть призводити до рецидиву ПКМП в 10–50 % випадків, при цьому тяжкість рецидиву може бути гіршою, ніж при первинному захворюванні, та призводити до смерті пацієнтки [66]. Тому перед плануванням повторної вагітності слід обговорити можливі ризики із пацієнткою та її родиною. Відсутність відновлення систолічної функції (ФВ ЛШ < 50 %) до наступної вагітності пов'язана з гіршими результатами, але не є потужним фактором прогнозу. Під час такої вагітності рекомендований прийом бета-блокаторів, за необхідності — діуретиків та вазодилаторів (гідралазин, нітрати), при ФВ < 30–35 % — розглянути призначення низькомолекулярних гепаринів [55].

Висновки

ПКМП є рідкісним, але важливим серцево-судинним ускладненням у перипартальному періоді, що може суттєво підвищувати материнську захворюваність та смертність. Збільшення середнього віку вагітних, поширеності артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та ожиріння, а також широке використання токолітичної терапії для збереження вагітності можуть суттєво збільшити кількість пацієток з цією патологією. ПКМП має досить гетерогенну та неповністю вивчену патофізіологію, що включає гормональні, судинні, метаболічні, імунологічні механізми на фоні генетичної схильності пацієнтки до розвитку захворювання. Діагноз ПКМП слід виключити у будь-якої вагітної або породіллі з симптомами серцевої недостатності, для чого проводять вимірювання рівня натрійуретичних пептидів та оцінку скоротливості міокарда за даними ехокардіографії. Після встановлення діагнозу необхідна мультидисциплінарна співпраця між кардіологами та акушерами для призначення відповідного лікування, планування пологів і післяпологового догляду, що може запобігти несприятливим результатам. Лікування базується на терапії серцевої недостатності з огляду на застереження, пов'язані з вагітністю та вигодовуванням, у 5–7 % пацієток в гострий період ПКМП є необхідність застосування методів допоміжного кровообігу. Як специфічна терапія розглядається призначення бромокриптину, втім, рівень доказовості такого лікування є недостатнім. У європейській популяції протягом першого року після встановлення діагнозу ймовірність смерті становить від 2 до 4 %, відновлення скоротливості ЛШ спостеріга-

ється у 50–66 % пацієток. Терапія серцевої недостатності за наявності стійкої дисфункції ЛШ проводиться безстроково. У разі відновлення систолічної функції оптимальна тривалість терапії невідома, але у більшості пацієток через 12–24 місяці можлива повільна, поетапна відміна лікування під ретельним клінічним та ехокардіографічним контролем.

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

Інформація про фінансування. Робота виконана в рамках НДР «Вивчити особливості розвитку і перебігу гострого коронарного синдрому та обґрунтувати підходи до вторинної профілактики у хворих з високим кардіо-ренально-метаболічним ризиком в умовах пандемії COVID-19», державний реєстраційний номер: 0121U111517.

Список літератури

1. Hull EHF. Toxic postpartum heart disease. *New Orleans Med Surg J.* 1937;89:550-557.
2. Bauersachs J, König T, van der Meer P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2019 Jul;21(7):827-843. doi: 10.1002/ehfj.1493. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31243866.
3. Jackson AM, Macartney M, Brooksbank K, et al. A 20-year population study of peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2023 Dec 21;44(48):5128-5141. doi: 10.1093/eurheartj/ehad626. PMID: 37804234; PMCID: PMC10733720.
4. Kamiya CA, Kitakaze M, Ishibashi-Ueda H, Nakatani S, Muromahara T, Tomoike H, Ikeda T. Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders. Results from the Japanese Nationwide survey of peripartum cardiomyopathy. *Circ J.* 2011;75(8):1975-81. doi: 10.1253/circj.cj-10-1214. Epub 2011 May 27. PMID: 21617320.
5. Isezu SA, Abubakar SA. Epidemiologic profile of peripartum cardiomyopathy in a tertiary care hospital. *Ethn Dis.* 2007 Spring;17(2):228-33. PMID: 17682350.
6. Fett JD, Christie LG, Carraway RD, Murphy JG. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Clin Proc.* 2005 Dec;80(12):1602-6. doi: 10.4065/80.12.1602. PMID: 16342653.
7. Hasan JA, Qureshi A, Ramejo BB, Kamran A. Peripartum cardiomyopathy characteristics and outcome in a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc.* 2010 May;60(5):377-80. PMID: 20527612.
8. Gentry MB, Dias JK, Luis A, Patel R, Thornton J, Reed GL. African-American women have a higher risk for developing peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Feb 16;55(7):654-9. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.043. PMID: 20170791; PMCID: PMC3814012.
9. Brar SS, Khan SS, Sandhu GK, Jorgensen MB, Parikh N, Hsu JW, Shen AY. Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2007 Jul 15;100(2):302-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.02.092. Epub 2007 Jun 6. PMID: 17631087.
10. Kolte D, Khera S, Aronow WS, et al. Temporal trends in incidence and outcomes of peripartum cardiomyopathy in the United States: a nationwide population-based study. *J Am Heart Assoc.*

2014 Jun 4;3(3):e001056. doi: 10.1161/JAHA.114.001056. PMID: 24901108; PMCID: PMC4309108.

11. Bello N, Rendon ISH, Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 29;62(18):1715-1723. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.717. Epub 2013 Sep 4. PMID: 24013055; PMCID: PMC3931606.

12. Arany Z. Peripartum Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2024 Jan 11;390(2):154-164. doi: 10.1056/NEJMra2306667. PMID: 38197818.

13. Davis MB, Jarvie J, Gambahaya E, Lindenfeld J, Kao D. Risk Prediction for Peripartum Cardiomyopathy in Delivering Mothers: A Validated Risk Model: PPCM Risk Prediction Model. *J Card Fail*. 2021 Feb;27(2):159-167. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.12.022. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33388467.

14. Liu LX, Arany Z. Maternal cardiac metabolism in pregnancy. *Cardiovasc Res*. 2014 Mar 15;101(4):545-53. doi: 10.1093/cvr/cvu009. Epub 2014 Jan 20. PMID: 24448314; PMCID: PMC3941596.

15. Fett JD, Ansari AA, Sundstrom JB, Combs GF. Peripartum cardiomyopathy: a selenium disconnection and an autoimmune connection. *Int J Cardiol*. 2002 Dec;86(2-3):311-6. doi: 10.1016/s0167-5273(02)00359-5. PMID: 12419571.

16. Fett JD. Viral infection as a possible trigger for the development of peripartum cardiomyopathy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007 May;97(2):149-50. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.01.012. Epub 2007 Mar 21. PMID: 17368646.

17. Haghighia A, Kaya Z, Schwab J, et al. Evidence of autoantibodies against cardiac troponin I and sarcomeric myosin in peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*. 2015 Nov;110(6):60. doi: 10.1007/s00395-015-0517-2. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26519371.

18. Sliwa K, Förster O, Libhaber E, Fett JD, Sundstrom JB, Hilfiker-Kleiner D, Ansari AA. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J*. 2006 Feb;27(4):441-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehi481. Epub 2005 Sep 5. PMID: 16143707.

19. Toescu V, Nuttall SL, Martin U, Kendall MJ, Dunne F. Oxidative stress and normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Nov;57(5):609-13. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01638.x. PMID: 12390334.

20. Rieke-Hoch M, Pfeiffer TJ, Hilfiker-Kleiner D. Peripartum cardiomyopathy: basic mechanisms and hope for new therapies. *Cardiovasc Res*. 2020 Mar 1;116(3):520-531. doi: 10.1093/cvr/cvz252. PMID: 31605117.

21. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*. 2007 Feb 9;128(3):589-600. doi: 10.1016/j.cell.2006.12.036. PMID: 17289576.

22. Halkein J, Tabruyn SP, Rieke-Hoch M, et al. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2013 May;123(5):2143-54. doi: 10.1172/JCI64365. Epub 2013 Apr 24. PMID: 23619365; PMCID: PMC3638905.

23. Costa MA. The endocrine function of human placenta: an overview. *Reprod Biomed Online*. 2016 Jan;32(1):14-43. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.10.005. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26615903.

24. Damp J, Givertz MM, Semigran M, et al.; IPAC Investigators. Relaxin-2 and Soluble Flt1 Levels in Peripartum Cardiomyopathy: Results of the Multicenter IPAC Study. *JACC Heart Fail*. 2016 May;4(5):380-8. doi: 10.1016/j.jchf.2016.01.004. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26970832; PMCID: PMC4851559.

25. Roh JD, Castro C, Yu A, et al. Placental senescence pathophysiology is shared between peripartum cardiomyopathy and preeclampsia in mouse and human. *Sci Transl Med*. 2024 Apr 17;16(743):eadi0077. doi: 10.1126/scitranslmed.adi0077. Epub 2024 Apr 17. PMID: 38630848.

26. Feridooni HA, MacDonald JK, Ghimire A, Pyle WG, Howlett SE. Acute exposure to progesterone attenuates cardiac contraction by modifying myofilament calcium sensitivity in the female mouse heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017 Jan 1;312(1):H46-H59. doi: 10.1152/ajpheart.00073.2016. Epub 2016 Oct 28. PMID: 27793852; PMCID: PMC5283917.

27. Goli R, Li J, Brandimarto J, Levine LD, et al. Genetic and Phenotypic Landscape of Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation*. 2021 May 11;143(19):1852-1862. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052395. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33874732; PMCID: PMC8113098.

28. Arany Z. It Is Time to Offer Genetic Testing to Women with Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation*. 2022 Jul 5;146(1):4-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059177. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35858163; PMCID: PMC9310056.

29. Jackson AM, Macartney M, Brooksbank K, et al. A 20-year population study of peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2023 Dec 21;44(48):5128-5141. doi: 10.1093/eurheartj/ehad626. PMID: 37804234; PMCID: PMC10733720.

30. Hu CL, Li YB, Zou YG, et al. Troponin T measurement can predict persistent left ventricular dysfunction in peripartum cardiomyopathy. *Heart*. 2007 Apr;93(4):488-90. doi: 10.1136/hrt.2006.087387. Epub 2006 Oct 25. PMID: 17065185; PMCID: PMC1861492.

31. Hoevelmann J, Engel ME, Muller E, Hohlfeld A, Böhm M, Sliwa K, Viljoen C. A global perspective on the management and outcomes of peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2022 Sep;24(9):1719-1736. doi: 10.1002/ehf.2603. Epub 2022 Jul 26. PMID: 35778990.

32. Amos AM, Jaber WA, Russell SD. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am Heart J*. 2006 Sep;152(3):509-13. doi: 10.1016/j.ahj.2006.02.008. PMID: 16923422.

33. Haghighia A, Röntgen P, Vogel-Claussen J, et al. Prognostic implication of right ventricular involvement in peripartum cardiomyopathy: a cardiovascular magnetic resonance study. *ESC Heart Fail*. 2015 Dec;2(4):139-149. doi: 10.1002/ehf2.12059. Epub 2015 Sep 30. PMID: 27774259; PMCID: PMC5054874.

34. Davis EM, Ewald G, Givertz MM, et al. Maternal Obesity Affects Cardiac Remodeling and Recovery in Women with Peripartum Cardiomyopathy. *Am J Perinatol*. 2019 Apr;36(5):476-483. doi: 10.1055/s-0038-1669439. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30184556.

35. Goland S, Modi K, Hatamizadeh P, Elkayam U. Differences in clinical profile of African-American women with peripartum cardiomyopathy in the United States. *J Card Fail*. 2013 Apr;19(4):214-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.03.004. PMID: 23582086.

36. Lindley KJ, Conner SN, Cahill AG, Novak E, Mann DL. Impact of Preeclampsia on Clinical and Functional Outcomes in Women with Peripartum Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2017 Jun;10(6):e003797. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003797. PMID: 28572214; PMCID: PMC5520674.

37. Forster O, Hilfiker-Kleiner D, Ansari AA, et al. Reversal of IFN-gamma, oxLDL and prolactin serum levels correlate with clinical improvement in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2008 Sep;10(9):861-8. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.005. Epub 2008 Sep 2. PMID: 18768352.

38. Xu H, Zhao L, Fu H, et al. Prognostic Value of Cardiac MRI Late Gadolinium Enhancement in Patients with Peripartum Cardiomyopathy: A Retrospective Study. *Curr Probl Cardiol.* 2023 Apr;48(4):101587. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101587. Epub 2023 Jan 9. PMID: 36634831.
39. McNamara DM, Starling RC, Cooper LT, et al. Clinical and demographic predictors of outcomes in recent onset dilated cardiomyopathy: results of the IMAC (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy)-2 study. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Sep 6;58(11):1112-8. doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.033. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2011 Oct 18;58(17):1832. PMID: 21884947; PMCID: PMC6467576.
40. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018 Sep 7;39(34):3165-3241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340. PMID: 30165544.
41. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, et al. Clinical Outcomes for Peripartum Cardiomyopathy in North America: Results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol.* 2015 Aug 25;66(8):905-14. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1309. PMID: 26293760; PMCID: PMC5645077.
42. Loyaga-Rendon RY, Pamboukian SV, Tallaj JA, Acharya D, Cantor R, Starling RC, Nafiel D, Kirklin J. Outcomes of patients with peripartum cardiomyopathy who received mechanical circulatory support. Data from the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. *Circ Heart Fail.* 2014 Mar 1;7(2):300-9. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000721. Epub 2014 Jan 17. PMID: 24443515.
43. Gevaert S, Van Belleghem Y, Bouchez S, et al. Acute and critically ill peripartum cardiomyopathy and 'bridge to' therapeutic options: a single center experience with intra-aortic balloon pump, extra corporeal membrane oxygenation and continuous-flow left ventricular assist devices. *Crit Care.* 2011;15(2):R93. doi: 10.1186/cc10098. Epub 2011 Mar 10. PMID: 21392383; PMCID: PMC3219357.
44. Rasmusson K, Brunisholz K, Budge D, et al. Peripartum cardiomyopathy: post-transplant outcomes from the United Network for Organ Sharing Database. *J Heart Lung Transplant.* 2012 Feb;31(2):180-6. doi: 10.1016/j.healun.2011.11.018. PMID: 22305380.
45. Stapel B, Kohlhaas M, Ricke-Hoch M, et al. Low STAT3 expression sensitizes to toxic effects of β -adrenergic receptor stimulation in peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2017 Feb 1;38(5):349-361. doi: 10.1093/eurheartj/ehw086. PMID: 28201733; PMCID: PMC5381590.
46. Papp Z, Édes I, Fruhwald S, et al. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol.* 2012 Aug 23;159(2):82-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.07.022. Epub 2011 Jul 23. PMID: 21784540.
47. Biteker M, Duran NE, Kaya H, et al. Effect of levosimendan and predictors of recovery in patients with peripartum cardiomyopathy, a randomized clinical trial. *Clin Res Cardiol.* 2011 Jul;100(7):571-7. doi: 10.1007/s00392-010-0279-7. Epub 2011 Jan 1. PMID: 21197536.
48. Benlolo S, Lefoll C, Katchatouryan V, Payen D, Mebazaa A. Successful use of levosimendan in a patient with peripartum cardiomyopathy. *Anesth Analg.* 2004 Mar;98(3):822-4, table of contents. doi: 10.1213/01.ane.0000099717.40471.83. PMID: 14980944.
49. Brogly N, Guasch E, Puertas L, Alsina E, Lopez T, Gilsanz F. [Acute early postpartum cardiac failure associated with dilated cardiomyopathy: successful treatment with intra-aortic balloon counter-pulsation and levosimendan]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;29(11):807-810. doi: 10.1016/j.annfar.2010.08.008.
50. Nieto Estrada VH, Molano Franco DL, Valencia Moreno AA, Rojas Gambasica JA, Jaller Bornacelli YE, Martinez Del Valle A. Reversion of Severe Mitral Insufficiency in Peripartum Cardiomyopathy Using Levosimendan. *J Clin Med Res.* 2015 Dec;7(12):998-1001. doi: 10.14740/jocmr2323w. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26566415; PMCID: PMC4625822.
51. Benezet-Mazuecos J, de la Hera J. Peripartum cardiomyopathy: a new successful setting for levosimendan. *Int J Cardiol.* 2008 Jan 24;123(3):346-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.11.171. Epub 2007 Feb 26. PMID: 17324479.
52. Kaur P, Kundra TS. Role of inhaled levosimendan in peripartum cardiomyopathy. *Saudi J Anaesth.* 2022 Oct-Dec;16(4):500-503. doi: 10.4103/sja.sja_297_22. Epub 2022 Sep 3. PMID: 36337420; PMCID: PMC9630672.
53. Kundra TS, Nagaraja PS, Bharathi KS, Kaur P, Manjunatha N. Inhaled levosimendan versus intravenous levosimendan in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve replacement. *Ann Card Anaesth.* 2018 Jul-Sep;21(3):328-332. doi: 10.4103/aca.ACA_19_18. PMID: 30052230; PMCID: PMC6078018.
54. Desai HN, Sangurima L, Malik MM, et al. Therapeutic Development of Levosimendan in Acute and Advanced Heart Failure: A Systematic Review. *Cureus.* 2023 Apr 19;15(4):e37844. doi: 10.7759/cureus.37844. PMID: 37214028; PMCID: PMC10198665.
55. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Golland S, Elkayam U. Peripartum Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jan 21;75(2):207-221. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.014. PMID: 31948651.
56. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation.* 2010 Apr 6;121(13):1465-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901496. Epub 2010 Mar 22. Erratum in: *Circulation.* 2010 Jun 1;121(21):e425. Struhman, Ingrid [corrected to Struman, Ingrid]. PMID: 20308616.
57. Haghighi A, Podewski E, Libhaber E, et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol.* 2013 Jul;108(4):366. doi: 10.1007/s00395-013-0366-9. Epub 2013 Jun 28. PMID: 23812247; PMCID: PMC3709080.
58. Hilfiker-Kleiner D, Haghighi A, Berliner D, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multi-centre randomized study. *Eur Heart J* 2017;38:2671-2679. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx355>.
59. Tremblay-Gravel M, Marquis-Gravel G, Avram R, et al. The effect of bromocriptine on left ventricular functional recovery in peripartum cardiomyopathy: insights from the BRO-HF retrospective cohort study. *ESC Heart Fail.* 2019 Feb;6(1):27-36. doi: 10.1002/ehf2.12376. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30565890; PMCID: PMC6351886.
60. Radakrishnan A, Dokko J, Pastena P, Kalogeropoulos AP. Thromboembolism in peripartum cardiomyopathy: a systematic review. *J Thorac Dis.* 2024 Jan 30;16(1):645-660. doi: 10.21037/jtd-23-945. Epub 2024 Jan 16. PMID: 38410599; PMCID: PMC10894371.
61. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:1096-1105. doi: 10.1002/ehf2.586.
62. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scien-

tific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Dec 6;134(23):e579-e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000455. Epub 2016 Nov 3. Erratum in: *Circulation*. 2016 Dec 6;134(23):e652. doi: 10.1161/CIR.0000000000000474. PMID: 27832612.

63. Goland S, Weinstein JM, Zalik A, Kuperstein R, Zilberman L, Shimoni S, Arad M, Ben Gal T, George J. Angiogenic Imbalance and Residual Myocardial Injury in Recovered Peripartum Cardiomyopathy Patients. *Circ Heart Fail*. 2016 Nov;9(11):e003349. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003349. PMID: 28029641.

64. Lampert MB, Weinert L, Hibbard J, Korcarz C, Lindheimer M, Lang RM. Contractile reserve in patients with peripartum cardiomyopathy and recovered left ventricular function. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Jan;176(1 Pt 1):189-95. doi: 10.1016/s0002-9378(97)80034-8. PMID: 9024112.

65. Canobbio MM, Warnes CA, Aboulhosn J, et al. Management of Pregnancy in Patients with Complex Congenital Heart Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Feb 21;135(8):e50-e87. doi: 10.1161/CIR.0000000000000458. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28082385.

66. Pachariyanon P, Bogabathina H, Jaisingh K, Modi M, Modi K. Long-Term Outcomes of Women with Peripartum Cardiomyopathy Having Subsequent Pregnancies. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Jul 4;82(1):16-26. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.043. PMID: 37380299.

Отримано/Received 10.07.2024

Рецензовано/Revised 17.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 24.07.2024

Information about authors

Yaroslav M. Lutai, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Department of Intensive Care and Resuscitation, State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regeneration Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ymlutai@gmail.com; phone: +380 (68) 866-88-44, +380 (44) 275-65-44; <https://orcid.org/0000-0002-1776-8003>

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

Information about funding. The work was carried out within the framework of the National Development Program "To study the peculiarities of the development and course of acute coronary syndrome and to justify approaches to secondary prevention in patients with high cardio-renal-metabolic risk in the conditions of the COVID-19 pandemic", state registration number: 0121U111517.

Ya.M. Lutai

State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regeneration Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Peripartum cardiomyopathy: current state of the problem

Abstract. Peripartum cardiomyopathy (PCMP) is cardiomyopathy with left ventricular systolic dysfunction that develops in late pregnancy or in the first months of postpartum period. Clinical manifestations can vary from mild or moderate to severe symptoms of heart failure with significant functional limitation and high mortality. PCMP has a rather heterogeneous and incompletely studied pathophysiology, which includes hormonal, vascular, metabolic, and immunological pathways, whose implementation becomes possible on the background of genetic predisposition. Treatment is based on heart failure

therapy, taking into account the risks associated with pregnancy and lactation. Bromocriptine is being considered as a specific therapy; however, the level of evidence for such treatment is insufficient. The article covers basic information about the pathophysiology, diagnosis, prognosis, prevention and treatment of PCMP at the current stage. For writing this review, the literature search was conducted using the MEDLINE, Scopus, and Web of Science databases.

Keywords: peripartum cardiomyopathy; diagnosis; treatment; review

УДК 616-001.45:355.01

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.7.2024.1773>Макаров В.В.^{1,2}, Негодуйко В.В.^{1,2}, Феськов В.М.¹, Петюнін О.Г.¹, Смоляник К.М.¹, Сизий М.Ю.¹¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна²Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, м. Харків, Україна

Особливості патогенезу бойової травми

Резюме. Світова тенденція військової хірургії останніх десятиліть — поліпшення результатів лікування бойової травми, зниження як ранньої, так і пізньої летальності, що пов'язують з навчанням учасників бойових дій надання першої медичної допомоги, самопомоги, поліпшенням медичної логістики, упровадженням принципів хірургії контролю ушкоджень і ранньої ресусцитації, етапністю допомоги. Однак у структурі летальності, особливо пізньої, провідні позиції, як і раніше, посідають гостре ушкодження легень, гострий респіраторний дистрес-синдром, поліорганна недостатність, патогенезу яких і присвячено цей огляд. Понятійний інструмент даного огляду виходить за межі звичайного хірургічного. Однак як бойова травма потребує мультисистемного підходу, так і проблема поліорганної недостатності може бути вирішена лише при взаємодії різних дисциплін, тому лише такий рівень розуміння відкриває перспективу подальшого розвитку.

Ключові слова: бойова травма; поліорганна недостатність; патогенез

Травма — порушення цілісності й функцій тканин/органів унаслідок зовнішнього впливу факторів навколишнього середовища, що перевищують межу витривалості біологічних структур, з розвитком місцевих і загальних реакцій. Бойова травма в 35 % випадків має поєднаний/множинний або комбінований характер, становлячи вищий ступінь ушкодження тканин людини, і зумовлює загибель 60 % поранених безпосередньо в момент поранення, 25 % — протягом перших 24 годин після поранення (у разі ненадання допомоги, а також під час початкових реанімаційних заходів) і ще 1–30 % — на етапах надання медичної допомоги [1–3]. Провідними причинами смерті на полі бою є ушкодження головного мозку, геморагічний шок, обструкція дихальних шляхів, гостра дихальна недостатність [4]. При цьому миттєва смерть асоційована з анатомічними змінами, несумісними з життям, смерть у найближчі години обумовлена зривом механізмів компенсації анатомо-функціональних наслідків ушкодження. Причиною смертності на пізніх термінах є поліорганна недостатність (ПОН), патогенез якої відбувається часом на субклітинному рівні і тісно пов'язаний із початковими

компенсаторно-приспосувальними реакціями, які, будучи пролонгованими в часі, трансформуються у свою протилежність, підтверджуючи філософський закон боротьби та єдності протилежностей. Доречно нагадати, що адаптаційні синдроми є ключовими механізмами захисту, виживання і відновлення після агресії. Отже, загальний характер міркувань демонструє той факт, що в процесі лікування по змозі необхідно прагнути найшвидшого відновлення гомеостазу, оскільки механізми адаптації мають властивість не тільки виснажуватися, а й ініціювати нові *circulus vitiosus*.

Біль, кровотеча/крововтрата, пізніше інфекція — первинні ініціатори наступних патофізіологічних зрушень при травмі. Кожен із зазначених феноменів спочатку має власні закони розвитку, проте надалі їх причинно-наслідкові ефекти підпорядковуються універсальним закономірностям синдрому системної запальної реакції/поліорганної недостатності — події, у якій сходяться вектори порушень незалежно від тригерних механізмів.

Біль — суб'єктивне переживання неприємного відчуття різного ступеня вираженості в певній частині тіла,

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Макаров Віталій Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії № 4, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: docvmmakarov@gmail.com; тел.: +380 (67) 951-83-82; лікар-хірург хірургічного відділення хірургічної клініки, Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, вул. Культури, 5, м. Харків, 61058, Україна

For correspondence: Vitalii V. Makarov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: docvmmakarov@gmail.com; phone: +380 (67) 951-83-82; Surgeon at the Surgical Department of the Surgical Clinic, Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kulturny st., 5, Kharkiv, 61058, Ukraine

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

що формує поведінку, яка спрямована на полегшення чи припинення переживання [5]. Відома роль болю в активації симпатoadреналової системи й гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїд-адреналової осі як компенсаторно-приспосувальної відповіді на стрес, спричинений травмою [6, 7]. Підвищення тонуусу симпатичної нервової системи ініціює тахікардію, артеріолоспазм, збільшує силу серцевих скорочень [11]. Вплив на дихальну систему зводиться до гіпервентиляції, розширення бронхів [8]. Зазначені зміни мають адаптивне значення в широкому діапазоні подій від реакції «біжи або бий» [6] до геморагічного шоку [7]. У першому випадку для форсованої фізичної активності клітинам потрібна підвищена кількість глюкози й кисню, що досягається перерозподілом кровопостачання на користь головного мозку, серця і м'язів за рахунок шкіри, органів спланхнічного басейну. Наднормальний рівень глюкози досягається контрінсулярною дією гормонів стресу, адреналіном, кортизолом, кортикостероном, секреція яких підвищується внаслідок активації гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи.

Кровотеча залишається головною причиною бойових втрат [8]. Унаслідок втрати внутрішньосудинного об'єму знижується венозне повернення, що призводить до зменшення серцевого викиду і, як наслідок, зниження артеріального тиску, що погіршує тканину перфузію [9]. При гіповолемічному/геморагічному шоку також відбувається перерозподіл крові, однак у цій ситуації вирішується принципово інше завдання — це спроба привести у відповідність об'єм циркулюючої крові й об'єм судинного русла з метою підтримки кровопостачання життєзабезпечувальних органів — головного мозку й серця [10]. З одного боку, включаються адаптивні механізми, націлені на збільшення загального периферичного опору судин/скорочення об'єму судинного русла, що реалізується через вазоконстрикторний вплив симпатичної нервової системи й гуморальної регуляції, а з іншого — розвиваються реакції, спрямовані на поповнення об'єму циркулюючої крові, які мають декілька рівнів реалізації: залучення інтерстиціальної рідини до судинного русла (наслідок артеріоло-/веноспазму), залучення депонованої крові паренхіматозних органів і вен (ефект веноспазму), затримка рідини в організмі (реалізується через гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову вісь) [11]. Зазначений феномен, відомий як централізація кровообігу, відбувається за рахунок зниження кровопостачання шкіри, м'язів, органів спланхнічного басейну, нирок, що може виступати пусковим механізмом розвитку ускладнень у постшоківому періоді, таких як гостра ниркова, гостра печінкова, гостра ентеральна недостатність, синдром системної запальної реакції, респіраторний дистрес-синдром дорослих, ПОН. Тривалий периферичний артеріолоспазм призводить до зниження доставки кисню і нутрієнтів до тканин, розвитку гіпоксії/ішемії, переключення метаболізму клітин на анаеробний гліколіз, накопичення лактату, неорганічних фосфатів, кисневих радикалів і зрештою — до розвитку ацидозу [12], що зрушує криву дисоціації оксигемоглобіну вправо (ефект Бора) і полегшує віддачу кисню ткани-

нам [13]. Неспроможність анаеробного гліколізу ефективно забезпечити клітину енергією є однією з причин гіпотермії, яка зміщує криву дисоціації гемоглобіну вліво [13]. Отже, залежно від вираженості гіпотермії та ацидозу дисоціація оксигемоглобіну посилюється або послаблюється, що частково пояснює різну чутливість поранених щодо реанімаційних заходів [14].

Фізіологічно артеріоли функціонують у певному діапазоні напруги кисню крові, їх адаптація до гіпоксії та ацидозу інституційно невелика на відміну від венул. Унаслідок цього відбувається паретичне розширення артеріол при венулоспазмі, що зберігається. Виникає ситуація, коли приплив посилений, а відтік утруднений [15]. Отже, всередині капіляра виникає градієнт тиску, що є різницею між інтракапілярним гідростатичним і колоїдно-осмотичним тиском і гідростатичним і колоїдно-осмотичним тиском інтерстиціального простору [16], що є одним з механізмів екстравазації плазми, формених елементів крові. Клінічною маніфестацією цієї події є декомпенсація шоку, хоча він все ще може бути оборотним. У цей момент відбувається зародження багатьох процесів, що призводять до негативних наслідків: порушення реологічних властивостей крові; активація лейкоцитів; сладжування еритроцитів і агрегація тромбоцитів; прогресування гіпоксії/ішемії; ішемічне, а надалі — імунне цитокін-опосередковане місцеве або дистантне ушкодження ендотелію; розвиток ДВЗ-синдрому; ініціація синдрому системної запальної реакції та ПОН.

Унаслідок ішемічного ушкодження тканин із клітин починають вивільнятися і надходити в системний кровотік молекулярні патерни, пов'язані з ушкодженням (англ. damage-associated molecular patterns, DAMPs), — мітохондріальна ДНК і формілпептиди — ініціатори запалення [17]. Вважається, що мітохондрії є еволюційно закріпленими ендосимбіонтами, що мають бактеріальне походження і, як наслідок, подібну до бактеріальної послідовність нуклеотидів у нуклеїнових кислотах або амінокислот у поліпептидах [18]. У результаті DAMPs здатні активувати поліморфноядерні нейтрофіли через формілпептид-рецептор-1 і Toll-подібний рецептор, TLR 9 — патернрозпізнавальні рецептори [17], що в підсумку призводить до трансміграції та дегрануляції поліморфноядерних нейтрофілів. Даний пул DAMPs є другою генерацією, оскільки зазначені патерни первинно утворюються в результаті прямого травматичного ушкодження.

Другий шлях активації поліморфноядерних лейкоцитів пов'язаний з молекулярними патернами, що асоційовані з патогенами (англ. pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), він задіює ті ж рецептори і той же внутрішньоклітинний шлях активації, що і DAMPs [19]. Зазначені механізми мають захисний характер, оскільки спрямовані на елімінацію чужорідних антигенів або змінених автоантигенів — флогенів, відповідальних за розвиток запалення і в подальшому — за регенерацію, вони реалізуються через фагоцитоз, генерування нейтрофільних позаклітинних пасток, активних форм кисню й азоту. Отже, DAMPs і PAMPs є первинними індукторами запалення при травмі й кро-

вотечі. Активовані моноцити, макрофаги, нейтрофіли, ендотеліоцити починають продукувати широкий спектр біологічно активних речовин, ферментів і цитокінів, що мають різнобічний вплив на запальний процес, а також на репаративну регенерацію. TNF- α , підвищуючи продукцію оксиду азоту (NO), активує циклооксигеназний шлях, зумовлює синтез тромбоксанів, простагландинів і тромбоцит-активуючого фактора, роблячи внесок у підвищення коагуляційного потенціалу. IL-6 сприяє синтезу С-реактивного білка, прокальцитоніну, фібриногену, факторів комплементу. Крім того, IL-6 регулює ріст і диференціювання лімфоцитів, активацію натуральних кілерів і нейтрофілів. IL-8 бере участь у рекрутингу лейкоцитів та активації цих клітин у зонах ушкодження. Рівні IL-8 корелюють із розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому в травмованих [20]. IL-10, синтезований лімфоцитами й моноцитами, — протизапальний цитокін, здатний повністю блокувати продукцію TNF- α , IL-6, IL-8.

Тяжка травма модифікує функціональний стан нейтрофілів, пейзаж мембранних рецепторів і тривалість життя лейкоцитів, що потенційно сприяє розвитку ускладнень, таких як синдром системної запальної реакції та ПОН [21]. У роботах [22] продемонстровано поєднання травми й крововтрати з підвищеною експресією генів, відповідальних за активацію про- і протизапальних реакцій вродженого імунітету, і пригніченням адаптивного імунітету. Дана реакція була визначена авторами як геномний шторм, що супроводжується зміненою експресією понад 80 % транскриптому лейкоцитів протягом 28 днів після травми, з найбільшим підвищенням експресії рецепторів інтегринів, екстравазації лейкоцитів, сигнальних рецепторів IL-6, toll-fs [23]. У результаті молекулярні патерни, асоційовані з патогеном (PAMPs), а також молекулярні патерни, асоційовані з травмою (DAMPs), призводять до активації ендотелію. Альтернативний шлях активації ендотелію реалізується прозапальними цитокінами TNF- α , IL-6, IL-1, IL-8, компонентами комплементу, нейтрофільними екстрацелюлярними пастками, а також ангіотензином II, які, активуючи нуклеарний фактор κ B, ініціюють підвищення рівнів експресії молекул адгезії: VCAM-1, ICAM-1, Е-селектину, Р-селектину з подальшою адгезією моноцитів та їх субендотеліальною міграцією, яка здійснюється завдяки взаємодії білка хемоатрактанта моноцитів MCP-1 і його рецептора — хемокинового рецептора С-С 2-го типу. Результатом є підвищення місцевого чи системного проадгезивного, прозапального й проапоптотичного ефектів [24]. Вищезазначені події асоційовані зі зниженою експресією молекул, відповідальних за презентацію антигенів та активацію Т-лімфоцитів. Отже, нове розуміння подій при травмі зводиться до того, що в результаті ушкодження відбувається швидка рання індукція *про- і протизапальних реакцій уродженого імунітету* з одномоментним пригніченням *адаптивного імунітету*, що видозмінює парадигму, згідно з якою клінічний перебіг посттравматичного періоду визначається співвідношенням SIRS/CARS. Крім того, існує гіпотеза, що *нормальна* відповідь на тяжку травму на системному рівні супроводжується активацією протизапальних, а

на місцевому — *прозапальних* реакцій, що є профілактикою генералізації запалення. Загальновизнано, що імунна відповідь контролюється нейроендокринною, нервовою та імунною системами. Прозапальні цитокіни IL-1, IL-6, IL-2, TNF- α , IL-12 здатні активувати гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову вісь, що супроводжується підвищеними рівнями секреції адренкортикотропного гормону й кортизолу. Останній здатний безпосередньо, а також опосередковано, за рахунок глюкокортикоїдів, інгібувати синтез багатьох прозапальних цитокінів, включно з TNF- α . Глюкокортикоїдам приписують здатність викликати циркуляторну нейтрофілію в поєднанні з лімфопенією, а також інгібувати апоптоз нейтрофілів. Адренкортикотропний гормон, як передбачається, має прямий протизапальний ефект. Взаємодію з нервовою системою здійснюють цитокіни й гормони, що проникають через гематоенцефалічний бар'єр у гіпофіз, забезпечуючи сенсорну (аферентну) функцію. Другий механізм реалізується через пряму взаємодію медіаторів запалення із сенсорними нейронами вегетативної нервової системи, які по провідних волокнах блукаючого нерва досягають стовбура мозку [25]. Еферентні сигнали направляються в черевне сплетення, де взаємодіють з адренергічними клітинами селезінкових нервів, аксони яких, викидаючи норадреналін, активують певні клони Т-клітин, які через низку сигнальних молекул сприяють зменшенню синтезу TNF- α , IL-1 макрофагами селезінки. Крім того, симпатичні нервові волокна за допомогою викиду адренергічних нейротрансмітерів у тканині здатні безпосередньо впливати на клітини вродженого імунітету, що експресують α - і β -адренергічні рецептори, що викликає модуляцію синтезу цитокінів [26]. Доведено [27] вплив блукаючого нерва шляхом регуляції викиду допаміну на моноцити й макрофаги, що експресують допамінові рецептори, який полягав у зниженні синтезу TNF- α при стимуляції ліпополісахаридом. Зазначена кооперація нейроендокринної, нервової та імунної систем дозволила низці авторів говорити про «запальний рефлекс» [25].

Ендотелій і глікокалікс мають важливе значення в становленні адаптивних реакцій і розвитку ускладнень. Глікокалікс є мережею розчинних компонентів, яка вистилає поверхню ендотелію, виступаючи в просвіт судини [28]. У неушкодженому стані глікокалікс відповідає за модуляцію тонусу судин, передачу клітинних сигналів, регуляцію проникності й обміну рідиною в мікросудинах, управління міжклітинними взаємодіями. Клітинна мембрана представлена сульфатованими протеогліканами, що складаються з центрального білка і бокових відгалужень — глікозаміногліканів: гепарансульфату, гіалуронової кислоти, хондроїтинсульфату [29], що пояснює феномен автогепаринізації при руйнуванні глікокаліксу [30]. Центральний білок є також джерелом ендогенного гепарансульфату [31]. Поверхня несе негативний заряд [32]. У фізіологічних умовах позитивно заряджені розчинні плазмові білки, ферменти, фактори росту, цитокіни, амінокислоти, катіони й вода затримуються в глікокаліксі, формують ендотеліальний бар'єр між рецепторами й лігандами [33], запобігаючи лейкоцитарно-/тромбоцитарно-ендотеліальній адгезії.

Останніми десятиліттями вважають, що протеоглікани глікокаліксу накопичують ферменти, здатні інактивувати активні форми кисню [34].

Дослідження [35, 36] показали, що однією з ранніх реакцій на політравму, геморагічний шок є злизування ендотеліального глікокаліксу, що ініціюється шедазами (від англ. shed — злизуватися): матриксними метало-протеїназами, гепараназами, гіалуронидазами, протеазами, які відповідальні за запальні зміни й підвищену проникність ендотелію. Крім того, деградація мембрани глікокаліксу супроводжується вивільненням у кровотік структурного компонента центрального білка синдекану-1, який може виступати як молекулярний патерн, асоційований з ушкодженням (DAMPs) [37]. Зазначені події призводять до ендотеліального ушкодження по другому колу й ускладнюють шок і запалення, будучи незалежними предикторами смерті в поранених і травмованих [38]. Наступним ушкоджуючим впливом є вивільнення фактора фон Віллебранда (vWF) з тілець Вайбеля — Паладе клітин ендотелію при його деградації, що призводить до агрегації та адгезії тромбоцитів після зв'язування з тромбоцитарним глікопротеїном (GP) 1b [39].

Глікокалікс робить внесок у створення градієнта колоїдного тиску між інтраваскулярним просвітом і інтерстиціальним відсіком, впливаючи на проникність і вектор руху рідини, що лежить в основі адаптивної гідремічної реакції, спрямованої на залучення інтерстиціальної рідини в судинне русло, і навпаки, при руйнуванні глікокаліксу має місце субендотеліальна ретенція рідини з подальшою екстравазацією — механізм, що посилює гіповолемію [16] й обумовлює секвестрацію рідини в третьому просторі (у тому числі в трахеобронхіальному дереві й альвеолах), набряки периваскулярного простору, погіршення транспорту кисню і нутрієнтів і, зрештою, обтяження гіпоксії, метаболічних розладів. Агрегація тромбоцитів та індукція коагуляційного каскаду також є похідними ендотеліального ушкодження.

Деякі дослідження було присвячено перевірці гіпотези, що активація симпатoadреналової системи сприяє ендотеліальному ушкодженню. Показано [40], що ступінь тяжкості геморагічного шоку, будучи оціненим за дефіцитом основ або рівнем сироваткового лактату, корелює з масивністю злизування глікокаліксу, про яку можна судити за концентраціями сироваткових синдекану-1 і розчинного тромбомодуліну — деривату ендотеліального зв'язаного білка — рецептора тромбіну, а тяжкий геморагічний шок призводить до ендотеліального ушкодження ще до початку ресусcitaції. Xu et al. в експериментальній тваринній моделі слідом за кровотечею виконували хімічну симпатичну денервацію та виявили зниження рівнів сироваткових синдекану-1 і розчинного тромбомодуліну, що вказує на захисний, протизапальний і антифібринолітичний ефекти блокади симпатичного впливу [41]. Отже, активація симпатoadреналової системи на певному етапі втрачає адаптивний характер, набуваючи прямого ушкоджуючого впливу на ендотелій [42]. Це ж

дослідження констатує, що активація симпатoadреналової системи й ендотеліопатія є незалежними предикторами смерті в поранених і травмованих.

Клінічними еквівалентами ендотеліальної дисфункції є потреба об'ємної волемічної підтримки, застосування вазопресорів, ознаки коагулопатії, зниження кількості тромбоцитів периферичної крові, позитивний водний баланс [43]. У тих, хто вижив, явища ендотеліального ушкодження піддавались зворотному розвитку протягом 7 діб [44, 45].

Патологоанатомічні зміни представлені інтерстиціальним набряком внутрішніх органів, поліморфноядерною інфільтрацією, особливо легень і кишечника [46].

Експериментальними роботами [47] доведено часткове відновлення глікокаліксу трансфузією замороженої плазми. На сьогодні раннє застосування компонентів крові при геморагічному шоку, політравмі є загальноновизнаним і призвело до значного скорочення ранньої смертності [28, 48].

Рекрутування лейкоцитів до місця запалення/ушкодження відбувається шляхом екстравазації та міграції, які забезпечуються молекулами клітинної адгезії та хемотаксисом [49]. Рекрутинг відбувається в кілька етапів: 1) захоплення лейкоцита запаленим ендотелієм венул; 2) ролінг; 3) повільний ролінг; 4) повна активація та зупинка. Процес повної активації та зупинки нейтрофілів потребує різкого збільшення спорідненості інтегринів до лігандів, експонованих на ендотеліальних клітинах [50]. Інтегрини — трансмембранні рецептори, що опосередковують адгезію «клітина — клітина» та «клітина — позаклітинний матрикс». β_2 -інтегрини циркулюючих лейкоцитів неактивні. Під час ролінгу по запаленому ендотелію венул вони частково активуються, що викликано взаємодією з рецептором ролінгу Р-селектин глікопротеїновим лігандом-1 (PSGL-1) [51], що критично значуще для зупинки ролінгу нейтрофілів. Активація інтегрину ініціюється хемокіновими рецепторами й молекулами адгезії [52]. Хемокіни, зокрема IL-8, вивільняються макрофагами й іммобілізуються на поверхні ендотелію. Лейкоцити, що котяться, експресують комплементарні рецептори IL-8, негайно зупиняються [53], після чого сплющуються і починають «повзати» по ендотелію, шукаючи сприятливе місце для трансміграції крізь ендотеліальний бар'єр. Одночасно відбувається процес поляризації цитоплазматичної мембрани, унаслідок якої формуються ламеліподії, спрямовані в бік хемотаксичного градієнта, що зумовлює вектор міграції [54]. Подальший маршрут прокладається між сусідніми ендотеліоцитами, парацелюлярно або безпосередньо через ендотеліоцит, трансцелюлярно. У процес діapedезу залучаються молекули адгезії ендотелію: ICAM-1, -2, молекула адгезії судинного ендотелію 1-го типу, сполучні молекули адгезії JAM-A і JAM-C, PECAM-1, CD99 та ендотеліальна клітинно-селективна молекула адгезії [55]. Після встановлення міцної адгезії взаємодії між нейтрофілами й ендотеліоцитами здійснюються відповідно через β_2 -інтегрин та ICAM-1, що викликає фосфорилування судинно-ендотеліального кадгерину і, зрештою, ослаблення міжклітинних з'єднань ендотелію.

теліоцитів [56]. Згодом лейкоцити мігрують через стик ендотеліоцитів за допомогою послідовних взаємодій з адгезивними молекулами JAM-A [57] і потім PECAM [16] ендотелію. Кількісний внесок трансцелюлярного шляху може змінюватись залежно від судинного русла, а також від інтенсивності запалення тканини [58]. Нарешті лейкоцити долають шар періцитів, базальну мембрану венул і досягають запалених інтерстиціальних тканин [59]. Слід зазначити, що нейтрофіли здатні залишати вогнище запалення в разі його деескалації [60], а також мігрувати у віддалені від первинного афекту органи й тканини, сприяючи генералізації запалення [61].

Хемотаксис обумовлюють хемоатрактанти: хемокіни, анафілотоксини комплементу, деривати ліпідів і N-формілпептидази різного походження [62]. Продукт активації комплементу C5a, найбільш потужний хемотаксичний анафілатоксин, взаємодіє з рецептором C5aR1, експресія якого підвищується при політравмі й геморагічному шоку [63]. Зв'язування рецептора C5aR1 стимулює хемотаксис, вивільнення ферментів внутрішньоклітинних гранул, внутрішньоклітинний вихід Ca^{2+} й утворення супероксиду [64] і має виражену прозапальну спрямованість. Блокада C5a-C5aR1 осі стабілізувала функціональний стан нейтрофілів, знижувала ймовірність розвитку ПОН, поліпшувала результати експериментального сепсису [42, 65].

Сучасні реанімаційні стратегії призвели до значного скорочення ранньої смертності [48]. Пізня смертність внаслідок травми зменшується протягом останніх десятиліть, проте основні причини залишаються незмінними: ПОН, гостра легенева недостатність, гострий респіраторний дистрес-синдром [66]. Дві події — *системна запальна відповідь* і *гіпоксія* — становлять основу патогенезу поліорганної недостатності [67]. Факт, що дисфункція/недостатність розвивається паралельно в кількох органах, передбачає єдину патогенетичну закономірність. Дивним виявилось те, що при розгорнутій клінічній картині ПОН *запального генезу* функціонально неспроможні органи демонстрували мінімальні ознаки загибелі клітин [23], що спостерігалось навіть у померлих [68]. Електронна мікроскопія не дозволила виявити будь-яких системно відтворюваних специфічних змін, характерних для ураженого органа при ПОН на ґрунті синдрому системної запальної реакції [69]. При цьому відновлення функції відбувалося досить швидко, навіть якщо уражений орган інституційно мав низький регенераторний потенціал [70]. Висновок з вищевказаних міркувань зводиться до того, що патологічні зміни, які сприяють розвитку ПОН запального генезу, відбуваються на субклітинному, часом молекулярному рівні, не торкаючись морфології клітин. Навпаки, *гіпоксія*, що супроводжується практично повним пригніченням синтезу АТФ, призводить до формування вогнищ некрозу в уражених органах [69]. Вищезгадані пускові механізми мають взаємопроникні маршрути розвитку ПОН, через що важко з певністю говорити про первинного «ініціатора» тих чи інших причинно-на-

слідкових подій. Однак це дозволяє зробити висновок, що початкові зміни призводять до дисфункції клітин і є потенційно оборотними. І лише органоспецифічна резистентність до гіпоксії визначає ступінь і час настання ушкоджень плазматичних мембран, супутніх щодо ПОН [71]. Дезінтеграція плазматичних мембран порушує багато функцій, що призводить до серйозної клітинної дисфункції, яка швидко розвивається [72]. Цілісність плазматичних мембран є основою клітинного циклу, тому в результаті відбору були закріплені механізми відновлення мембран, такі як екзоцитоз, ендоцитоз, злушення ектосом і ремоделювання мембрани під дією білків [72], що обґрунтовує висновок, що нормальне функціонування органа визначається здатністю підтримувати обіг клітин, тобто його репаративно-відновлювальним потенціалом на клітинному й субклітинному рівнях.

При *системному запаленні* імунні клітини виділяють у *позаклітинну рідину активні форми азоту й кисню*, здатні атакувати патогени, а також клітини хазяїна, основною мішенню при цьому є ліпідний шар плазматичних мембран. Активні форми кисню й азоту також вивільняються *внутрішньоклітинно*, їх генерація пов'язана з мітохондріальним ланцюгом перенесення електронів, що генерує O_2^- , а також із синтазами оксиду азоту. O_2^- і NO служать внутрішньоклітинними месенджерами, якщо виробляються у фізіологічних кількостях, проте при системній запальній реакції їх рівні підвищуються [72], поки не стануть достатніми для утворення ONOO — пероксинітриту, який викликає ушкодження мембран мітохондрій та ендоплазматичного ретикулуму, що супроводжується двома ефектами: 1) виділення внутрішньоклітинних ферментів у позаклітинну рідину, тобто DAMPs; 2) прогресуюче зниження синтезу АТФ, що запускає нові порочні кола порушень клітинного метаболізму. При *гіпоксичному ураженні* додатковим активатором окиснювального стресу є вивільнення іонів заліза з феритину, які є ефективними каталізаторами перекисного окиснення ліпідів, що необоротно ушкоджує мітохондрії. Цій дії можна запобігти шляхом хелатування іонів заліза, наприклад NO [73]. Слід зазначити, що NO може бути шкідливим у присутності кисню при запаленні, утворюючи ONOO — пероксинітрит, і корисним у гіпоксичних умовах, інактивуючи іони заліза. Також показано, що антиоксидантна терапія знижує ризик розвитку ПОН [74].

Фосфоліпази — це сімейство ферментів, які розщеплюють ефірні зв'язки у фосфоліпідах, вивільняючи жирні кислоти й лізофосфоліпіди, що контролюють низку сигнальних клітинних шляхів. Виділяють Ca^{2+} -залежну цитозольну і Ca^{2+} -незалежну секреторну фосфоліпазу A_2 . Останню відносять до білків гострої фази, її експресія регулюється прозапальними цитокінами IL-1, TNF- α . Фосфоліпаза A_2 гідралізує фосфоліпіди мембран бактерій, а також клітин хазяїна. Їй відводять ключову роль у розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому [75].

IL-1 активує внутрішньоклітинну фосфоліпазу A_2 протягом декількох хвилин [76], що веде до ушкоджен-

ня мітохондрій. Дисфункція мітохондрій призводить до зниження рівня АТФ, підвищуючи концентрацію цитозольного кальцію, який додатково активує фосфоліпазу. Продукти розпаду ліпідів мають детергентний ефект, який посилює ушкодження мембран і викликає витік внутрішньоклітинного вмісту в позаклітинні рідини, являючи собою DAMPs.

Третій механізм ушкодження мембран, що супроводжує розвиток ПОН, — взаємодія мембран з так званими пороутворювальними білками, які використовуються імунною системою для знищення патогенів

[77]. Представник пороутворювальних білків, gasdermin D, активний у нейтрофілах і відіграє вирішальну роль у формуванні нейтрофільних позаклітинних пасток. Надмірне утворення цих пасток посилює недостатність органів у септичних пацієнтів, тоді як його пригнічення послаблює ПОН [78]. Представниками пороутворювальних білків є компоненти комплементу (C5, C6, C7 і C8), які називаються мембраноатакуючим комплексом. Надмірна активація системи комплементу асоціюється з прогресуванням ПОН [79]. Схема патогенезу ПОН подана на рис. 1.

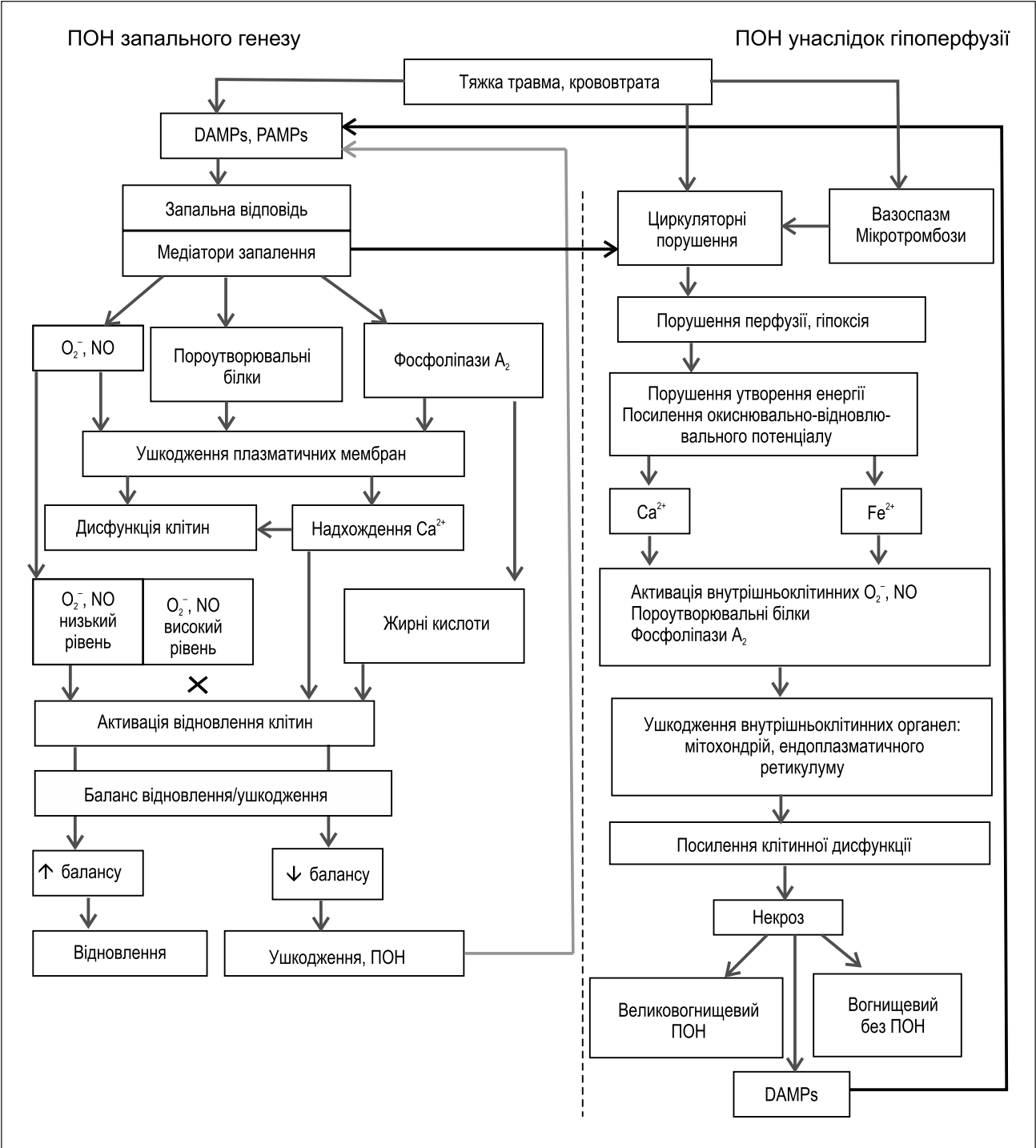


Рисунок 1. Патогенез ПОН різного генезу за A.V. Kozlov і J. Grillari [80], зі змінами

Висновки

1. В основі розвитку поліорганної недостатності при травмі й крововтраті лежать дві події — гіперперфузія та надмірно виражене запалення зі взаємопроникними й взаємодоповнюючими причинно-наслідковими механізмами.

2. Адаптивні й патологічні реакції мають єдині механізми ініціації та, імовірно, є універсальними для всіх органів і систем.

3. Патогенез ускладнень бойової травми відбувається на системному, органному, клітинному, субклітинному й молекулярному рівнях.

4. Поліпшення результатів лікування бойової травми в даний час пов'язане з упровадженням у практику принципів хірургії контролю ушкоджень і ранньої ресусцитації, які впливають на патогенез/танатогенез на системному, органному, клітинному рівнях.

5. Подальше поліпшення результатів лікування бойової травми можна очікувати за можливості модифікувати індивідуальну відповідь на субклітинному/молекулярному рівні.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не має фінансування і виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри хірургії № 4 Харківського національного медичного університету.

Внесок авторів. Макаров В.В., Негодуйко В.В. — концепція та дизайн дослідження; Феськов В.М. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті, загальне редагування; Петюнін О.Г. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті; Смоляник К.М. — написання статті; Сизий М.Ю. — переклад літературних джерел.

Список літератури

1. *Instructions on military field surgery* / edited by K.V. Gumenyuka, S.O. Korolya. It was dying. Kyiv: Lyudmila Publishing House, 2024. 572 p.
2. Lee CC, Marill KA, Carter WA, Crupi RS. A current concept of trauma-induced multiorgan failure. *Ann Emerg Med*. 2001;38(2):170-176.
3. Dufour-Gaume F, Frescaline N, Cardona V, Prat NJ. Danger Signals in Traumatic Hemorrhagic Shock and New Lines for Clinical Applications. *Frontiers in Physiology*. 2023;13.
4. Jason H, Waseem M, David F. Trauma primary survey [Електронний ресурс]. *StatPearls*. 2023;10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430800>.
5. Osterweis M, Kleinman A, Mechanic D. Pain and Disability: Clinical, Behavioral, and Public Policy Perspectives. Washington: National Academies Press (US), 1987. 450 p.
6. Guyton A, Hall H. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: PA: Saunders, 2006. 350 p.
7. Pruitt BA Jr, Mason AD Jr, Moncrief JA. Hemodynamic changes in the early postburn patient: the influence of fluid administration and of a vasodilator (hydralazine). *J Trauma*. 1971;11(1):36-46.

8. Kelly JF, Ritenour AE, McLaughlin DF, et al. Injury severity and causes of death from Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom: 2003–2004 versus 2006. *J Trauma*. 2008;64:S21-27.
9. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med*. 2018;378:370-379.
10. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:30-38.
11. Moore EE, Knudson MM, Burlew CC, et al.; WTA Study Group. Defining the limits of resuscitative emergency department thoracotomy: a contemporary Western Trauma Association perspective. *J Trauma*. 2011;70(2):334-339.
12. Chaudry IH. Cellular mechanisms in shock and ischemia and their correction. *Am J Physiol*. 1983;245:R117-R134.
13. Ekeloeff NP, Eriksen J, Kancir CB. Evaluation of two methods to calculate p50 from a single blood sample. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45:550-552.
14. Srinivasan AJ, Morkane C, Martin DS, Welsby IJ. Should modulation of p50 be a therapeutic target in the critically ill? *Expert Rev Hematol*. 2017;10:449-458.
15. Barbee RW, Reynolds PS, Ward KR. Assessing shock resuscitation strategies by oxygen debt repayment. *Shock*. 2010;33:113-22.
16. Michel CC, Arkill KP, Curry FRE. The Revised Starling Principle and Its Relevance to Perioperative Fluid Management. In: *Perioperative Fluid Management*. Springer International Publishing, 2020.
17. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:991-1045.
18. Taanman JW. The mitochondrial genome: structure, transcription, translation and replication. *Biochim Biophys Acta*. 1999;1410:103-23.
19. Janeway CA Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1989;54(Pt 1):1-13.
20. Takeshi Tsukamoto, R. Savanh Chanthaphavong, Hans-Christoph Pape. Current theories on the pathophysiology of multiple organ failure after trauma. *Injury*. 2010;41:21-6.
21. Hazeldine J, Hampson P, Lord JM. The impact of trauma on neutrophil function. *Injury*. 2014;45(12):1824-1833.
22. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, et al. A genomic storm in critically injured humans. *The Journal of Experimental Medicine*. 2011;208(13):2581-2590.
23. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X, Zhao L. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018 Jan 23;9(6):7204-7218.
24. Khakpour S, Wilhelmsen K, Hellman J. Vascular endothelial cell Toll-like receptor pathways in sepsis. *Innate Immun*. 2015;21:827-46.
25. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420:853-859.
26. Lu H, Wen D, Wang X, et al. Host genetic variants in sepsis risk: a field synopsis and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):26.
27. Thayer JF, Sternberg EM. Neural aspects of immunomodulation: focus on the vagus nerve. *Brain Behav Immun*. 2010;24:1223-1228.
28. Kozar RA, Peng Z, Zhang R, Holcomb JB, Pati S, Park P, Ko TC, Paredes A. Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock. *Anesth Analg*. 2011;112:1289-1295.
29. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch*. 2007;454:345-59.
30. Pizzorno J, Murray M. *Textbook of Natural Medicin*. Fifth Edition. 2020. 545 p.

31. Nam EJ, Park PW. Shedding of cell membrane-bound proteoglycans. *Methods Mol Biol.* 2012;836:291-305.
32. Barelli S, Alberio L. The Role of Plasma Transfusion in Massive Bleeding: Protecting the Endothelial Glycocalyx? *Front Med (Lausanne).* 2019;5:91.
33. Zeng Y, Zhang XF, Fu BM, Tarbell JM. The Role of Endothelial Surface Glycocalyx in Mechanosensing and Transduction. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1097:1-27.
34. Gouverneur M, van den Berg B, Nieuwdorp M, et al. Vascular protective properties of the endothelial glycocalyx: effects of fluid shear stress. *J Intern Med.* 2006;259:393-400.
35. Haywood-Watson RJ, Holcomb JB, Gonzalez EA, Peng Z, Pati S, Park PW et al. Modulation of syndecan-1 shedding after hemorrhagic shock and resuscitation. *PLoS One.* 2011;6:e23530.
36. Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AH, Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80:389-402.
37. Frydland M, Ostrowski SR, Möller JE, Hadziselimovic E, Holmvang L, Ravn HB, et al. Plasma Concentration of Biomarkers Reflecting Endothelial Cell- and Glycocalyx Damage are Increased in Patients With Suspected ST-Elevation Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *Shock.* 2018;50:538-544.
38. Ostrowski SR, Haase N, Müller RB, Möller MH, Pott FC, Perner A, Johansson PI. Association between biomarkers of endothelial injury and hypocoagulability in patients with severe sepsis: a prospective study. *Crit Care.* 2015;19:191.
39. Han J, Ulevitch RJ. Limiting inflammatory responses during activation of innate immunity. *Nat Immunol.* 2005;6:1198-1205.
40. Hofmann N, Zipperle J, Jafarmadar M, et al. Experimental models of endotheliopathy: impact of shock severity. *ingenta-connect.com*, 2018. <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/shk/2018/00000049/00000005/art00012>.
41. Xu L, Yu WK, Lin ZL, et al. Chemical sympathectomy attenuates inflammation, glycocalyx shedding and coagulation disorders in rats with acute traumatic coagulopathy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26:152-160.
42. Johansson PI, Henriksen HH, Stensballe J, Gybel-Brask M, Cardenas JC, Baer LA et al. Traumatic endotheliopathy: A prospective observational study of 424 severely injured patients. *Ann Surg.* 2017;265(3):597-603.
43. Papea H-C, Moore EE, McKinley T, Sauaia A. Pathophysiology in patients with polytrauma. *Injury.* 2022;53:2400-2412.
44. Chakraborty RK, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. *StatPearls*, 2020.
45. Nuytinck HK, Xavier JM, Offermans W, et al. Whole-body inflammation in trauma patients: an autopsy study. *Arch Surg.* 1988;123:1519-1524.
46. Pape HC, Remmers D, Kleemann W, Goris JA, Regel G, Tscherne H. Posttraumatic multiple organ failure — a report on clinical and autopsy findings. *Shock.* 1994 Sep;2(3):228-34.
47. Kozar RA, Pati S. Syndecan-1 restitution by plasma after hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;78(6 Suppl 1):S83-S86.
48. Borgman M, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC, Sebesta J, Jenkins D, Wade CE, Holcomb JB. Blood product replacement affects survival in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma.* 2007;63:805-813.
49. Mitroulis I, Alexaki VI, Kourtzelis I, Ziogas A, Hajishengalis G, Chavakis T. Leukocyte integrins: role in leukocyte recruitment and as therapeutic targets in inflammatory disease. *Pharmacology & Therapeutics.* 2015;147:123-135.
50. Shimaoka M, Xiao T, Liu JH, et al. Structures of the alpha L I domain and its complex with ICAM-1 reveal a shape-shifting pathway for integrin regulation. *Cell.* 2003;112(1):99-111.
51. Kuwano Y, Spelten O, Zhang H, Ley K, Zarbock A. Rolling on E- or P-selectin induces the extended but not high-affinity conformation of LFA-1 in neutrophils. *Blood.* 2010;116(4):617-624.
52. Zarbock A, Lowell CA, Ley K. Spleen tyrosine kinase Syk is necessary for E-selectin-induced alpha(L)beta(2) integrin-mediated rolling on intercellular adhesion molecule-1. *Immunity.* 2007;26(6):773-783.
53. Graham GJ, Handel TM, Proudfoot AEI. Leukocyte adhesion: reconceptualizing chemokine presentation by glycosaminoglycans. *Trends Immunol.* 2019;40(6):472-481.
54. Williams MR, Azcutia V, Newton G, Alcaide P, Luscinskas FW. Emerging mechanisms of neutrophil recruitment across endothelium. *Trends Immunol.* 2011;32(10):461-469.
55. Muller WA. Getting leukocytes to the site of inflammation. *Vet Pathol.* 2013;50(1):7-22.
56. Vestweber D. How leukocytes cross the vascular endothelium. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(11):692-704.
57. Woodfin A, Voisin MB, Imhof BA, Dejane E, Engelhardt B, Nourshargh S. Endothelial cell activation leads to neutrophil transmigration as supported by the sequential roles of ICAM-2, JAM-A, and PECAM-1. *Blood.* 2009;113(24):6246-6257.
58. Carman CV. Mechanisms for transcellular diapedesis: probing and pathfinding by 'invadosome-like protrusions'. *J Cell Sci.* 2009;122(Pt 17):3025-3035.
59. Muller WA. Transendothelial migration: unifying principles from the endothelial perspective. *Immunol Rev.* 2016;273(1):61-75.
60. Mathias JR, Perrin BJ, Liu TX, Kanki J, Look AT, Huttenlocher A. Resolution of inflammation by retrograde chemotaxis of neutrophils in transgenic zebrafish. *J Leukoc Biol.* 2006;80(6):1281-1288.
61. Woodfin A, Voisin MB, Beyrau M, et al. The junctional adhesion molecule JAM-C regulates polarized transendothelial migration of neutrophils in vivo. *Nat Immunol.* 2011;12(8):761-769.
62. Petri B, Sanz M. Neutrophil chemotaxis. *Cell and Tissue Research.* 2018;371(3):425-436.
63. Ward PA. The dark side of C5a in sepsis. *Nature Reviews. Immunology.* 2004;4(2):133-142.
64. Christophe T, Rabiet MJ, Tardif M, Milcent MD, Boulay F. Human complement 5a (C5a) anaphylatoxin receptor (CD88) phosphorylation sites and their specific role in receptor phosphorylation and attenuation of G protein-mediated responses. Desensitization of C5a receptor controls superoxide production but not receptor sequestration in HL-60 cells. *J Biol Chem.* 2000;275(3):1656-64.
65. Huber-Lang M, Sarma VJ, Lu KT, et al. Role of C5a in multi-organ failure during sepsis. *Journal of Immunology.* 2001;166(2):1193-1199.
66. Walport MJ. Complement first of two parts. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1058-1066.
67. Tisherman SA, Schmicker R, Brasel K, Bulger E, Kerby J, Minei P, et al. Detailed description of all deaths in both the shock and traumatic brain injury hypertonic saline trials of the Resuscitation Outcomes Consortium. *Ann Surg.* 2015;261:586-590.
68. Thiessen SE, Van den Berghe G, Vanhorebeek I. Mitochondrial and endoplasmic reticulum dysfunction and related defense mechanisms in critical illness-induced multiple organ failure. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863:2534-45.

69. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med*. 1999;27:1230-51.
70. Kozlov AV, Duvigneau JC, Miller I, Nürnberger S, Gesslbauer B, Kungl A, et al. Endotoxin causes functional endoplasmic reticulum failure, possibly mediated by mitochondria. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2009;1792:521-30.
71. Schiffel H, Fischer R. Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:2235-41.
72. Dias C, Nylandsted J. Plasma membrane integrity in health and disease: significance and therapeutic potential. *Cell Discov*. 2021;7:4.
73. Weidinger A, Müllebnner A, Paier-Pourani J, Banerjee A, Miller I, Lauterböck L, et al. Vicious inducible nitric oxide synthase-mitochondrial reactive oxygen species cycle accelerates inflammatory response and causes liver injury in rats. *Antioxid Redox Signal*. 2015;22:572-86.
74. Dangel P, Perlinger M, Weidinger A, Redl H, Kozlov AV. The cytoprotective effect of nitrite is based on the formation of dinitrosyl iron complexes. *Free Radic Biol Med*. 2015;89:300-10.
75. Aisa-Alvarez A, Soto ME, Guarner-Lans V, Camarena-Alejo G, FrancoGranillo J, Martínez-Rodríguez EA, et al. Usefulness of antioxidants as adjuvant therapy for septic shock: a randomized clinical trial. *Medicina*. 2020;56:619.
76. Kitsioulis E, Tenopoulou M, Papadopoulos S, Lekka ME. Phospholipases A2 as biomarkers in ARDS. *Biomed J*. 2021;44:663-70.
77. Bomalaski JS, Steiner MR, Simon PL, Clark MA. IL-1 increases phospholipase A2 activity, expression of phospholipase A2-activating protein, and release of linoleic acid from the murine T helper cell line EL-4. *J Immunol*. 1992;148:155-60.
78. Law RHP, Lukoyanova N, Voskoboinik I, Caradoc-Davies TT, Baran K, Dunstone MA, et al. The structural basis for membrane binding and pore formation by lymphocyte perforin. *Nature*. 2010;468:447-51.
79. Silva CM, Wanderley CWS, Veras FP, Sonogo F, Nascimento DC, Gonçalves AV, et al. Gasdermin D inhibition prevents multiple organ dysfunction during sepsis by blocking NET formation. *Blood*. 2021;138:2702-13.
80. Karasu E, Nilsson B, Köhl J, Lambris JD, Huber-Lang M. Corrigendum: Targeting complement pathways in polytrauma- and sepsis-induced multiple organ dysfunction (*Front Immunol*. 2019;10:543). *Front Immunol*. 2019;10:994.
81. Kozlov AV, Grillari J. Pathogenesis of multiple organ failure: the impact of systemic damage to plasma membranes. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:806462.

Отримано/Received 11.07.2024

Рецензовано/Revised 18.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.07.2024

Information about authors

Vitalii V. Makarov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: docvmakarov@gmail.com; phone: +380 (67) 951-83-82; Surgeon at the Surgical Department of the Surgical Clinic, Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4224-0294>

Volodymyr V. Nehoduiko, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Colonel of the Medical Service, Head of the Clinic of Emergency Medical Care (and Reception and Evacuation), Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vol-ramzes13@ukr.net; phone: +380 (50) 452-32-73; Professor at the Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4540-5207>

Volodymyr M. Feskov, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vm.fesko@knmu.edu.ua; phone: +380 (67) 579-33-18; <https://orcid.org/0000-0002-0304-1209>

Oleksii H. Petiunin, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: oh.petiunin@knmu.edu.ua; phone: +380 (50) 632-11-04; <https://orcid.org/0000-0001-9411-994X>

Kostiantyn M. Smolianyuk, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: konstasmol@gmail.com, km.smolianyuk@knmu.edu.ua; phone: +380 (57) 707-73-80, +380 (50) 581-36-23; <https://orcid.org/0000-0002-9428-7684>

Maksym Syzyi, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: sizymax@gmail.com; phone: +380 (66) 715-27-15; <https://orcid.org/0009-0000-2085-3228>

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

Information about funding. The study has no funding and was carried out as part of the research work of the Department of Surgery 4 of Kharkiv National Medical University.

Authors' contribution. V.V. Makarov, V.V. Nehoduiko — research concept and design; V.M. Feskov — primary literature search, translation of literary sources, article writing, general editing; O.H. Petiunin — primary literature search, translation of literary sources, writing of the article; K.M. Smolianyuk — writing of the article; M.Yu. Syzyi — translation of literary sources.

V.V. Makarov^{1,2}, V.V. Nehoduiko^{1,2}, V.M. Feskov¹, O.H. Petiunin¹, K.M. Smolianyuk¹, M.Yu. Syzyi¹

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine

Features of combat trauma pathogenesis

Abstract. The world trend of military surgery of last decades is an improvement of treatment outcomes in combat trauma, the reduction of both early and late mortality, which is associated with the training of combatants in providing first aid, self-help, improving medical logistics, implementing the principles of damage control surgery and early resuscitation, staging of assistance. However, in the structure of mortality, especially late, the leading positions, as before, belong to acute lung damage, acute respiratory distress syn-

drome, multiple organ failure whose pathogenesis is considered in this review. The conceptual tool of this study goes beyond the usual surgical one. However, just as combat trauma requires a multisystem approach, so the solution to the problem of multiple organ failure can be found only with the interaction of various disciplines, and therefore only this level of understanding of this problem opens the prospect of further development.

Keywords: combat trauma; multiple organ failure; pathogenesis

УДК 616-089.819-07-089.5-035.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.7.2024.1774>Олейнікова Ю.О.^{1,2}, Доморацький О.Е.^{1,2}, Крилюк В.О.³, Гладких В.Ю.^{4,5}¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Клініка «Медіком», м. Київ, Україна³ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України», м. Київ, Україна⁴Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна⁵Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології, м. Вінниця, Україна

Великі небезпеки «малих» анестезій

Резюме. Анестезіологічна допомога при різноманітних діагностичних та лікувальних процедурах, як-от відеогастроскопія, відеокOLONOSKOPIA, гістероскопія та інші, спрямована на захист пацієнта від хірургічної агресії, забезпечення психологічного комфорту та поліпшення якості проведення процедури. Відносна хірургічна безпека, малоінвазивність, короткотривалість, рідкість анестезіологічних ускладнень сформували уявлення серед пацієнтів та великої частини медпрацівників про такі процедури як абсолютно безпечні. Проте анестезіологічна допомога під час коротких втручань несе в собі всі небезпеки загальної анестезії, а саме: можливість розвитку ситуації «тяжкі дихальні шляхи», аспірації, гіповентиляції, ускладнення з боку серцево-судинної системи. У статті автори розглядають сучасний стан проблеми «малих» анестезій в Україні.

Ключові слова: седація; ендоскопія; «мала» анестезія; внутрішньовенні анестетики; безпека пацієнта; лідокаїн; ларингеальна маска; високопоточкова киснева підтримка; огляд

Вступ

З кожним роком кількість «малих» анестезій як в амбулаторній, так і в клінічній практиці непинно зростає. Більшу частку з них становлять аналгоседації ендоскопічних досліджень. Це дає поштовх до розвитку нових, безпечніших для пацієнта методик проведення анестезії, розширення показань до поглибленого моніторингу вітальних функцій пацієнта, розробки схем превенції можливих ускладнень та використання сучасних фармакологічних агентів для аналгоседації. Ендоскопічні процедури мають широкий спектр діагностичних та лікувальних інтервенцій, а седація при цьому зменшує дискомфорт пацієнта та поліпшує якість проведення дослідження [1, 2]. Але багато питань анестезіологічного забезпечення залишаються відкритими: найбільш відповідний препарат(-и), моніторинг пацієнта, підготовка пацієнта до втручання, післяпроцедурний догляд, профілактика можливих ускладнень.

На жаль, нерідко втручання відбувається з небезпекою для пацієнта, наприклад відсутність належного моніторингу, часто капнографії, відсутність повноцінного обладнання для проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ), сучасних фармпрепаратів, людський фактор. Поверхневе або легковажне ставлення до аналгоседації як лікарів, так і пацієнтів закладає основу можливих тяжких наслідків для здоров'я пацієнтів та тяжких юридичних наслідків для лікаря і закладу охорони здоров'я, де стався випадок. Велике значення має непоінформованість (недостатня інформованість та часте нерозуміння пацієнтом можливих негативних наслідків) або те, що інформація надана в стилі «поспитте п'ять хвилин» та й прокинетесь».

Мета: висвітлення сучасних поглядів на «малі» анестезії, вибір анестетиків, підготовку та необхідний моніторинг до, під час та після седації та профілактику ускладнень.

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanj»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Доморацький Олександр Едуардович, кандидат медичних наук, доцент, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: alex.domoratskiy@gmail.com; тел.: +380 (67) 944-91-52; лікар-анестезіолог, завідувач відділення реанімації, клініка «Медіком», м. Київ, Україна

For correspondence: Oleksiy Domoratskiy, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: alex.domoratskiy@gmail.com; phone: +380 (67) 944-91-52; Anesthesiologist, Chief of ICU and Anesthesiology, Medicom Clinic, Kyiv, Ukraine

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

Матеріали та методи

Аналіз результатів пошуку у базах даних PUBMED, MEDLINE, власний досвід авторів.

Результати та обговорення

Згідно з визначенням Американської спілки анестезіологів (ASA) 2019 року, **помірна седація/аналгезія** («седація у свідомості») — це індуковане препаратами пригнічення свідомості, під час якого пацієнти цілеспрямовано реагують на вербальні команди або на легку тактильну стимуляцію. Немає необхідності у забезпеченні прохідності дихальних шляхів, а спонтанна вентиляція є адекватною. Функція серцево-судинної системи зазвичай зберігається. Здебільшого такий рівень аналгоседації не є достатнім для проведення діагностичних або лікувальних ендоскопічних процедур.

Глибока седація/аналгезія — це пригнічення свідомості, викликане лікарськими препаратами, під час якого пацієнтів не можна легко розбудити, але вони реагують цілеспрямовано після повторної або больової стимуляції. Може бути порушена здатність самостійно підтримувати вентиляційну функцію. Пацієнтам може знадобитися допомога в забезпеченні прохідності дихальних шляхів, а спонтанна вентиляція може бути недостатньою. Функція серцево-судинної системи зазвичай зберігається [3].

Переважно саме на такому рівні знаходиться пацієнт під час проведення ендоскопічних процедур. Якщо пацієнти вже мають коморбідні захворювання або високу/низьку чутливість до анестетиків, то вентиляцію потрібно буде підтримувати безумовно, а серцево-судинна функція також може потребувати корекції. Таким чином, вимога якісного та комфортного як для пацієнта, так і для лікаря надання медичних послуг тягне за собою об'єктивне підвищення небезпеки для пацієнта. На сьогодні в Україні відсутня статистика анестезіологічних ускладнень після «малих» анестезій, але в кожному закладі охорони здоров'я є своя історія таких ускладнень.

Підготовка до седації

Перед проведенням будь-якої медичної маніпуляції необхідно пояснити пацієнту всі ризики та отримати інформовану добровільну згоду. Потрібно зазначити, що інформована згода, яку надає Міністерство охорони здоров'я України, не несе в собі жодної інформації та залишає великий оперативний простір для юридичних колізій.

Рішення про можливість проведення анестезії конкретному пацієнту приймає виключно лікар-анестезіолог на основі анамнезу, фізикального огляду, даних інструментальних та лабораторних обстежень, наявності обладнання для ШВЛ та необхідного моніторингу. Якщо у лікаря-анестезіолога є найменші вагання щодо можливості безпечного проведення процедури, потрібно прийняти непопулярне рішення та відмінити дослідження, за виключенням життєвих показань. Ендоскопічні дослідження є невід'ємним елементом скринінгу онкологічних захворювань, і такі пацієнти належать до групи ризику. Також пацієнти часто мають коморбідні стани, як-от

надмірна маса тіла, захворювання серцево-судинної системи (кардіоміопатія, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, серцева недостатність, аритмія, серцеві вади), захворювання дихальної системи (синдром сонного апное, бронхіальна астма, ХОЗЛ), цукровий діабет, анемія, цироз печінки та печінкова недостатність, ниркова недостатність, виразковий коліт та хвороба Крона, зловживання алкоголем чи наркотичними засобами, хвороба Бехтерева [4]. Такі стани, як гастропарез, ахалазія стравоходу, стеноз пілоруса чи функціональні обструкції шлунково-кишкового тракту, підвищують ризик аспірації та потребують інтубації трахеї. Шлунково-кишкова кровотеча може призвести до анемії та гіповолемії, що погіршить гемодинаміку пацієнта під час анестезії. Підготовка кишечника перед колоноскопією спричинює електролітні порушення, гіповолемію та гіпотензію під час наркозу, яка важко коригується симпатоміметиками, особливо у пацієнтів високого ризику (ASA III, IV). Це можна профілактувати достатнім споживанням води та підготовкою пацієнта згідно з рекомендаціями ASA [5]. Ми рекомендуємо завжди моніторувати рівень електролітів у пацієнтів, які пройшли підготовку кишечника, особливо літнім пацієнтам та пацієнтам з онкологічним анамнезом.

Седація в амбулаторних умовах часто унеможливає огляд пацієнта напередодні анестезії, саме тому необхідно запитати пацієнта про прийом препаратів та скоригувати їх режим прийому під час запису на дослідження. Доцільним здається запровадження чек-листів та пам'яток для пацієнтів. Використання подібних документів веде до кращого виявлення пацієнтів із «тяжкими» дихальними шляхами та можливими ускладненнями з боку серцево-судинної системи [16].

Необхідний моніторинг при проведенні аналгоседації

Згідно з рекомендаціями Американської спілки анестезіологів 2018 року [5], під час помірної седації та аналгезії необхідно проводити моніторинг:

- рівня свідомості (оцінка вербальної відповіді пацієнта);
- вентиляції та оксигенації (клінічна оцінка функції дихання, капнографія та пульсоксиметрія);
- гемодинамічний моніторинг (неінвазивне вимірювання артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, електрокардіографія).

Як бачимо, рівень моніторингу нічим не відрізняється від необхідного для проведення загальної анестезії при загальнохірургічних втручаннях, тоді чому ж виникає легковажне ставлення до аналгоседації?

Капнографія

Більшість седативних препаратів, які використовуються для проведення анестезії, викликають респіраторну депресію, гіпоксемію та, як наслідок, респіраторний ацидоз. Капнографія — це метод фізіологічного моніторингу шляхом вимірювання діоксиду карбону в кінці видиху, що наближено до реального часу дає можливість проводити графічну оцінку функції дихання. На

жаль, через обмежені економічні ресурси рутинне використання капнографії під час седації в Україні є проблематичним та у більшості закладів охорони здоров'я — недоступним, таким чином, *de jure* ми взагалі не маємо права проводити аналгоседацію за таких умов.

У 2019 році V. Wadhwa та ін. проаналізували клінічні дослідження, які оцінювали раціональність використання капнографії під час седацій при ендоскопічних процедурах, та дійшли висновку, що капнографія необхідна під час процедур, які потребують глибокої седації чи подовженого часу проведення процедури, а також з'ясували, що капнографія — добрий засіб моніторингу транзиторної гіпоксемії у седованих пацієнтів і повинна використовуватись у пацієнтів високого ризику (ASA III–IV, IMT > 30 кг/м², пацієнти старшого віку та із супутніми захворюваннями серцево-судинної й дихальної систем) [6].

Фармакологічні препарати

Ідеальними характеристиками препарату для аналгоседації є:

- швидкий початок дії;
- відсутність респіраторної депресії;
- превенція нудоти та блювання;
- аналгетичні властивості;
- відсутній (незначний) депресивний гемодинамічний ефект;
- коротка тривалість дії;
- викликає мінімальні когнітивні дисфункції у ранньому післяпроцедурному періоді та дозволяє швидко повернутись до звичного життя.

Бензодіазепіни

У світовій практиці поширеною є помірною седация, що проводиться анестезистом чи медсестрою під керівництвом лікаря-ендоскопіста з навичками порятунку пацієнта від тяжкої респіраторної депресії [7]. Для цього найчастіше застосовується комбінація мідазоламу із фентанілом чи меперидином через швидкий початок дії та мінімальний вплив на дихальну систему. Також мідазолам викликає сильну антероградну амнезію, яка виникає відразу після введення. Але разом із тим спричиняє когнітивні дисфункції. Radmanabhan та ін. з'ясували, що додавання більше ніж 2 мг мідазоламу до пропофолу є прогностичним фактором когнітивної дисфункції [8]. На думку авторів, звичайно не зовсім логічно комбінувати два гіпнотичні препарати, кожен з яких сам по собі здатний виконувати анестезіологічні завдання під час проведення аналгоседації. Потрібно зазначити, що застосування мідазоламу здається більш безпечним через наявність прямого антагоніста флумazenілу, який за тривалості дії подібний до мідазоламу та здатний повністю реверсувати його дію. Мабуть, саме тому седация мідазоламом у західній медичній практиці така поширена і може бути виконана неанестезіологами навіть у дітей [15].

Сучасною альтернативою мідазоламу може бути ремімазолам. Ремімазолам — це препарат бензодіазепінового ряду на основі складного ефіру, що швидко гідролізується печінковими естеразами до його неактивних метаболітів. Дослідження 2018 та 2020 років показали

ефективність та безпечність ремімазоламу при процедурній седації у пацієнтів низького, помірного та високого анестезіологічного ризику. Ремімазолам поєднує кращу безпеку зі швидким відновленням когнітивних функцій [9, 10].

На сьогодні мідазолам зареєстрований та доступний для використання в Україні. Діазепам не рекомендований для проведення процедурних седацій.

Пропофол

Найбільш поширеним препаратом для седації в Україні є пропофол. Він має швидкий початок дії, швидкий метаболізм та коротку тривалість дії, сильний амнестичний ефект, помірні протиблювотні властивості (важливо при інсуфляції повітря у кишечник під час колоноскопії). У дослідженні Radaelli та ін. описується вища частота виявлення поліпів товстої кишки при проведенні седації пропофолом порівняно з бензодіазепінами (32 проти 11 %) [2]. Рівень задоволення пацієнтів та ендоскопістів був вищим при проведенні седації пропофолом/ремифентанілом порівняно з мідазоламом/меперидином [11]. Проте пропофол викликає гіпотензію, брадикардію, депресію дихання та апное, також можливі алергічні реакції на компоненти, що входять до складу препарату. Потрібно додати, що ремифентаніл також зареєстрований в Україні, але його використання буде підвищувати вартість ендоскопічних процедур.

Кетамін

Кетамін має своє місце у пацієнтів із супутньою тяжкою легеневою патологією через відсутність депресивного ефекту на респіраторну систему та виражений бронходилатаційний ефект. Також у кетаміну наявні аналгетичні властивості, що дозволяє знеболювати пацієнтів із хронічним больовим синдромом та резистентністю до опіоїдних препаратів. Проте побічними ефектами є підвищення секреції слизових оболонок та слинних залоз, що може потребувати введення глікопіролату чи атропіну. Також негативним ефектом кетаміну є дисфоричні сні, які можуть зберігатись після седації. При комбінуванні з іншими седативними (пропофол чи бензодіазепіни) цей побічний ефект виникає нечасто. Рутинно для аналгоседації кетамін не використовують.

Дексмедетомідин

Дексмедетомідин — високоселективний агоніст α_2 -адренорецепторів із седативним та аналгетичним ефектом. Його позитивними сторонами є зменшення дозування інших аналгетичних чи анестетичних препаратів, із якими він комбінується, зниження стресіндукованої симпатоміметичної відповіді, кардіальний протективний ефект (зменшення міокардіальної ішемії) та мінімальний вплив на респіраторну функцію. Проте повільний початок дії (до 20 хвилин) та непередбачуваний гемодинамічний профіль (може викликати брадикардію, гіпотензію чи гіпертензію) лімітують його використання при процедурних седациях [12].

Лідокаїн

Останнім часом все більше досліджуються перспективи комбінування лідокаїну з анестетиками при проведенні процедурної седації. Лідокаїн — це короткодійний місцевий анестетик з анагетичним та седативним ефектами [13]. Додавання внутрішньовенного лідокаїну до пропофолу з кетаміном суттєво знизило потребу у пропофолі шляхом блокування кетаміном N-метил-D-аспартатних рецепторів та реалізації його опіоїдної та антиноцицептивної дії. Додавання лідокаїну до пропофолу при седації на колоноскопії суттєво знизило підтримуючу дозу пропофолу [13]. Також Labaille та ін. повідомляли, що внутрішньовенний лідокаїн підвищує вентиляторну відповідь на карбон діоксид у людей [14].

Профілактика ускладнень

В університеті Пенсільванії запропонована шкала (табл. 1) для відбору пацієнтів, яким необхідно проводити ендоскопічне дослідження в умовах повноцінної загальної анестезії з інтубацією трахеї та ШВЛ. Сума балів 4 або більше є приводом відмінити седацію і проводити загальну анестезію. Також автори зазначають, що основним є рішення анестезіолога та можлива інтубація незалежно від кількості балів [17].

Таблиця 1. Прогнозування інтубації трахеї при ендоскопії

Індекс маси тіла	< 25	0
	25–35	1
	> 35	2
Терміновість виконання процедури	Планова	0
	Ургентна/> 17:30*/вихідні	1
Ризик аспірації	Немає рефлюксу	0
	Є рефлюкс, анамнез носових або шлунково-кишкових кровотеч	1
Гемодинаміка	Стабільна	0
	Нестабільна	1
Клас за Mallampati	≤ 2	0
	> 3	1

Примітка: * — автори мають на увазі час закінчення робочого дня, після якого в клініці присутні лише ургентні лікарі.

Використання кисневої підтримки за допомогою високопотоккових назальних канюль ефективно профілактує гіпоксію та гіпоксемію у хворих, яким виконуються ендоскопічні дослідження [18]. Цілком логічно віднести апарати для подачі кисню високим потоком до списку необхідного обладнання, потрібно пам'ятати, що така підтримка не елімінує вуглекислий газ, відповідно гіперкарбія та респіраторний ацидоз можливі.

З метою контролю дихальних шляхів можливе використання сучасних ларингеальних масок. Нові конструктивні особливості включають спеціальний канал для інтубації стравоходу та окремий канал із кінцевою манжетою для вентиляції легенів. Така маска захищає дихальні шляхи та дозволяє проводити ШВЛ [19].

Висновки

З кожним роком зростає кількість малоінвазивних діагностичних та лікувальних втручань як у клініках, так і в амбулаторних умовах. Завдання, які стоять перед анестезіологом під час «малих втручань», часто включають знеболювання, тому майже завжди буде відбуватись саме аналгоседація із додаванням наркотичних анагетиків. Незважаючи на широкий арсенал фармакологічних анестезіологічних препаратів, досі немає ідеального, а ті, що наближуються до ідеалу — мідазолам, реміфентаніл, не завжди доступні. Недостатній рівень моніторингу, правового регулювання, недоінформованість пацієнта, висока частка пацієнтів із коморбідними станами, легковажне ставлення до «малих» анестезій вже сформували основу для тяжких наслідків для здоров'я пацієнта та юридичних — для лікаря та закладу охорони здоров'я. Лише питанням часу стає випадок із великим громадським резонансом.

На думку авторів, впровадження чек-листів для пацієнтів та лікарів, ставлення до процедурної седації та заходів безпеки як до проведення повноцінної загальної анестезії, інформованість пацієнтів, контроль з боку МОЗ України забезпечать вирішення цієї проблеми.

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

Внесок авторів. Олейнікова Ю.О. — ідея, збір матеріалу; Доморацький О.Е. — аналіз матеріалу; Крилюк В.О. — узагальнення; Гладких В.Ю. — написання та оформлення статті.

Список літератури

1. Conigliaro R., Rossi A. Implementation of sedation guidelines in clinical practice in Italy: results of a prospective longitudinal multicenter study. *Endoscopy*. 2006; 38: 1137-43 doi: 10.1055/s-2006-944842.

2. Radaelli F., Meucci G., Sgroi G., et al. Technical performance of colonoscopy: the key role of sedation/analgesia and other quality indicators. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 1122-30.

3. American Society of Anesthesiologists. Continuum of Depth of Sedation: Definition of General Anesthesia and Levels of Sedation/Analgesia (Approved by the ASA House of Delegates on October 13, 1999, and last amended on October 23, 2019).

4. Tetzlaff J. Practical considerations in the management of sedation for colonoscopy. *Curr. Opin. Anaesthesiol*. 2016 Aug; 29(4): 512-8. doi: 10.1097/ACO.0000000000000352.

5. American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for moderate procedural sedation and analgesia 2018: a report by the American Society of Anesthesiologists task force on moderate procedural sedation and analgesia, the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, American College of Radiology, American Dental Association, American Society of Dentist Anesthesiologists, and Society of Interventional Radiology. *Anesthesiology*. 2018; 128: 437-479. doi: 10.1097/ALN.0000000000002043.

6. Wadhwa V., Gupta K., Vargo J. Monitoring standards in sedation and analgesia: the odyssey of capnography in sedation for gastroenterology procedures. *Curr. Opin. Anaesthesiol*. 2019; 32: 453-456. doi: 10.1097/ACO.0000000000000756.

7. Cohen L. Sedation issues in quality colonoscopy. *Gastro-intest Endoscopy Clin N Am*. 2010; 20: 615-627. doi: 10.1016/j.giec.2010.07.003.
8. Padmanabhan U., Leslie K., Eer AS, Maruff P., Silbert BS. Early cognitive impairment after sedation for colonoscopy: the effect of adding midazolam and/or fentanyl to propofol. *Anesth Analg*. 2009 Nov; 109(5): 1448-1455. doi: 10.1213/ane.0b013e3181a6ad31.
9. Rex D.K., Bhandari R., Desta T., et al. A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (Cns 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2018. doi: 10.1016/j.gie.2018.04.2351.
10. Rex D.K., Bhandari R., Lorch D.G., et al. Safety and efficacy of remimazolam in high risk colonoscopy: A randomized trial. *Digestive and Liver Disease*. 2020. <http://doi.org/10.1016/j.dld.2020.10.039>.
11. Ekmekci P., Erkan G., Yilmaz H., Kazbek B., et al. Effect of different sedation regimes on cognitive functions in colonoscopy. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol*. 2017; 7(2): 158-162. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1239.
12. Dere K., Sucullu I., Budak E., et al. A comparison of dexmedetomidine versus midazolam for sedation, pain and hemodynamic control, during colonoscopy under conscious sedation. *Eur J Anaesthesiol*. 2010; 27: 648-652. doi: 10.1097/EJA.0b013e3283347bfe.
13. Chen M., Lu Y., Liu H., Fu Q., et al. The propofol-sparing effect of intravenous lidocaine in elderly patients undergoing colonoscopy: a randomized, double-blinded, controlled study. *BMC Anesthesiology*. 2020; 20: 132. doi: 10.1186/s12871-020-01049-z.
14. Labaille T., Clergue F., Samii K., et al. Ventilatory response to CO₂ following intravenous and epidural lidocaine. *Anesthesiology*. 1985; 62(2): 179-183. doi: 10.1097/0000542-198508000-00011.
15. Pitetti R.D., Singh S., Pierce M.C. Safe and efficacious use of procedural sedation and analgesia by nonanesthesiologists in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003 Nov; 157(11): 1090-6. doi: 10.1001/archpedi.157.11.1090.
16. Veen M., van der Zwaal P., van der Linden M.C. Documentation of Procedural Sedation by Emergency Physicians. *Drug Healthc Patient Saf*. 2021 Apr 6; 13: 95-100. doi: 10.2147/DHPS.S278507.
17. Goudra B., Singh P.M. Critical Analysis of Guidelines for Providing Sedation to Patients Undergoing Gastrointestinal Endoscopy Procedures. *Anesth Essays Res*. 2019 Oct-Dec; 13(4): 601-607. doi: 10.4103/aer.AER_135_19.
18. Yuxuan Lin, Xiaoqing Zhang, Lizhi Li, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy and hypoxia during gastroscopy with propofol sedation: a randomized multicenter clinical trial. *Gastrointest Endosc*. 2019 Oct; 90(4): 591-601. doi: 10.1016/j.gie.2019.06.033.
19. Terblanche N.C.S., Middleton C., Choi-Lundberg D.L., Skinner M. Efficacy of a new dual channel laryngeal mask airway, the LMA[®]Gastro™ Airway, for upper gastrointestinal endoscopy: a prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2018 Feb; 120(2): 353-360. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.075.

Отримано/Received 13.07.2024

Рецензовано/Revised 20.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.07.2024

Information about authors

Yuliia Oleinikova, Postgraduate Student, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: j.oleinikova08@gmail.com; Anesthesiologist, Medicom Clinic, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0004-8572-2367>

Oleksiy Domoratskiy, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: alex.domoratskiy@gmail.com; phone: +380 (67) 944-91-52; Anesthesiologist, Chief of ICU and Anesthesiology, Medicom Clinic, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1594-662X>

Vitaly Kryliuk, MD, DSc, PhD, Director of the State Institution "Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency Medical Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: disastermed2@ukr.net, disastermed2@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0210-1692>

Volodymyr Gladkykh, Assistant, Department of Endoscopic and Cardiovascular Surgery, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: endocvs@gmail.com, adm.card.c@ukr.net; Medical Director, Vinnytsia Regional Clinical Treatment Diagnostic Center of Cardiovascular Pathology, Vinnytsia, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0007-4259-6442>

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. Y.O. Oleinikova — idea, collection of material; O.E. Domoratskiy — material analysis; V.O. Kryliuk — generalization; V.Y. Gladkykh — writing and design of the article.

Yu.O. Oleinikova^{1,2}, O.E. Domoratskiy^{1,2}, V.O. Kryliuk³, V.Yu. Gladkykh^{4,5}

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Medicom Clinic, Kyiv, Ukraine

³State Institution "Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency Medical Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

⁴Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

⁵Vinnytsia Regional Clinical Treatment Diagnostic Center of Cardiovascular Pathology, Vinnytsia, Ukraine

Great dangers of "small" anesthesia

Abstract. Anesthetic management in various diagnostic and treatment procedures, such as gastroscopy, colonoscopy, hysteroscopy, and others, is aimed at protecting the patient from surgical stress, ensuring psychological comfort, and improving the quality of the procedure. Relative surgical safety, minimal invasiveness, short duration, rarity of anesthetic complications formed the perception of such procedures among patients and a large part of medical workers as absolutely safe. However, anesthetic care during short

interventions carries all the dangers of general anesthesia, such as the risk of developing a difficult airway situation, aspiration, hypoventilation, and cardiovascular complications. In the article, the authors consider the current state of the problem of "small" anesthesia in Ukraine.

Keywords: sedation; endoscopy; "small" anesthesia; intravenous anesthetics; patient safety; lidocaine; laryngeal mask; high flow oxygen support; review

Кравець О.В., Седінкін В.А., Єхалов В.В., Площенко Ю.О., Зозуля О.О.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Пароксизмальна симпатична гіперактивність при ушкодженні головного мозку (науковий огляд). Частина 1

Резюме. Пароксизмальна симпатична гіперактивність (ПСГ) є окремою формою гарячки центрального генезу і являє собою неврологічний синдром, який характеризується одночасним пароксизмальним виникненням артеріальної гіпертензії, гіперпірексії, тахікардії, тахіпноє, підвищеного потовиділення і дистонічної пози внаслідок симпатичної активації при ушкодженні головного мозку. ПСГ є синдромокомплексом, який здатен проявлятися широким спектром клінічних симптомів. Пароксизмальна симпатична гіперактивність є прикладом клінічного кореляту дисфункцій центральної та вегетативної нервової системи. Майже всі випадки ПСГ пов'язані з черепно-мозковою травмою, гіпоксією та гострим порушенням мозкового кровообігу. Щодо патогенезу ПСГ існують теорія відключення і модель співвідношення збудження/гальмування. У 2014 році експертна консенсусна група запропонувала інструмент оцінки ПСГ (ПСГ-АМ), який може не тільки служити надійним діагностичним критерієм, але також стратифікувати тяжкість ПСГ. Передбачаючи клінічну оцінку як поточний золотий стандарт, ПСГ-АМ має чутливість 94 % при ретроспективному використанні. При лікуванні пацієнтів із черепно-мозковою травмою ПСГ-АМ може допомогти уникнути неправильного діагнозу, підвищити діагностичну ефективність, заощадити час і зменшити економічні витрати. Гіподіагностика ПСГ здатна призвести до збільшення летальності, інвалідизації, тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі й матеріальних витрат, але своєчасна діагностика дозволить оптимізувати лікувальну тактику при ПСГ.

Ключові слова: огляд; ушкодження головного мозку; пароксизмальна симпатична гіперактивність; патофізіологія; клініка; діагностика

*Пов'язка на голові просякла кров'ю,
моряка була пропасниця...*
Д. Торнаторе (1999)

Вступ

Нейрогенна гарячка є неінфекційним джерелом лихоманки в пацієнтів, особливо з ушкодженням гіпоталамуса [1]. Тривалий час термін «нейрогенна гіпертермія» використовувався клініцистами безсистемно, тобто у випадках наявності патології центральної нервової системи, пов'язаної з підвищенням температури [2, 3]. W.G. Penfield у 1929 році вперше описав клінічні ознаки пароксизмальної симпатичної гіперактивності після черепно-мозкової травми (ЧМТ), вважаючи, що причиною патологічного стану, імовірно, була епілеп-

сія. Він називав цей синдром «діенцефальною вегетативною епілепсією» або «діенцефальним вегетативним нападом». Відсутність чіткого визначення пояснює недостатнє визнання синдрому, а також уповільнений прогрес у розумінні його патофізіології, незважаючи на значну поширеність [4]. Т.С. Erikson у 1939 році визначив клінічний феномен, який виникав у результаті ушкодження головного мозку й характеризувався швидким зростанням центральної температури тіла при низькій температурі поверхні шкіри. Так вперше було впроваджено визначення гарячки центрального генезу [2, 3, 5].

Протягом багатьох років лікарям не вдавалося встановити зв'язок між одночасною парасимпатичною і симпатичною та суто симпатичною гіперактивністю

[6]. У літературі було знайдено 31 різний термін для характеристики цього стану [7]. Визначення «пароксизмальна симпатична гіперактивність, спричинена порушенням регуляції симпатичної нервової системи» вперше було введено А.А. Rabinstein у 2007 році [8]. У 2011 році І.Е. Perkes зі співавт. опублікував перший науковий огляд випадків пароксизмальної симпатичної гіперактивності (ПСГ) і повідомив, що цей патологічний синдром виникає у 80 % пацієнтів після ЧМТ, у 10 % — після анексічної травми головного мозку, у 5 % — після інсульту і в 5 % — на тлі гідроцефалії, гіпоглікемії, інфекцій або з інших причин [9–13]. Пізніше, у 2014 році, експертна група запропонувала єдине визначення й діагностичні критерії синдрому ПСГ [12, 14–16].

Докази отримання інформації

Статті відбору були включені для дослідження, якщо вони (1) були опубліковані українською та англійською мовами, (2) повідомляли про гіпертермічні стани, пов'язані з тяжкою неврологічною патологією, (3) інформували про поширеність пароксизмальної симпатичної гіперактивності при ЧМТ і церебральному інсульті, (4) використовували дизайн обсерваційного дослідження (когортний або перехресний). Був здійснений ретроспективний інформаційний пошук джерел інформаційних даних за просторово-векторною моделлю дескрипторної системи, базованої на класифікаторах, доповнений шляхом ручного пошуку включених статей.

Синтез доказів

Задній і середній відділи підгорбкової ділянки контролюють теплопродукцію та тепловіддачу. С. Bernard шляхом механічного подразнення сірого горбка спричиняв підвищення температури тіла («тепловий укол»). Центрогенне підвищення температури може виникати при травмі головного мозку й лікуванні електрошоком. Імовірно, що при цій процедурі порушується функція центру терморегуляції, а підвищення температури виникає без впливу пірогенів. Тому такі реакції не слід розглядати як класичну гарячкову реакцію [17]. У цих випадках зміни температури тіла спричиняються втратою гіпоталамічного контролю. Центральна лихоманка спостерігається приблизно в 70 % пацієнтів при різних неврологічних захворюваннях. Такий стан розвивається внаслідок зсуву «установчої точки» гіпоталамуса, що може бути наслідком черепно-мозкової травми, гіпоксії/аноксії, впливу внутрішньочерепних пухлин або гранулом [18].

Патофізіологічні аспекти пароксизмальної симпатичної гіперактивності

Гарячка центрального генезу ймовірна в пацієнтів з некрозом, автоімунними або метаболічними розладами, субарахноїдальними й внутрішньочерепними крововиливами, пухлинами головного мозку або черепно-мозковими травмами, але рідше виникає при ішемічному інсульті. Гіпертермія може бути результатом прямого пошкодження гіпоталамуса, однак це може бути більш поширеним наслідком його подраз-

нення продуктами розпаду крові, що потрапляють до спинномозкової рідини [19]. Порівняно з інфекційними лихоманками центральна гарячка виникає раніше і триває довше при високих значеннях центральної температури тіла [7, 20].

Пароксизмальна симпатична гіперактивність є окремою формою гарячки центрального генезу [21] і являє собою неврологічний синдром, який характеризується одночасним пароксизмальним виникненням артеріальної гіпертензії, гіперпірексії, тахікардії, тахіпноє, підвищеного потовиділення й дистонічної пози внаслідок симпатичної активації при ушкодженні головного мозку [15, 22]. ПСГ є синдромокомплексом, який здатен проявлятися широким спектром клінічних симптомів [23]. Пароксизмальна симпатична гіперактивність є прикладом клінічного кореляту дисфункції центральної та вегетативної нервової системи [16, 19]. Майже всі (95 %) випадки ПСГ пов'язані з черепно-мозковою травмою, гіпоксією та гострим порушенням мозкового кровообігу [23].

Патофізіологія ПСГ недостатньо вивчена, домінуюча теорія припускає недостатність центральної вегетативної мережі (інсулярної кори, мигдалеподібного тіла, гіпоталамуса, довгастого мозку, періакведуктальної сірої речовини, парабрахіального комплексу та ядер солітарного тракту [24]. На сьогодні консенсус полягає в тому, що вегетативна гіперактивність стосується лише симпатичної нервової системи [25].

Окремі пояснення спираються на теорію відключення і модель співвідношення збудження/гальмування (EIR). Теорія відключення припускає втрату контролю гальмівних кіркових центрів над каудальними збудливими вегетативними центрами [13, 15, 26, 27]. Вона базується на тому, що сильна пароксизмальна активність пов'язана з процесом звільнення від контролю проміжним мозком при медикаментозному лікуванні, припускає функціональну нездатність верхньої частини стовбура мозку. Механізми, які лежать в основі процесу, включають генерацію симпатичного тону-су в стовбурі мозку, гіпоталамусі й спинному мозку, а також пригнічення симпатичного розряду в кіркових структурах, таких як гіпокамп, мигдалина, а також островцева, поясна, середня скронева і дорсолатеральна префронтальна кора. Відключення одного або кількох церебральних центрів або порушення в кортикальних і підкіркових ділянках, що спричинені вогнищевими чи дифузними травмами, відповідальні за вегетативну дисфункцію. За цією теорією передній гіпоталамус або довгастий мозок розглядаються як первинні ділянки, які беруть участь в активації центральної симпатичної нервової системи. На сьогодні широко прийнята теорія співвідношення збудження/гальмування (EIR), яка подає пароксизмальну симпатичну гіперактивність як двостадійний патологічний процес. По-перше, збудження виникає внаслідок роз'єднання низхідних гальмівних шляхів, а по-друге, пароксизм гальмується відновленням обмежуючих факторів. Модель EIR являє собою механізм, при якому моторна й симпатична надмірна активність походить зі спінальних і/або центральних структур, а при ЧМТ порушується

гальмування низхідного й аферентного нешкідливого зворотного зв'язку [10, 14, 15, 27]. У моделі EIR ПСГ порушення низхідного гальмування призводить до збудження спинномозкових кіл, при цьому нешкідливі стимули збільшують моторну і симпатичну відповідь (спінальну) і сприймають тригерний фактор як шкідливий (центральный) з подальшим припиненням пароксизмальних спазмів через відновлення гальмівних процесів [28]. На сьогодні найбільш поширеним запропонованим патофізіологічним механізмом, що спричиняє ПСГ, є функціональні порушення або незбалансована активація систем, які підпорядковуються вегетативному контролю. Ранні дослідження були зосереджені на посиленні дієнцезфальної активності шляхом прямої активації або розгальмування. Аференти від спинного мозку можуть порушувати рівновагу через зовнішні подразники. Модель EIR дає обґрунтування реакції гіперчутливості на зовнішні тригерні фактори в пацієнтів з ПСГ. Модель EIR припускає, що аферентні стимули від хребта мають алодинічну тенденцію (тобто біль триває довше, ніж діє зовнішній стимул), яка зазвичай контролюється тонічною гальмівною активністю дієнцезфальних структур. Порушення цих контролюючих систем або гальмівного впливу на мезенцезфальні ділянки може порушити контроль алодинічної тенденції. Як тільки тонічний гальмівний цикл порушується, виникає позитивна петля зворотного зв'язку, яка обумовлює симпатичну гіперактивність [29].

На рівні мозку гальмівні центри, що включають кору головного мозку, таламус і гіпоталамус, регулюють гальмівний ефект на рефлекторні ділянки спинного мозку. Спинномозкові центри забезпечують висхідний зворотний зв'язок щодо сенсорних і перцептивних стимулів. Порушення гальмівних центрів призводить до пошкодження низхідних гальмівних ланцюгів, а некомпрометована стимуляція також призводить до симпатичної активації, яка згодом припиняється під впливом відновлених гальмівних ланцюгів [28]. Модель збудження/гальмування лежить в основі теорії, яка найкраще пояснює різні аспекти цього стану, включно з реакцією на модуляцію збудливих сенсорних ланцюгів спинного мозку за посередництва гальмівних центрів у стовбурі мозку (періакведуктальній сірій речовині) [13, 15, 26].

Було розглянуто декілька механізмів, які пояснюють втрату гальмування симпатичної нервової системи без залучення парасимпатичної нервової системи. Перша теорія, епілептогенна, вважає епілептичні розряди причиною втрати симпатичного гальмування. Однак, оскільки більшість протиепілептичних методів лікування при ПСГ неефективні, теорія була швидко спростована. Друга, теорія відключення, припускає, що в стовбурі мозку, гіпоталамусі й спинному мозку відбувається симпатична стимуляція без гальмування кірковими структурами (гіпокампом, мигдалинами, острівною, поясною, середньою скроневою та дорсолатеральною префронтальною корою). Пошкодження гальмівних центрів при ЧМТ призводять до відключення цих центрів від каудальних центрів збудження. Третя

теорія передбачає, що порушення нейроендокринної регуляції можуть бути відповідальними за ПСГ через неконтрольовану адренергічну реакцію з масивним викидом катехоламінів, яка виникає внаслідок підвищення збудливості центральної симпатичної нервової системи. У результаті активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі рівні адренкортикотропного гормону (АКТГ), адреналіну (Е), норадреналіну (NE) і дофаміну (D) значно підвищуються під час пароксизму, тоді як рівні NE і D (а не АКТГ і Е) знижуються протягом переривчастого періоду. Це пояснюється тим, що надлишки NE і D виникають унаслідок підвищення збудливості симпатичної нервової системи, тоді як Е майже виключно походить від мозкової речовини надниркових залоз. У плазмі крові спостерігається приблизно дво- або трикратне зростання концентрації катехоламінів і збільшення АКТГ приблизно на 40 %. Зміни в системі нейромедіаторів, викликані подразниками, підкреслюють важливість розгляду тригерної події в патогенетичних дослідженнях [14, 21, 28, 30].

У пацієнтів з аневризмальним субарахноїдальним крововиливом (САК) надмірне вивільнення катехоламінів також може спричиняти гіперадренергічний стан, який зазвичай монофазний, на відміну від поліфазного, епізодичного характеру ПСГ. Вільна кров у мозку і навколо нього, що утворюється при САК, може негативно вплинути на контроль центральної та автономної нервової системи з кінцевим результатом симпатичної гіперактивності, що проявляється як гіперадренергічний стан. Альтернативне пояснення полягає в тому, що стрибок внутрішньочерепного тиску після розриву аневризми стимулює гіпоталамус і призводить до адренергічного кризи [19].

ПСГ виникає вторинно щодо ЧМТ через зміну балансу симпатичної та парасимпатичної частин вегетативної нервової системи (ВНС), дисрегуляцію симпатичної системи й роз'єднання між гальмівними зонами кори й симпатичними центрами мозку. Вважається, що ПСГ пов'язана з втратою кіркової гальмівної модуляції дієнцезфальних і стовбурових центрів головного мозку й можливими додатковими дезадаптивними змінами в спинному мозку, які в поєднанні викликають перебільшені симпатичні реакції на стимуляцію [10, 11, 13, 23, 26]. Існує підгрупа пацієнтів з одночасним пароксизмальним транзиторним підвищенням симпатичної активності, пов'язаної з частотою серцевих скорочень, артеріальним тиском, частотою дихання, температурою, потовиділенням і активністю пози, які також можуть зберігатися з часом і обумовлюють негативні наслідки [14, 31].

Модель співвідношення збудження/гальмування розглядає ПСГ як двостадійний процес. По-перше, спричиняється симпатичне збудження з боку підкіркових структур за відсутності гальмівних шляхів (відключення або деструкція); згодом у пацієнта відновлюються гальмівні процеси, які пояснюють симпатичний тригер зовнішніми стимулами (рис. 1) [6, 32].

Позаклітинні пастки нейтрофілів (NET): нейтрофіли проникають до паравентрикулярного ядра після ЧМТ, тим самим індукуючи вивільнення NET.

NET сприяють активації мікроглії та вивільненню інтерлейкіну-1 β , таким чином активуючи симпатичне збудження шляхом зміни рівнів або функцій нейро-медіаторів глутамату, гамма-аміномасляної кислоти та їхніх рецепторів [33]. Крім того, забій і гострий набряк головного мозку, церебральна ішемія та наступне вивільнення збуджуючих амінокислот на клітинному рівні посилюють ризик ПСГ. Вторинне ураження мозку, обумовлене продукуванням запальних цитокінів і активних форм кисню, гіпертермією, гіпоксемією та загальним погіршенням стану, також пов'язане з патофізіологією ПСГ [28].

Серед порушень мозкового кровообігу переважають спонтанні інтрапаренхіматозні крововиливи до базальних ядер, таламуса і черва мозочку з колапсом шлуночків або без такого. Існують повідомлення про ПСГ у пацієнтів з тяжким субарахноїдальним крововиливом, гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом, при мозковому венозному тромбозі, енцефаліті й церебральній жировій емболії [13, 15, 19, 26, 34].

Хоча випадки ПСГ традиційно описували в пацієнтів з тяжкою набутою травмою головного мозку, аноксичною травмою головного мозку, інсультом, пухлинами, інфекціями або неуточненими причинами, поширеність ПСГ після ЧМТ порівняно з іншими причинами свідчить про те, що домінуючою причиною ПСГ є ЧМТ [25].

Пароксизмальна симпатична гіперактивність є відносно поширеною, але часто нерозпізнаним ускладненням гострих дифузних або мультифокальних захворювань головного мозку, яке найчастіше зустрічається в молодих пацієнтів у коматозному стані з тяжкою черепно-мозковою травмою [15, 26].

Клінічні ознаки пароксизмальної симпатичної гіперактивності

ПСГ проявляється раптово у вигляді циклічних епізодів, вторинних щодо загостреного симпатичного розряду, спонтанно або у відповідь на такі подразники, як біль, аспірація виділень, вплив світла, тактильне подразнення, катетеризація сечового міхура й зміна пози [13, 26]. Синдром складається з повторюваних раптових епізодів тахікардії, тахіпное, гіпертензії, пітливості, індуїї лихоманки й дистонічної пози [10, 11, 13, 23].

Зазвичай це відбувається через 1 тиждень після отриманої черепно-мозкової травми. Пароксизми виникають від 3 до 5 разів на день, і кожен епізод в середньому триває від 30 хвилин до 1 години. Тривалість становить не менше за 1 цикл на день протягом не менше від 3 діб [7, 23]. Найбільш поширений перебіг (від початкової травми до безсимптомної фази) ПСГ становить близько 2 тижнів, а тяжкість епізоду зменшується зі збільшенням тривалості захворювання [23]. ПСГ може проявлятися в будь-який час після впливу триггерного чинника, хоча зазвичай вона ви-

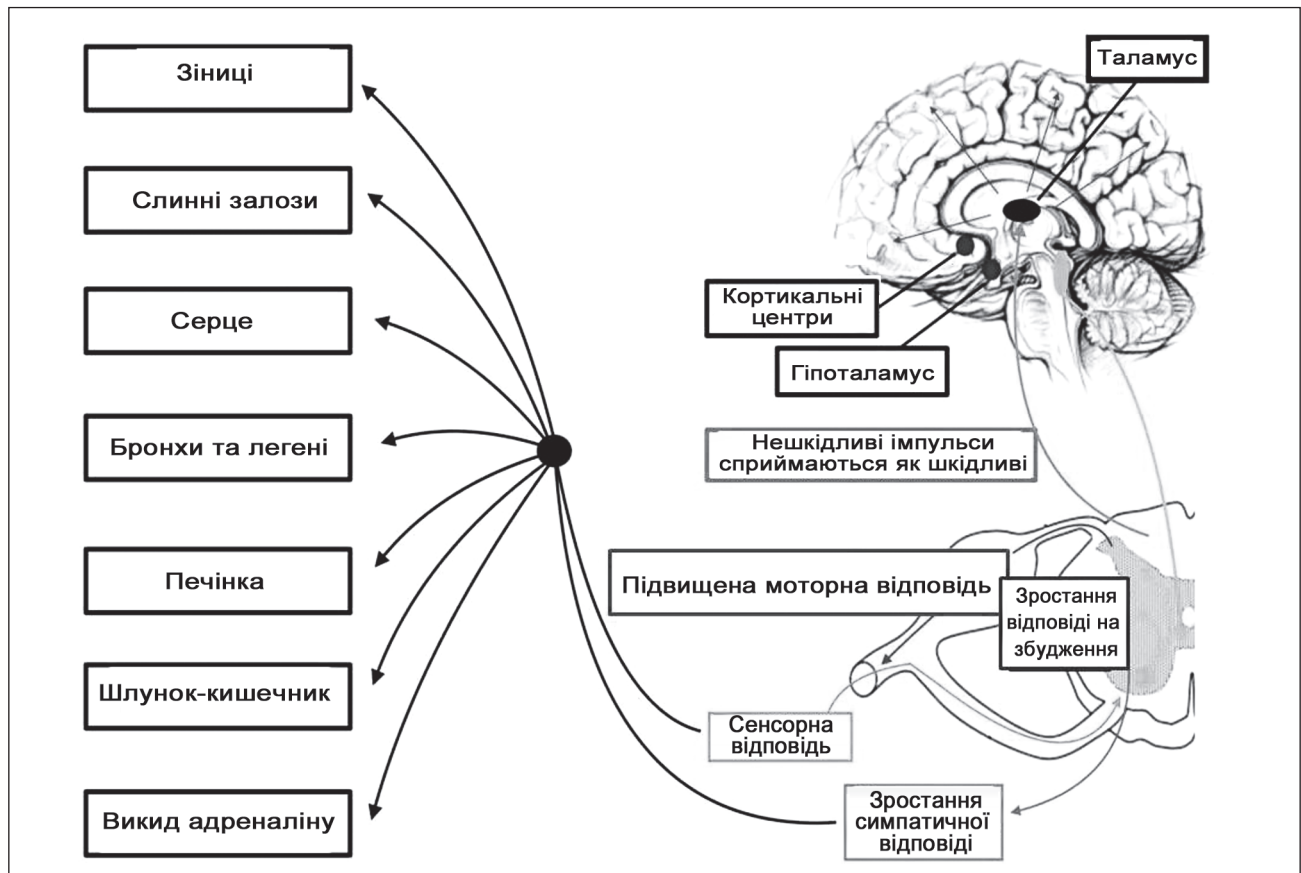


Рисунок 1. Патофізіологія ПСГ відповідно до моделі співвідношення збудження/гальмування і впливу на органи (за Louraoui S.M. et al., 2022) [6]

никає після першого тижня церебрального ураження і збігається зі зниженням або припиненням глибокої аналгоседації [15, 26].

Нещодавно було точно встановлено, що пароксизмальна симпатична гіперактивність, також відома як симпатичний шторм, є однією з основних причин вторинного пошкодження нейронів у пацієнтів з ЧМТ [23].

Симптоми симпатичного шторму:

- температура > 38,5 °C;
- аномально високий кров'яний тиск (гіпертензія);
- частота пульсу перевищує 130 ударів на 1 хвилину (тахікардія);
- тахіпное характеризується прискореним диханням понад 40/хв;
- надмірне потовиділення (діафорез);
- ригідність м'язів рук і ніг;
- вигнуті назад шия, хребет і вказівні пальці на ногах (аномальна або децеребраційна поза);
- психічне збудження;
- мідріаз;
- глікогеноліз, гіперглікемія;
- більш високий рівень метаболізму в стані спокою [7, 12, 14, 19, 29].

Загальна думка клініцистів полягає в тому, що пацієнти з тяжкими симптомами ПСГ частіше страждають від гірших неврологічних наслідків [10, 13, 14]. Прояви тахіпное та гіпертермії в пацієнтів із ПСГ можуть емпірично призвести до помилкового визначення тромбоемболії легеневої артерії, гіпертермія може призвести до хибного діагнозу септицемії, а поза може ввести в оману відносно епілептичного нападу [6].

Переважаючими ознаками й симптомами були визнані: тахікардія (98 %), артеріальна гіпертензія (72 %), підвищене потовиділення (79 %), лихоманка за відсутності інфекційного вогнища (79 %), тахіпное (85 %), розгинальна поза тіла (38 %), спастичність (44 %). Менш частими проявами є періодичне розширення зіниць, порушення свідомості, міоклонус, розлади з боку травного тракту (копростаз або діарея), гіперсаливація, підвищена бронхіальна секреція, гіперактивність, психомоторне збудження, почервоніння шкіри, пілоерекція та десинхронізація з апаратом штучної вентиляції легенів [13, 26, 29].

Основною клінічною ознакою ПСГ є одночасне пароксизмальне транзиторне підвищення симпатичної та моторної активності. Хоча консенсус щодо ізолюваних симптомів цього ускладнення складається з шести основних симпатичних і моторних ознак (тахікардія, тахіпное, гіпертензія, гіпертермія, гіпергідроз і м'язовий тонус), ПСГ є складним синдромом, який демонструє індивідуальні відмінності в спектрі клінічних симптомів.

У той час як у деяких підгрупах пацієнтів фактично наявні всі основні ознаки синдрому, переважна більшість хворих має один симптом або їх різні комбінації. Це частково пов'язано з індивідуальними особливостями або тим фактом, що окремі симптоми здатні маскуватися медикаментозним лікуванням ЧМТ (впливом анальгетиків або седативних засобів) [23]. Наявність

цих клінічних проявів пов'язана з деякими неочікуваними подіями, такими як вища загальна смертність, триваліше одужання, вищий ризик інфікування та інші несприятливі результати. Витрати енергії в стані спокою в пароксизмальному стані були в три рази вищими за базові, а втрата ваги становила 25–29 % у пацієнтів на етапі медичної реабілітації [14].

Клінічно в 72 % пацієнтів із ПСГ зазначені вище симптоми були спричинені неминучими нешкідливими подразниками. Деякі клінічні випадки ЧМТ або стимули, пов'язані з лікуванням (біль, смоктання, пасивні рухи або зміни пози), вважаються факторами схильності до ПСГ. Більшість пацієнтів одужують через кілька тижнів, у той час як менша кількість тяжких випадків залишається в стані реабілітації з низьким рівнем відповіді протягом кількох тижнів або місяців, навіть понад 1 рік після травми. Оскільки часове вікно кожного епізоду становить від кількох хвилин до 2 годин, на тривалість патологічного процесу впливають індивідуальні особливості й заходи управління [10, 13, 14].

ПСГ переважає в молодих чоловіків і становить 8–33 % серед неврологічних захворювань [15]. Пацієнти з дифузним аксональним пошкодженням молодого віку і ураженням середнього мозку й моста мають більшу схильність до розвитку ПСГ [31]. Захворюваність вища в молодих пацієнтів порівняно з літніми дорослими й у пацієнтів з дифузним ушкодженням аксонів [35]. Пароксизмальна симпатична гіперактивність більш поширена в чоловіків, ніж в жінок, більш молодий вік корелює з розвитком ПСГ у дорослих [7, 14, 36]. ПСГ частіше виникає в дітей після гіпоксично-ішемічної травми й енцефаліту [28]. Старший дитячий вік асоціюється з підвищеним ризиком розвитку пароксизмальної симпатичної гіперактивності [37].

Діагностика пароксизмальної симпатичної гіперактивності

ПСГ завжди з'являється в пацієнтів з нижчими показниками за шкалою коми Глазго (GCS), особливо з оцінкою менше за 8 балів, тобто в пацієнтів з тяжкою ЧМТ. Гарячі або болючі суглоби при ПСГ можуть бути спричинені гетеротопною осифікацією, а відстрочене виконання трахеостомії може бути пов'язане з підвищеною частотою ПСГ [7, 14, 36].

Хоча ПСГ неможливо точно діагностувати за допомогою лабораторного дослідження, діагноз повинен виключати: інфекційне захворювання (пневмонію або сепсис), захворювання, спричинені ліками (лихоманку або злоякісний нейролептичний синдром), рабдоміоліз, дегідратацію, судомний синдром, емболію легеневої артерії або тромбоз глибоких вен [14]. Наявність в пацієнтів з ЧМТ вогнищевих уражень за даними комп'ютерної томографії (КТ) протягом перших 48 годин була пов'язана з більшою імовірністю кризи ПСГ порівняно з наявністю дифузних уражень або без виражених патологічних ознак. Виникнення ПСГ часто пов'язане із розсіяними ураженнями або дифузним пошкодженням аксонів, особливо з пошкодженням білої речовини мозолястого тіла та задньої частини внутрішньої капсули. Магнітно-резонансна томографія демон-

Таблиця 1. Шкала клінічних ознак (CFS) (за Jerousek C.R. et al., 2024) [34]

Ознака	0	1	2	3
Пульс (уд/хв)	< 100	100–119	120–139	≥ 140
Частота дихання (дихальних рухів за 1 хв)	< 18	18–23	24–29	≥ 30
Систолічний кров'яний тиск (мм рт.ст.)	< 140	140–159	160–179	≥ 180
Температура (° C)	< 37,0	37,0–37,9	38,0–38,9	≥ 39,0
Пітливість	Нульова	Помірна	Помірна	Сильна
М'язовий тонус під час епізодів	Нульовий	Помірний	Помірний	Сильний

Примітка: загальна кількість балів від 0 до 18 (нульовий: 0; легкий: 1–6; помірний: 7–12; тяжкий: ≥ 13).

струє в цих пацієнтів ураження глибоких структур мозку, стовбура мозку або дифузне пошкодження аксонів [14, 21]. Ураження групуються за трьома різними класами (кортикальна й підкіркова біла речовина, мозолясте тіло або проміжний мозок і дорсолатеральні структури середнього мозку і верхнього моста). Дифузійна тензорна візуалізація (DTI) дає підстави для припущень, що низькі значення фракційної анізотропії (FA) (міра роз'єднаності білої речовини) у правій задній частині внутрішньої капсули або мозолястому тілі мають значну кореляцію з розвитком ПСГ [14]. Варто зазначити, що рання діагностика ПСГ може бути корисною для спроби зменшити захворюваність і довготривалу непрацездатність у пацієнтів із тяжкою ЧМТ [23].

Пароксизмальна симпатична гіперактивність є неврологічним невідкладним станом, що в переважній більшості випадків є діагнозом виключення, заснованим на симптомах [15, 21, 22, 26, 34]. У 2014 році експертна консенсусна група запропонувала інструмент оцінки ПСГ (ПСГ-АМ), який може не тільки служити надійним діагностичним критерієм, але також стратифікувати тяжкість ПСГ (табл. 1, 2). ПСГ-АМ (міра оцінки) складається з двох окремих конструкцій: «серйозності клінічних ознак» (CFS) і оцінки «інструменту вірогідності діагнозу» (DLT) [34, 38]. Шкала CFS вказує на присутність і тяжкість клінічних ознак, тоді як DLT вимірює наявність сумісних клінічних параметрів

(частоти, тривалості пароксизмів та одночасність гіперсимпатичних епізодів), попередню причину, тригерні фактори, алодинію, виключаючи альтернативні причини й відповідь на лікування [15, 39].

Частота серцевих скорочень (уд/хв), частота дихання (дихальних рухів за 1 хв), систолічний артеріальний тиск (мм рт.ст.), температура (° C), потовиділення (нульове: відсутність видимого потовиділення, легке: волога або блискуча шкіра; помірне: краплі поту; тяжке: рясне потовиділення). М'язовий тонус під час епізодів (нульовий: без змін; легкий: гіпертонус посилюється, але тонус легко подолати; помірний: гіпертонус, але тонус важко подолати; тяжкий: неминучий неподоланий гіпертонус) [14, 34].

Оцінка ПСГ-АМ = Оцінка CFS + Оцінка DLT.
ПСГ-АМ score — діагностична ймовірність ПСГ: малоімовірно: < 8 балів, можливо: 8–16 балів, імовірно: >17 балів [14, 34].

Передбачаючи клінічну оцінку як поточний золотий стандарт, ПСГ-АМ має чутливість 94 % при ретроспективному використанні [39]. При лікуванні пацієнтів із ЧМТ ПСГ-АМ може допомогти уникнути неправильного діагнозу, підвищити діагностичну ефективність, заощадити час і зменшити економічні витрати [14, 15, 34, 40].

Диференціальна діагностика для пацієнта зі зміненим психічним статусом, ригідністю м'язів, гіпер-

Таблиця 2. Визначення ймовірності діагнозу (DLT) (за Jerousek C.R. et al., 2024) [34]

1	Клінічні прояви виникають одночасно
2	Епізоди мають нападopodobний характер
3	Надмірна симпатична реактивність на зазвичай безболісні подразники
4	Особливості зберігаються ≥ 3 дні поспіль
5	Особливості зберігаються ≥ 2 тижні після травми
6	Особливості зберігаються, незважаючи на лікування відповідно до альтернативних диференціальних діагнозів
7	≥ 2 серії щодня
8	Ліки, що вводяться для зниження симпатичних функцій
9	Відсутність парасимпатичних особливостей під час епізодів
10	Відсутність інших передбачуваних причин ознак
11	Попередньо отримана черепно-мозкова травма
Загальна оцінка в діапазоні від 0 до 11, причому наявність кожного елемента оцінюється в 1	

пірексією та вегетативною нестабільністю передбачає виключення злоякісної гіпертермії, злоякісного нейролептичного синдрому, синдрому відміни наркотичних засобів, тиреоїдного шторму й енцефаліту. Відстрочений початок симптомів (~ 1 тиждень) після впливу анестетиків; відсутність впливу нейролептиків і наркотичних речовин; відсутність попередніх ознак тиреотоксикозу й нормальні показники функції щитоподібної залози, внутрішньочерепний крововилив, підтверджений КТ, виключають імовірні діагнози, щодо яких проводиться диференціальна діагностика [15]. Такі стани, як абстиненція, злоякісний нейролептичний синдром, тромбоемболія легеневої артерії, епілепсія та вегетативна дисрефлексія, мають схожі з ПСГ ознаки, і їх слід виключити при діагностуванні [34].

Неконтрольований ПСГ може призвести до вторинного ураження головного мозку, пошкодження серця, включно з аритмією, кардіоміопатією та імуносупресією зі збільшенням інфекційних епізодів. ПСГ сприяє негативним клінічним ефектам, включно з найгіршим клінічним результатом, фізичною інвалідністю, тривалим перебуванням у лікарні й високою вартістю медичної допомоги [7, 15, 39].

Негативний віддалений результат у пацієнтів із ПСГ пов'язаний з низьким рівнем відновлення свідомості, ранньою появою та довгою тривалістю тяжких дисавтономних симптомів [8, 14]. Пацієнти, у яких розвинувся ПСГ, мали більший термін перебування у відділенні інтенсивної терапії.

Невропатологи, нейрохірурги й лікарі інтенсивної терапії мають бути орієнтовані на діагностику ПСГ, оскільки раннє розпізнавання цього синдрому може поліпшити результати лікування. Крім того, потрібні великі багатоцентрові випробування, щоб сформувати належні рекомендації щодо діагностики й терапії цього небезпечного стану [7].

Висновки

1. Пароксизмальна симпатична гіперактивність — досить поширений патологічний стан при ушкодженнях головного мозку.

2. Гіподіагностика ПСГ здатна призвести до збільшення летальності, інвалідизації, тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі й матеріальних витрат.

3. Своєчасна діагностика дозволить оптимізувати лікувальну тактику при ПСГ.

Автори сподіваються, що надана інформація стане в пригоді лікарям першого контакту й інтенсивної терапії, анестезіологам, невропатологам і нейрохірургам.

Особливості лікування ПСГ будуть наведені в другій частині даного літературного огляду.

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

Список літератури

1. Jang SH, Seo YS. Neurogenic fever due to injury of the hypothalamus in a stroke patient: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr 2;100(13):e24053. doi: 10.1097/MD.00000000000024053.

2. Оленюк Д.В., Царьов О.В. Гіпертермія як фактор вторинного пошкодження головного мозку при черепно-мозковій травмі. *Медицина невідкладних станів*. 2024. Т. 20, № 2. С. 70-76. doi: 10.22141/2224-0586.20.2.2024.1667.9.

3. Erikson TC. Neurogenic hyperthermia (a clinical syndrome and its treatment). *Brain*. June 1939;62(2):172-190. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/62.2.172>.

4. Penfield W. Diencephalic autonomic epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry*. 1929;22:358-374. doi: 10.1001/archneur-psyc.1929.02220020174010.

5. Zawadzka M, Szmuda M, Mazurkiewicz-Beldzińska M. Thermoregulation disorders of central origin — how to diagnose and treat. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2017;49(3):227-234. doi: 10.5603/AIT.2017.0042.

6. Louraoui SM, Fliyou F, Aasfara J, et al. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity After Traumatic Brain Injury: What Is Important to Know? *Cureus*. 2022 May 3;14(5):e24693. doi: 10.7759/cureus.24693.

7. Verma R, Giri P, Rizvi I. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in neurological critical care. *Indian J Crit Care Med*. 2015 Jan;19(1):34-7. doi: 10.4103/0972-5229.148638.

8. Rabinstein AA, Benarroch EE. Treatment of paroxysmal sympathetic hyperactivity. *Curr Treat Options Neurol*. 2008;10:151-157. doi: 10.1007/s11940-008-0016-y.

9. Baguley IJ, Perkes IE, Fernandez-Ortega JF, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: consensus on conceptual definition, nomenclature, and diagnostic criteria. *J Neurotrauma*. 2014 Sep 1;31(17):1515-20. doi: 10.1089/neu.2013.3301.

10. Meyfroidt G, Baguley IJ, Menon DK. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury. *Lancet Neurol*. 2017 Sep;16(9):721-729. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30259-4. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2018 Mar;17(3):203. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30050-4.

11. Scott RA, Rabinstein AA. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity. *Semin Neurol*. 2020 Oct;40(5):485-491. doi: 10.1055/s-0040-1713845.

12. Shald EA, Reeder J, Finnick M, et al. Pharmacological Treatment for Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity. *Crit Care Nurse*. 2020 Jun 1;40(3):e9-e16. doi: 10.4037/ccn2020348.

13. Черняєв С., Дурбов С., Серєда С. та ін. Пароксизмальна симпатична гіперактивність внаслідок ішемічного інсульту. *Pain, Anaesthesia & Intensive Care*. 2022. № 2. С. 56-60. doi: 10.25284/2519-2078.2(99).2022.265841.

14. Zheng RZ, Lei ZQ, Yang RZ, et al. Identification and Management of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity After Traumatic Brain Injury. *Front Neurol*. 2020 Feb 25;11:81. doi: 10.3389/fneur.2020.00081.

15. Bekele N, Mesfin N, Hailu T, Tadesse A. Diagnosis and Treatment of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity in Medical ICU, University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia: A Case Report. *Int Med Case Rep J*. 2020 Nov 10;13:591-595. doi: 10.2147/IMCRJ.S275693.

16. Singh T, Arora TK, Bedi P, Kashinath S. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity after Cardiac Arrest in a Young Male. *Cureus*. 2018 Jul 22;10(7):e3028. doi: 10.7759/cureus.3028.

17. Saxena M, Young P, Pilcher D, et al. Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: trauma and stroke differ from infection. *Intensive Care Med*. 2015 May;41(5):823-32. doi: 10.1007/s00134-015-3676-6.

18. Козловська А. Лихоманка неясного генезу: діагностичний алгоритм від А до Я. Український медичний часопис. 2019, 18 липня [електронна публікація]. С. 1-4.
19. Takahashi C, Hinson HE, Baguley JJ. Autonomic dysfunction syndromes after acute brain injury. *Handb Clin Neurol*. 2015;128:539-51. doi: 10.1016/B978-0-444-63521-1.00034-0.
20. Steele GM, Franco-Paredes C, Chastain DB. Noninfectious causes of fever in adults. *Nurse Pract*. 2018 Apr 19;43(4):38-44. doi: 10.1097/01.NPR.0000531067.65817.7d.
21. Meier K, Lee K. Neurogenic Fever. *J Intensive Care Med*. 2017 Feb;32(2):124-129. doi: 10.1177/0885066615625194.
22. Moscote-Salazar L, Janjua T, Blondeau B. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity in TBI: Unanswered Questions. *Panamerican Journal of Trauma, Critical Care & Emergency Surgery*. 2022;11:63-65. doi: 10.5005/jp-journals-10030-1374.
23. Jafari AA, Shah M, Mirmoeeni S, Hassani MS, Nazari S, Fielder T, Godoy DA, Seifi A. Paroxysmal sympathetic hyperactivity during traumatic brain injury. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022 Jan;212:107081. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.107081.
24. Nguembu S, Meloni M, Endalle G, et al. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity in Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury and the Role of Beta-Blockers: A Scoping Review. *Emerg Med Int*. 2021 Sep 11;2021:5589239. doi: 10.1155/2021/5589239.
25. Thomas A, Greenwald BD. Paroxysmal sympathetic hyperactivity and clinical considerations for patients with acquired brain injuries: a narrative review. *Am J Phys Med Rehabil*. 2019;98:65-72. doi: 10.1097/PHM.0000000000000990.
26. Godoy DA, Panhke P, Guerrero Suarez PD, Murillo-Cabezas F. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: An entity to keep in mind. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2019 Jan-Feb;43(1):35-43. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2017.10.012.
27. Anmol N, Pandya A, Niranjana R, Venkataramana NK. Diagnostic Challenge of "Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity" in Diffuse Axonal Injury. *Neurol India*. 2023 Nov-Dec;71(6):1304-1305. doi: 10.4103/0028-3886.391359.
28. Xu Sy, Zhang Q, Li Cx. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity after Acquired Brain Injury: An Integrative Review of Diagnostic and Management Challenges. *Neurol Ther*. 2024;13:11-20. doi: https://doi.org/10.1007/s40120-023-00561-x.
29. Totikov A, Boltzmann M, Schmidt SB, Rollnik JD. Influence of paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH) on the functional outcome of neurological early rehabilitation patients: a case control study. *BMC Neurol*. 2019 Jul 17;19(1):162. doi: 10.1186/s12883-019-1399-y.
30. Abdelhakiem AK, Torres-Reveron A, Padilla JM. Effectiveness of Pharmacological Agents and Validation of Diagnostic Scales for the Management of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity in Hispanics. *Front Neurol*. 2020 Nov 16;11:603011. doi: 10.3389/fneur.2020.603011.
31. Qian J, Min X, Wang F, Xu Y, Fang W. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity in Adult Patients with Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2022 Oct;166:212-219. doi: 10.1016/j.wneu.2022.03.141.
32. Mirhoseini MF, Hosay MA, McPherson M, et al. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity: Diagnostic Criteria, Complications, and Treatment after Traumatic Brain Injury. *Curr Phys Med Rehabil Rep*. 2018;6:81-88. doi: https://doi.org/10.1007/s40141-018-0175-z.
33. Zhu K, Zhu Y, Hou X, et al. NETs Lead to Sympathetic Hyperactivity After Traumatic Brain Injury Through the LL37-Hippo/MST1 Pathway. *Front Neurosci*. 2021 Apr 29;15:621477. doi: 10.3389/fnins.2021.
34. Jerousek CR, Reinert JP. The Role of Dexmedetomidine in Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity: A Systematic Review. *Ann Pharmacother*. 2024 Jun;58(6):614-621. doi: 10.1177/10600280231194708.
35. Nasa P, Majeed NA, Juneja D. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity after Traumatic Brain Injury: Current Understanding and Therapeutic Options. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. February 2024;28(2):97-99. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24647.
36. Li Z, Chen J, Zhang D, et al. Tracheostomy as a risk factor for paroxysmal sympathetic hyperactivity in severe traumatic brain injury. *World Neurosurg*. 2019;123:e156-61. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.101.
37. Alofisan TO, Algarni YA, Alharfi IM, et al. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity After Severe Traumatic Brain Injury in Children: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Pediatr Crit Care Med*. 2019 Mar;20(3):252-258. doi: 10.1097/PCC.0000000000001811.
38. Godo S, Irino S, Nakagawa A, et al. Diagnosis and Management of Patients with Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity following Acute Brain Injuries Using a Consensus-Based Diagnostic Tool: A Single Institutional Case Series. *Tohoku J Exp Med*. 2017 Sep;243(1):11-18. doi: 10.1620/tjem.243.11.
39. Samuel S, Lee M, Brown RJ, et al. Incidence of paroxysmal sympathetic hyperactivity following traumatic brain injury using assessment tools. *Brain Inj*. 2018;32(9):1115-1121. doi: 10.1080/02699052.2018.1482002.
40. Lucca LF, Pignolo L, Leto E, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity rate in vegetative or minimally conscious state after acquired brain injury evaluated by paroxysmal sympathetic hyperactivity assessment measure. *J Neurotrauma*. 2019;36:2430-4. doi: 10.1089/neu.2018.5963.

Отримано/Received 08.07.2024

Рецензовано/Revised 15.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 22.07.2024

Information about authors

Oliha Kravets, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: 535951@ukr.net, 602@dmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0003-1340-3290

Vladyslav A. Sedinkin, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: dnepr_vlad@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-8894-1598

Vasyl Yekhalov, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com; phone: +380 (63) 276-64-35; https://orcid.org/0000-0001-5373-3820

Yuliia Ploshchenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: ploshchenkoyulia@gmail.com; phone: +380 (67) 921-00-16; https://orcid.org/0000-0003-0538-0164

Oxana Zozulya, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: oksana.neuro.603@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-1024-5987

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.

O.V. Kravets, V.A. Sedinkin, V.V. Yekhalov, Yu.O. Ploshchenko, O.O. Zozulya
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Paroxysmal sympathetic hyperactivity in brain damage (scientific review). **Part 1**

Abstract. Paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH) is a separate form of fever of central origin and is a neurological syndrome characterized by simultaneous paroxysmal occurrence of hypertension, hyperpyrexia, tachycardia, tachypnea, increased sweating and dystonic posture due to sympathetic activation in brain damage. PSH is a syndrome that can manifest itself in a wide range of clinical symptoms. Paroxysmal sympathetic hyperactivity is an example of a clinical correlate of central and autonomic nervous system dysfunction. Almost all cases of PSH are associated with craniocerebral trauma, hypoxia, and acute cerebrovascular accident. There is a disengagement theory and a model of the excitation-inhibition relationship of the PSH pathogenesis. In

2014, an expert consensus group proposed a PSH-assessment measure (PSH-AM), which can not only serve as a reliable diagnostic criterion but also stratify the severity of PSH. Assuming clinical evaluation as the current gold standard, PSH-AM has a sensitivity of 94 % when used retrospectively. In the treatment of patients with traumatic brain injury, PSH-AM can help avoid misdiagnosis, increase diagnostic efficiency, save time, and reduce economic costs. Hypodiagnosis of PSH can lead to an increase in mortality, disability, length of hospital stay and material costs, but timely diagnosis will allow optimizing treatment for PSH.

Keywords: examination; brain damage; paroxysmal sympathetic hyperactivity; pathophysiology; clinical picture; diagnosis

УДК 616.8-009.624:616.8-009.7-006.6-089

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.7.2024.1790>Дмитрієв Д.В.¹, Барса М.М.²¹Комунальне некомерційне підприємство «Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної ради», м. Вінниця, Україна²Комунальне підприємство «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка» Рівненської обласної ради, м. Рівне, Україна

Нові методи лікування післяопераційного больового синдрому сильної та середньої інтенсивності в пацієнтів з онкологічними захворюваннями

Резюме. Актуальність. Анестезіологічне забезпечення операцій в онкології є викликом для лікаря-анестезіолога, що пов'язано як з об'ємом хірургічної травми, так і з наявністю таких проблем, як попередній хронічний біль і тривале споживання наркотичних анагетиків до операції. Тому необхідний пошук нових стратегій оптимізації післяопераційного знеболювання саме в цій когорті пацієнтів. **Мета:** оцінка клінічної ефективності й безпеки лікарського засобу з діючою речовиною диналбуфіну себакат (150 мг/2 мл) у пацієнтів з больовим синдромом середньої та вираженої інтенсивності після реконструктивних операцій (мамопластика) внаслідок хірургічного лікування пухлин молочної залози. **Матеріали та методи.** Дизайн дослідження — багатоцентрове рандомізоване проспективне відкрите. Включено 60 стаціонарних пацієнтів, які перенесли мамопластику як наслідок хірургічного лікування пухлин молочної залози. Обидві групи отримували препарати згідно з протоколами мультимодальної анагезії (парацетамол 1 г 4 р/добу, декскетопрофен 50 мг 3 р/добу, додаткові дози нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) на вимогу) і морфін на вимогу не більше ніж 40 мг/добу. Пацієнти дослідної групи (30 осіб) отримали 150 мг диналбуфіну себакату внутрішньом'язово за 12–24 год до оперативного втручання. Кінцевими точками дослідження були: вираженість больового синдрому за цифровою рейтинговою шкалою в часових точках 6, 24, 48, 96 і 120 год, кількість доз НПЗЗ і морфіну на вимогу, кількість і структура ускладнень від введення препарату. **Результати.** Статистично значиму різницю в рівнях болю за цифровою рейтинговою шкалою було виявлено в часових точках 6 і 24 год ($p < 0,05$). Через 48, 96 і 120 год рівень болю не відрізнявся в обох групах. Споживання морфіну вірогідно відрізнялося в дослідній і контрольній групі в першу добу (0 [0; 10] мг і 10,0 [0; 10] мг відповідно, $p < 0,05$). Для другої доби показники становили 0 [0; 10] мг і 0 [0; 10] мг, $p = 0,232$. 83,3 % пацієнтів дослідної групи і 93,4 % пацієнтів конт-рольної групи потребували додаткового призначення НПЗЗ. **Висновки.** У дослідженні було продемонстровано, що диналбуфіну себакат є ефективним і безпечним компонентом мультимодальної анагезії, при цьому в дослідній групі, на відміну від контрольної, було досягнуто цільових рівнів контролю над післяопераційним болем упродовж перших 24 годин після оперативного втручання.

Ключові слова: диналбуфіну себакат; післяопераційний біль; онкологія; мамопластика

Вступ

Онкологічні захворювання є однією з провідних причин смертності населення у XXI столітті. У 57 країнах світу рак є найчастішою причиною передчасної смерті, ще в 120 — входить у першу трійку [1]. Це становить ризик значних соціальних та економічних збитків,

що дещо відрізняється залежно від типу захворювання, статі й географічного регіону [2]. За даними дослідження GLOBOCAN-2022, на даний момент у світі налічується понад 19 млн хворих на онкологічну патологію того чи іншого типу [3]. International Agency for Research on Cancer (IARC) прогнозує, що до 2030 року захворю-

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Дмитрієв Дмитро Валерійович, доктор медичних наук, професор, Комунальне некомерційне підприємство «Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної ради», Хмельницьке шосе, 84, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: mddmytriiev@gmail.com

For correspondence: Dmytro Dmytriiev, MD, DSc, PhD, Professor, Podilsky Region Oncology Center, Khmelnytske Highway, 84, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: mddmytriiev@gmail.com

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

ваність у світі підвищиться на 20 %, смертність — на 27 % для чоловіків і 22 % для жінок, з подальшою тенденцією до зростання.

Хірургічні втручання в онкології є значним викликом для анестезіологічної бригади. Це пов'язано з великою кількістю факторів: значний об'єм оперативного втручання, незважаючи на тенденцію до використання малоінвазивних методів, попередня наявність хронічного болю та можливої толерантності до класичних опіоїдних аналгетиків [4]. Варто звернути особливу увагу на можливості регіонарної анестезії, оскільки саме вона відповідно до сучасних підходів мультимодальної аналгезії є золотим стандартом знеболювання, і це пов'язано не лише з її різноманітністю, простотою виконання і сильним аналгетичним ефектом, але й з властивостями самих місцевих анестетиків, які, згідно з останніми дослідженнями, мають протизапальну дію і здатні уповільнити прогресування пухлин [5, 6].

Однак усе ж лишається когорта пацієнтів, у яких використання регіонарної анестезії є неможливим. Особливо це стосується нейроаксіальних методик. Одним з абсолютних протипоказань до спінальної та епідуральної анестезії є будь-які порушення з боку системи гемостазу [7]. Як відомо, онкологічні захворювання є прокоагулянтним станом, тому нерідкими є тромбози різної локалізації, особливо катетер-асоційовані [8], у зв'язку з якими пацієнти можуть отримувати терапевтичні дози антикоагулянтів. Звісно, згідно з останніми рекомендаціями European Society of Regional Anesthesia так звані *superficial nerve blocks* можна застосовувати в пацієнтів під час антикоагулянтної терапії [7], однак при великих порожнинних операціях вони не завжди можуть забезпечити достатній рівень знеболювання порівняно з нейроаксіальною аналгезією [9, 10]. Варто звернути увагу й на тромбоцитопенію, що часто розвивається внаслідок перенесених курсів хіміотерапії та досить складно коригується. Особливо це стосується пацієнтів з первинно гематологічними видами онкології — лейкозами й лімфомами. Вади серця з фіксованим серцевим викидом (такі як аортальний стеноз, гіпертрофічна кардіоміопатія з обструкцією вихідного тракту) лише нещодавно були перенесені з абсолютних протипоказань до відносних, але невелика кількість інформації з цього приводу все ще є перешкодою для прийняття рішення про проведення регіонарної анестезії [11]. Наявність істинної алергії на місцеві анестетики, хоч і є значно більш рідкісним явищем, ніж прийнято вважати, також є протипоказанням [12]. Не варто забувати і про те, що пацієнт може не надати згоди на проведення даного виду анестезії як через відсутність достатньої інформації, так і внаслідок наявності попереднього неприємного досвіду. Усе це, разом з наведеними вище даними, може схилити рішення анестезіолога у бік відмови від регіонарних методів і використання альтернативних підходів до знеболювання [4].

Важливими є і особливості самої пухлини — хірургічна травма провокує імуносупресію через значну активацію симпатичної нервової системи та розвиток за-

палення, яке за механізмом рикошету пізніше викликає виділення великої кількості протизапальних цитокінів. Це сприяє інвазії метастатичних клітин, а також васкуляризації за рахунок судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF) [13].

Існують докази того, що адекватна інтра- та післяопераційна аналгезія сприяє зменшенню ймовірності прогресування пухлини та її метастазування [14].

Опіати все ще є невід'ємною частиною тактики аналгезії та, згідно із сучасними рекомендаціями, використовуються при больовому синдромі середньої та високої інтенсивності в найменших ефективних дозах [15].

Наркотичні аналгетики проявляють свою ефективність за рахунок взаємодії з трьома видами рецепторів — μ , κ і δ . Їх потужний знеболювальний ефект пов'язаний із пригніченням проведення імпульсів по больових сигнальних шляхах на рівні заднього рогу спинного мозку і ділянок головного мозку, відповідальних за модуляцію болю шляхом взаємодії з μ -рецепторами. Однак саме вони пов'язані зі звичними для опіатів побічними ефектами, такими як пригнічення дихання, надлишкова седация, нудота [16, 17]. У зв'язку з цим зростає інтерес до пошуку засобів, які б зберігали свою аналгетичну активність, мали меншу кількість побічних ефектів і в той же час відповідали сучасним стандартам ERAS — потребували меншого дозування, довше зберігали свою ефективність, краще толерувалися пацієнтами, не викликали залежності [18]. Зокрема, мультимодальний підхід до знеболювання передбачає застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), місцевих анестетиків з ад'ювантами та без них, але у зв'язку з обширністю оперативних втручань, вираженістю больового синдрому і високим ризиком хронізації необхідний пошук таких же рішень і серед самих опіатів [18–20].

Багатообіцяючими є агоністи κ -опіоїдних рецепторів. Вони так само, як і μ -рецептори, пов'язані з висхідним шляхом проведення болю і низхідним шляхом його модуляції, однак їх розподіл у центральній нервовій системі відрізняється, і найбільше — на рівні періакведукальної сірої речовини. Це пояснює різницю в ефектах μ - і κ -агоністів і теоретично зменшує ризик типових небажаних явищ [21].

На даний час наявні докази того, що κ -рецептори експресуються на зовнішній мембрані пухлинних клітин і їх активація може пригнічувати проліферацію та диференціацію в деяких видах солідних пухлин [22].

З огляду на вищенаведені дані авторами було прийнято рішення про дослідження ефективності використання диналбуфіну себакату як компонента мультимодальної аналгезії в післяопераційному періоді.

Диналбуфіну себакат є пролікамі (тобто хімічним попередником), що під дією карбоксієстераз плазми крові перетворюється на свій активний компонент — налбуфін. За механізмом дії є агоністом κ -рецепторів і частковим антагоністом μ -рецепторів, що свідчить про потенціал застосування як аналгетика при меншій кількості побічних ефектів, пов'язаних із μ -опіатною активністю, а також в толерантних до опіатів

осіб. Біодоступність диналбуфіну себакату порівняно з його активним метаболітом становить $85,4 \pm 12,1$ %, середній час абсорбції з місця ін'єкції — 145,2 год [23]. Вирізняє цей препарат і час і вигляд піку дії. Максимальна концентрація для лікарського засобу диналбуфіну себакату становить $15,4 \pm 6,4$ нг/мл, тоді як для типових засобів налбуфіну гідрохлориду вона є в декілька разів вищою та в середньому становить $115,4 \pm 56,5$ нг/мл [24]. Це свідчить про потенційну можливість пролонгованої аналгезії за рахунок тривалого вивільнення й постійного підтримання мінімальної, однак ефективної концентрації.

Мета дослідження — визначення ефективності й безпеки диналбуфіну себакату (150 мг/2 мл) як компонента мультимодальної аналгезії при одноразовому внутрішньом'язовому введенні перед оперативним втручанням.

Матеріали та методи

Багатоцентрове рандомізоване проспективне відкрите дослідження проводилось протягом серпня — жовтня 2024 року на базі Комунального підприємства «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка» Рівненської обласної ради та Комунального некомерційного підприємства «Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної ради». До дослідження включено 60 стаціонарних пацієнтів жіночої статі віком від 32 до 58 років, які перенесли реконструктивне оперативне втручання (мамопластику) внаслідок хірургічного лікування пухлин молочної залози. Усі пацієнти дали підписану інформовану згоду на участь у клінічному дослідженні. Фізикальний статус пацієнтів становить III згідно з класифікацією American Society of Anesthesiologists (ASA). Пацієнтів було розподілено на дослідну і контрольну групу випадковим чином з рівною кількістю учасників в обох.

Критеріями виключення з дослідження слугували: наявність іншого захворювання чи стану, що можуть спричинити больовий синдром, підвищена чутливість до диналбуфіну себакату чи будь-якого іншого засобу, що використовувався як компонент мультимодальної аналгезії, порушення згортання крові, печінкова, ниркова недостатність, хвороби, що супроводжуються утрудненням чи порушенням дихання, наявність гострого чи хронічного декомпенсованого супутнього захворювання, у тому числі системного, гіповолемія, психічні порушення, які супроводжуються неможливістю адекватної оцінки власного стану пацієнтом, вагітність або лактація.

Основна група (далі — група 1) складалась із 30 пацієнтів, які отримували лікарський засіб диналбуфіну себакат (150 мг/2 мл) у дозі 150 мг внутрішньом'язово із застосуванням Z-подібної техніки одноразово за 12–24 год до оперативного втручання на тлі мультимодальної аналгезії (парацетамол 1 г 4 р/добу, декскетопрофен 50 мг 3 р/добу) і використання опіатів на вимогу (морфін), але не більше ніж 10 мг 4 р/добу протягом 5 днів. При використанні Z-подібної техніки ін'єкції епідуральний і підшкірний шари підшкірної

клітковини зсували на 2–3 см вбік недомінантною рукою, одночасно виконуючи глибоку ін'єкцію в м'яз *m. gluteus maximus* (верхній зовнішній квадрант сідниці) доміантною рукою.

Пацієнти контрольної групи (30 пацієнтів, далі — група 2) отримували знеболювання згідно зі стандартним для закладу протоколом мультимодальної аналгезії (парацетамол 1 г 4 р/добу, декскетопрофен 50 мг 3 р/добу з можливістю введення додаткової дози на вимогу пацієнта) та опіати на вимогу протягом 5 днів.

Перед початком дослідження проведено детальний збір скарг та анамнезу, аналіз антропометричних даних, основних вітальних показників (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, температура тіла) і результатів стандартних лабораторних методів обстеження (загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові).

З інструментальних методів дослідження всім пацієнтам було виконано запис електрокардіограми, усім старшим за 55 років — ехокардіоскопію та консультацію кардіолога, оглядову рентгенографію органів грудної клітки, спірометрію та консультацію пульмонолога — тим пацієнтам, які мали симптоми дихальної недостатності.

Первинні кінцеві клінічні результати дослідження: інтенсивність больового синдрому за цифровою рейтинговою шкалою (ЦРШ) перед введенням диналбуфіну себакату, до оперативного втручання і через 6, 12, 24, 48, 72, 96 і 120 год після нього.

Вторинні кінцеві клінічні результати: кількість доз опіоїдних і неопіоїдних аналгетиків, що були застосовані на вимогу впродовж перших 120 годин після оперативного втручання. Додатково з метою оцінки безпеки застосування диналбуфіну себакату реєструвалася частота побічних реакцій упродовж періоду участі в дослідженні.

Нормальність розподілу вибірки була оцінена за допомогою критерію Колмогорова — Смирнова. Оцінку вірогідності відмінностей між нормально розподіленими величинами (гауссівський розподіл) проводили за критерієм Стюдента, вони були виражені як середнє арифметичне (M) $\pm$ середнє квадратичне відхилення (SD). Оцінку вірогідності відмінностей між ненормально розподіленими величинами (негауссівський розподіл) проводили за критерієм Манна — Уїтні, вони були виражені медіаною (me) [міжквартильний розмах 25; 75]. За рівень значущості відмінностей прийнято $p < 0,05$. Обчислення проведено з використанням функцій і пакета аналізу IBM SPSS Statistic 26 (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA).

Результати

Первинні кінцеві точки

Середній рівень болю за ЦРШ у групі 1 становив $3,33 \pm 1,56$ бала через 6 год після оперативного втручання; $3,13 \pm 1,17$ бала через 24 год; $2,77 \pm 0,90$ бала через 48 год; $2,03 \pm 1,03$ бала через 96 год і $1,07 \pm 0,83$ бала через 120 год.

На противагу цьому результати в групі 2 становили: $4,80 \pm 1,61$ бала через 6 год; $5,73 \pm 1,55$ бала через 24 год; $2,73 \pm 0,78$ бала через 48 год; $1,97 \pm 0,72$ бала через 96 год і $0,97 \pm 0,61$ бала через 120 год.

Статистично значиму різницю між групами виявлено в рівні болю через 6 і 24 год ($p < 0,05$). Результати підсумовано в табл. 1 і на рис. 1.

Вторинні кінцеві точки

У групі 1 додаткового знеболювання за допомогою НПЗЗ потребували 83,3 % пацієнтів. У групі 2 — 93,4 % (рис. 2). Препаратами, що застосовувалися на вимогу, були парацетамол (36,7 %), декскетопрофен (40,0 %) і кеторолак (11,7 %).

Медіана кількості морфіну в групі 1 у 1-шу добу становила 0 [0; 10] мг, на 2-гу добу — 0 [0; 10] мг. Для групи 2 ці показники становили 10,0 [0; 10] мг і 0 [0; 10] мг відповідно.

Статистично значиму різницю виявлено між показниками дозування морфіну в 1-шу добу після оперативного втручання ($p = 0,034$). Для показників 2-ї доби $p = 0,232$.

Небажаними явищами, на які звертали увагу пацієнти, були нудота (16,7 %), головний біль (6,7 %) і сонливість (6,7 %), в одному випадку з 30 спостерігалось запалення в місці ін'єкції (рис. 3). Серед пацієнтів контрольної групи єдиною скаргою був головний біль (3,3 %). Усі небажані явища, про які повідомлялося,

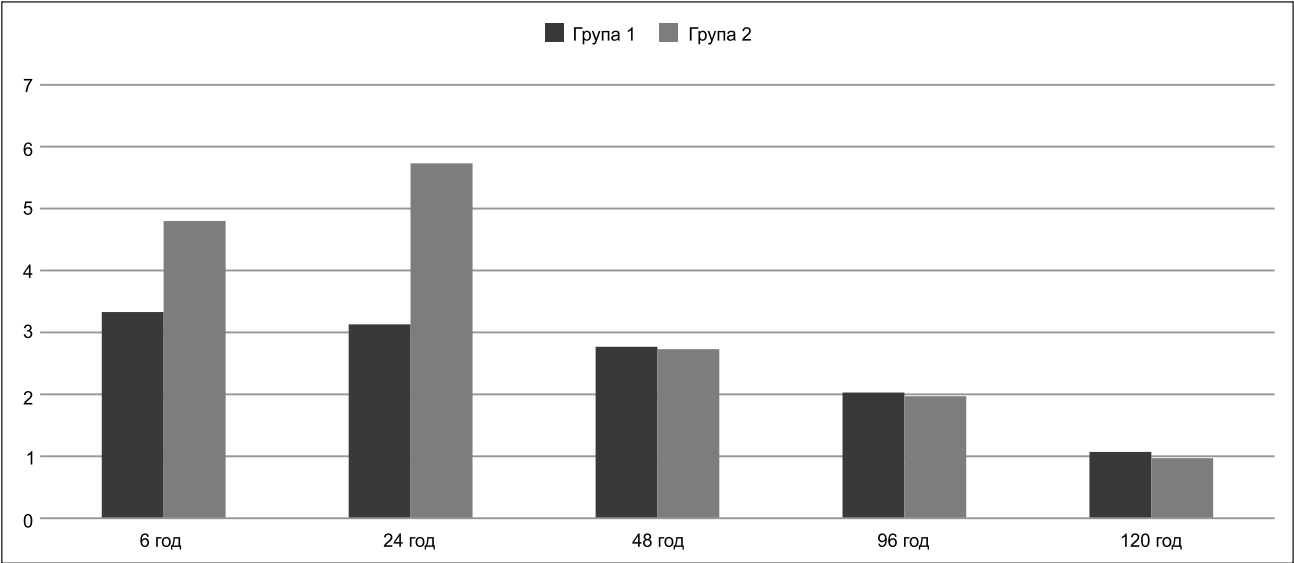


Рисунок 1. Середній рівень болю за ЦРШ

Таблиця 1. Середній рівень болю за ЦРШ

	6 год	24 год	48 год	96 год	120 год
Група1	3,33	3,13	2,77	2,03	1,07
Група 2	4,80	5,73	2,73	1,97	0,97
p-value	0,001	0,001	0,777	0,668	0,581

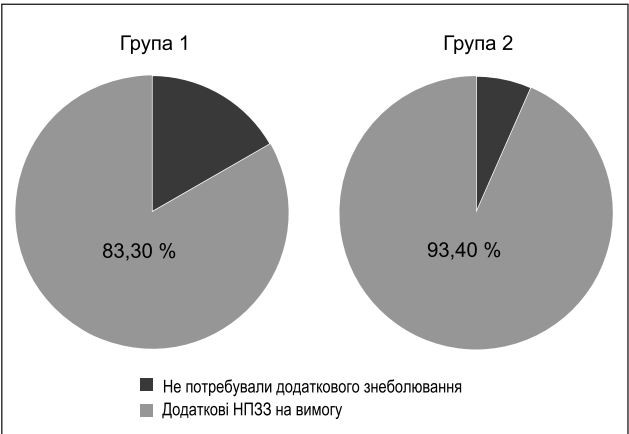


Рисунок 2. Кількість пацієнтів, які потребували додаткової дози НПЗЗ на вимогу

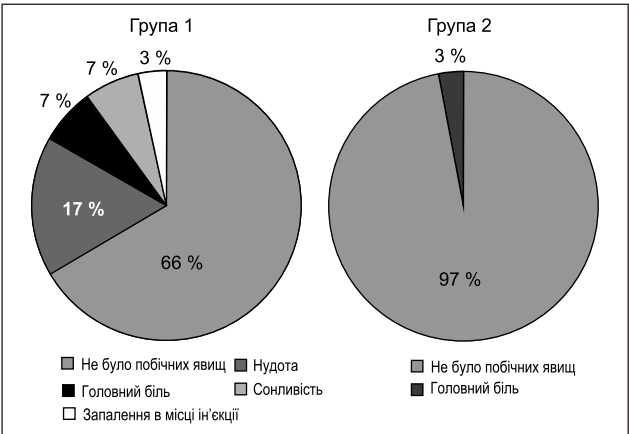


Рисунок 3. Структура побічних явищ, що виникли при застосуванні препарату

були легкими, зникали без додаткового втручання. Серйозних побічних явищ, а також проривного болю впродовж 120 годин після оперативного втручання не спостерігалось в жодній групі.

Обговорення

Мультимодальна аналгезія є одним з компонентів більшості протоколів Enhanced Recovery After Surgery, метою яких є швидке й ефективне відновлення пацієнта після будь-яких оперативних втручань [25]. Оптимальний контроль болю в післяопераційному періоді сприяє ранній мобілізації, що, у свою чергу, дозволяє зменшити кількість ускладнень і прискорити виписку пацієнта зі стаціонару. У сучасній системі охорони здоров'я це є економічно вигідним для закладу [26].

Використання опіатів часто є необхідним для ефективного післяопераційного знеболювання, однак тягне за собою низку проблем, серед яких і віддалені наслідки їх вживання — толерантність, гіпералгезія, а також синдром хронічного післяопераційного болю (chronic postsurgical pain syndrome, далі — CPSP), який привертає все більшу увагу наукової та медичної спільноти [27]. Частота CPSP становить, за різними даними, 20–30 % залежно від типу й об'єму оперативного втручання. І одним з основних факторів ризику його розвитку, на рівні з недостатнім післяопераційним знеболюванням, є наявний раніше хронічний біль, що є типовим для онкологічних пацієнтів [28]. Багатообіцяючими є дані про те, що так звана pre-emptive analgesia — запобігання больовій імпульсації ще до заподіяння хірургічної травми — є ефективним методом зменшення рівня гострого післяопераційного болю і, як наслідок, зниження ризику його хронізації [29]. Також CPSP виділено як окрему нозологічну одиницю в Міжнародній класифікації хвороб 11-го перегляду (МКХ-11), що свідчить про його зростаючу економічну й соціальну важливість [30].

Тому триває пошук нових препаратів, що можуть доповнити стратегію контролю болю в пацієнта.

Одним з перспективних засобів є диналбуфіну себакат — метаболічний попередник (проліки) налбуфіну. Його перевагою є хімічні властивості як агоніста каппа-опіоїдних рецепторів — менший ризик типових для опіатів побічних ефектів, таких як пригнічення дихання, і можливість застосування в толерантних осіб [21]. Також ранні дослідження свідчать про можливість застосування у вигляді одноразової ін'єкції, тривалість дії якої становить до 120 годин [24].

Періопераційна аналгезія для багатьох пацієнтів залишається субоптимальною, що впливає на їхню якість життя, функціонування і час до видужання, а також підвищує ризик гострих післяопераційних ускладнень і персистуючого післяопераційного болю [31, 32]. Тому в післяопераційному періоді важливо забезпечити достатній рівень контролю над болем, особливо в першу добу після втручання. Таким цільовим, прийнятним максимальним рівнем болю для пацієнта, який отримує анагетик з приводу післяопераційного болю, вважається 33 мм за 100-міліметровою візуальною аналоговою шкалою [33], що приблизно відпо-

відає 3 балам за ЦРШ на межі між легким і середнім болем, тобто «біль, що не сильніший за легкий» [34]. Результати проведеного дослідження свідчать, що в групі застосування диналбуфіну себакату як компонента мультимодальної аналгезії було досягнуто цільове значення контролю над болем, оскільки середній рівень болю в часових точках 6 і 24 год наближався до 3, фактично становлячи 3,33 і 3,13 бала. Водночас у контрольній групі впродовж першої доби післяопераційного періоду, коли біль є найбільш інтенсивним, не вдалося досягти належного контролю над болем: середній рівень болю в часових точках 6 і 24 год після оперативного втручання становив 4,80 і 5,73 бала ($p = 0,001$ порівняно з дослідною групою для обох).

У подальших часових точках, тобто через 48, 96 і 120 год, середній рівень болю за ЦРШ був майже однаковим у пацієнтів обох груп і був прийнятним, не перевищуючи 3 бали за ЦРШ. Можливим поясненням відсутності статистично значущої відмінності в інтенсивності болю між групами в цей період часу є те, що здебільшого серед пацієнтів з гострим післяопераційним болем лише в 30 % він зберігається довше за 100 годин [35]. В одному з досліджень, опублікованих у журналі The Clinical Journal of Pain, оцінювали час до зниження рівня болю до легкого (≤ 4 бали за ЦРШ) і виявили, що середній час до повідомлення пацієнтом про рівень болю від 1 до 4 балів за ЦРШ становить від 10,9 до 31,5 год залежно від когорти досліджуваних [36].

Подібна тенденція спостерігається і при порівнянні дозування морфіну в перерахунку на одного пацієнта [37, 38]. Вірогідне зменшення дози опіоїдного анагетика спостерігалось в першу добу (0 [0; 10] мг і 10,0 [0; 10] мг; $p < 0,05$). На другу добу кількість морфіну, спожитого на вимогу, була ідентичною в групі 1 і групі 2 (0 [0; 10] мг і 0 [0; 10] мг; $p = 0,232$).

Також в обох групах стандартного протоколу мультимодальної аналгезії було недостатньо, і майже всі учасники (83,3 і 93,4 % відповідно) потребували введення одної дози НПЗЗ на вимогу для додаткового знеболювання [39, 40]. Але, імовірно, після досягнення часової позначки 48 год і надалі больовий синдром вдалося ефективно контролювати за допомогою протокольно призначених НПЗЗ (парацетамол + декскетопрофен). Про це свідчать наведені вище дані про порівняння дозування морфіну в 1-шу та 2-гу добу, а також відсутність потреби в додатковому призначенні анагетиків на вимогу пізніше від 3-ї доби.

Відсутність серйозних побічних явищ свідчить про сприятливий профіль безпеки препарату.

Висновки

Диналбуфіну себакат є ефективним засобом для зменшення післяопераційного болю у хворих після реконструктивних оперативних втручань на молочній залозі. Так, упродовж усього післяопераційного періоду, зокрема в перші 24 години, коли біль є найбільш інтенсивним, вдалося досягти контролю над болем відповідно до сучасних уявлень про післяопераційне знеболювання.

При використанні препарату як компонента премедикації зменшилось загальне споживання морфіну в післяопераційному періоді, однак пацієнти все ще потребували додаткового знеболювання.

Дослідження демонструє сприятливий профіль безпеки препарату.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3). <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
2. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*. 2021;127(16).
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. <https://gco.iarc.who.int/tod>.
4. Cata JP, Corrales G, Speer B, Owusu-Agyemang P. Postoperative acute pain challenges in patients with cancer. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2019;33(3). <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2019.07.018>.
5. Okuda J, Suzuki T, Wakaizumi K, Kato J, Yamada T, Morisaki H. Effects of Thoracic Epidural Anesthesia on Systemic and Local Inflammatory Responses in Patients Undergoing Lung Cancer Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2022;36(5):1380-1386. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.08.026>.
6. Müller SD, Ziegler JSH, Piegeler T. Local Anesthetics and Recurrence after Cancer Surgery — What's New? A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(4):719. <https://doi.org/10.3390/jcm10040719>.
7. Kietiaibi S, Ferrandis R, Godier A, Llau J, Lobo C, Macfarlane AJ et al. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs. *European Journal of Anaesthesiology*. 2022;39(2):100-132. <https://doi.org/10.1097/eja.0000000000001600>.
8. Falanga A, Marchetti M. Cancer-Associated Thrombosis: Enhanced awareness and pathophysiologic complexity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2023;21(6). <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.02.029>.
9. Elsabeeny WY, Ibrahim MA, Shehab NN, Mohamed A, Wadod MA. Serratus Anterior Plane Block and Erector Spinae Plane Block Versus Thoracic Epidural Analgesia for Perioperative Thoracotomy Pain Control: A Randomized Controlled Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2021;35(10). <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.12.047>.
10. Stewart JW, Yopp A, Porembka MR, Karalis JD, Sunna M, Schulz C. et al. Pain Management After Open Liver Resection: Epidural Analgesia Versus Ultrasound-Guided Erector Spinae Plane Block. *Cureus*. 2022;14(8). <https://doi.org/10.7759/cureus.28185>.
11. Van Herreweghe I, De Fré O, Polus F, Cops J, López AM, Vandepitte C et al. Spinal anesthesia in patients with aortic stenosis: a research report. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2024;rapm-105113. <https://doi.org/10.1136/rapm-2023-105113>.
12. Malinovsky J-M, Chiriac AM, Tacquard C, Mertes PM, Demoly P. Allergy to local anesthetics: Reality or myth? *La Presse Médicale*. 2016;45(9):753-757. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.05.011>.
13. Ramirez M, Strang A, Roland G, Lasala J, Owusu-Agyemang P. Perioperative Pain Management and Cancer Outcomes: A Narrative Review. *Journal of Pain Research*. 2023;16:4181-4189. <https://doi.org/10.2147/JPR.S432444>.
14. Ash SA, Buggy DJ. Does regional anaesthesia and analgesia or opioid analgesia influence recurrence after primary cancer surgery? An update of available evidence. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2023;27(4):441-456. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2013.10.005>.
15. Paice JA, Bohlke K, Barton D, Craig DS, El-Jawahri A, Hershman DL et al. Use of Opioids for Adults With Pain From Cancer or Cancer Treatment: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(4):914-930. <https://doi.org/10.1200/jco.22.02198>.
16. Baldo BA. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. *Archives of Toxicology*. 2021;95(8):2627-2642. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03068-2>.
17. Duong A, Ponniah AK, VanDeCapelle C, Mossuto F, Romeiril E, Phillips S et al. Effect of a Postoperative Multimodal Opioid-Sparing Protocol vs Standard Opioid Prescribing on Postoperative Opioid Consumption After Knee or Shoulder Arthroscopy. *JAMA*. 2022;328(13):1326. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.16844>.
18. List MA, Knackstedt M, Liu L, Kasabali A, Mansour J, Pang J et al. Enhanced recovery after surgery, current, and future considerations in head and neck cancer. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2023;8(5):1240-1256. <https://doi.org/10.1002/lio2.1126>.
19. Kharasch ED, Avram MJ, Clark JD. Rational Perioperative Opioid Management in the Era of the Opioid Crisis. *Anesthesiology*. 2020;132(4):603-605. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000003166>.
20. Schwenk W. Optimized perioperative management (fast-track, ERAS) to enhance postoperative recovery in elective colorectal surgery. *GMS Hygiene and Infection Control*. 2022;17:Doc10. <https://doi.org/10.3205/dgkh000413>.
21. Kaski SW, White AN, Gross JD, Siderovski DP. Potential for Kappa-Opioid Receptor Agonists to Engineer Nonaddictive Analgesics: A Narrative Review. *Anesthesia & Analgesia*. 2020;132(2):406-419. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000005309>.
22. Zhou Q, Zhang Z, Long S, Li W, Wang B, Liang N. Opioids in cancer: The κ opioid receptor (Review). *Molecular Medicine Reports*. 2022;25(2):44. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12560>.
23. Tien Y, Huang W-C, Kuo H-Y, Tai L, Uang Y-S, Chern WH, Huang J-D. Pharmacokinetics of dinalbuphine sebacate and nalbuphine in human after intramuscular injection of dinalbuphine sebacate in an extended-release formulation. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2017;38(8):494-497. <https://doi.org/10.1002/bdd.2088>.
24. Dmytriiev D. Study of the intensity of postoperative pain after mine-explosive injury: A pilot study of different analgesics [Вивчення інтенсивності післяопераційного болю після мінно-вибухової травми: пілотне дослідження різних анагетиків]. *Emergency Medicine (Ukraine)*. 2024;20(5):356-362.
25. Altman AD, Helpman L, McGee J, Samouëlian V, Auclair M-H, Brar H, Nelson GS. Enhanced recovery after surgery: implementing a new standard of surgical care. *Canadian Medical Association Journal*. 2019;191(17):E469-E475. <https://doi.org/10.1503/cmaj.180635>.
26. Rivas E, Cohen B, Pu X, Xiang L, Saasouh W, Mao G et al. Pain and Opioid Consumption and Mobilization after Surgery: Post Hoc Analysis of Two Randomized Trials. *Anesthesiology*. 2022;136(1):115-126. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004037>.
27. Toleska M, Dimitrovski A. Is Opioid-Free General Anesthesia More Superior for Postoperative Pain Versus Opioid General Anesthesia

in Laparoscopic Cholecystectomy? *Prilozi*. 2019;40(2):81-87. <https://doi.org/10.2478/prilozi-2019-0018>.

28. Rosenberger DC, Pogatzki-Zahn EM. Chronic post-surgical pain — update on incidence, risk factors and preventive treatment options. *BJA Education*. 2022;22(5). <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2021.11.008>.

29. Zhou Y, Liu X, Ding C, Xiang B, Yan L. Positive Preemptive Analgesia Effectiveness of Pregabalin Combined with Celecoxib in Total Knee Arthroplasty: A Prospective Controlled Randomized Study. *Pain Research and Management*. 2023;2023(12):1-10. <https://doi.org/10.1155/2023/7088004>.

30. Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede R-D. The IASP classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2019;160(1):45-52. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001413>.

31. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain*. 2016;17(2):131-157. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008>.

32. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Current Medical Research and Opinion*. 2013;30(1):149-160. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.860019>.

33. Myles PS, Myles DB, Galagher W, Boyd D, Chew C, MacDonald N, Dennis A. Measuring acute postoperative pain using the visual analog scale: the minimal clinically important difference and patient acceptable symptom state. *British Journal of Anaesthesia*. 2017;118(3):424-429. <https://doi.org/10.1093/bja/aew466>.

34. Moore RA, Straube S, Aldington D. Pain measures and cut-offs — “no worse than mild pain” as a simple, universal outcome. *Anaesthesia*. 2013;68(4):400-412. <https://doi.org/10.1111/anae.12148>.

35. Carroll IR, Hah JM, Barelka PL, Wang CKM, Wang BM, Gillespie MJ et al. Pain Duration and Resolution following Surgery: An Inception Cohort Study. *Pain Medicine*. 2015;16(12):2386-2396. <https://doi.org/10.1111/pme.12842>.

36. Tighe PJ, King CD, Zou B, Fillingim RB. Time to Onset of Sustained Postoperative Pain Relief (SuPPR). *The Clinical Journal of Pain*. 2016;32(5):371-379. <https://doi.org/10.1097/ajp.0000000000000285>.

37. Schwartz J, Gan TJ. Management of postoperative nausea and vomiting in the context of an Enhanced Recovery after Surgery program. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2020;34(4):687-700. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.07.011>.

38. Dmytriiev D, Dmytriiev K, Stoliarchuk O, Semenenko A. Multiple organ dysfunction syndrome: What do we know about pain management? A narrative review. *Anaesthesia, Pain and Intensive Care*. 2019;23(1):84-91.

39. Ahmed HM, Atterton BP, Crowe GG, Barratta JL, Johnson M, Viscusi E et al. Recommendations for effective documentation in regional anesthesia: An expert panel Delphi consensus project. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2022;47(5):301-308, DOI: 10.1136/RAPM-2021-103136.

40. Dobrovanov O, Dmytriiev D, Prochotsky A, Vidiscak M, Furkova K. Pain in COVID-19: Quis est culpa? *Electronic Journal of General Medicine*. 2023;20(1):art. no. em435. DOI: 10.29333/ejgm/12672.

Отримано/Received 28.09.2024

Рецензовано/Revised 02.11.2024

Прийнято до друку/Accepted 10.11.2024

Information about authors

Dmytro Dmytriiev, MD, DSc, PhD, Professor, Podillia Regional Oncology Center, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: mddmytriiev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6067-681X>
Maksym Barsa, Yuriy Semenik Rivne Regional Clinical Hospital, Rivne, Ukraine

Conflict of interest. Not declared.

D.V. Dmytriiev¹, M.M. Barsa²

¹Podillia Regional Oncology Center, Vinnytsia, Ukraine

²Yuriy Semenik Rivne Regional Clinical Hospital, Rivne, Ukraine

New methods of treatment for severe and moderate postoperative pain syndrome in patients with cancer

Abstract. Background. Anesthesia management in oncology surgeries poses significant challenges for anesthesiologists due to the extent of surgical trauma and the presence of pre-existing conditions such as chronic pain and prolonged use of narcotic analgesics. This necessitates the development of novel strategies to optimize postoperative pain management, particularly in this cohort. Objective: to evaluate the clinical efficacy and safety of a medicinal product with active ingredient dinalbuphine sebacate (150 mg/2 ml) in patients with moderate to severe pain syndrome following reconstructive mastectomy due to breast cancer surgery. **Materials and methods.** This was a multicenter, randomized, prospective, open-label study involving 60 inpatients who underwent mastectomy as a result of breast cancer surgery. Both groups received medications in accordance with multimodal analgesia protocols (paracetamol 1 g four times daily, dextropropofol 50 mg three times daily, additional doses of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as needed) and morphine as needed at a maximum dose of 40 mg/day. Patients in the experimental group (30 participants) received 150 mg of dinalbuphine sebacate intramuscularly 12–24 hours before surgery. The primary endpoints included

pain intensity measured on a numerical rating scale at 6, 24, 48, 96, and 120 hours postoperatively, the number of doses of NSAIDs and morphine as needed, and the incidence and nature of complications associated with drug administration. **Results.** A statistically significant difference in pain levels on the numerical rating scale was observed at 6 and 24 hours ($p < 0.05$). After 48, 96, and 120 hours, pain levels did not differ between the groups. Morphine consumption differed significantly between the experimental and control groups on the first postoperative day (0 [0; 10] mg vs. 10.0 [0; 10] mg, respectively, $p < 0.05$). On the second day, the values were 0 [0; 10] mg vs. 0 [0; 10] mg, respectively, $p = 0.232$. Additional NSAIDs administration was required by 83.3 % of patients in the experimental group and 93.4 % of controls. **Conclusions.** The study demonstrated that dinalbuphine sebacate is an effective and safe component of multimodal analgesia. In the experimental group, target levels of postoperative pain control were achieved during the first 24 hours following surgery, unlike the control group.

Keywords: dinalbuphine sebacate; postoperative pain; oncology; mastectomy

UDC 616.34-007.43

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.7.2024.1776>

E.M. Khoroshun^{1,2}, K.S. Smelyakov³, A.S. Chupryna³, V.V. Makarov^{1,2}, V.V. Nehoduiko^{1,2}, Ye.V. Vakulik³

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

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³Kharkiv National University of Radio Electronics, Kharkiv, Ukraine

Improving of computed tomography images for effective diagnosis of gunshot wounds

Abstract. Background. The purpose of the work is to develop gradation correction models, methods, and test software that can be quickly applied to improve X-ray and computed tomography (CT) images in automatic mode under conditions of time constraints, as well as significant distortion of the dynamic range of density due to the presence of high-density metal objects, significant manifestation of the gloss effect. **Materials and methods.** To achieve this, experiments were planned and conducted to obtain CT scans of the organs of interest with metal fragments of the given types placed in them. All the fragments were photographed and measured by a group of independent experts for the possibility of further comparative analysis by classical and computer methods, evaluation of the quality of improved images by numerical and visual methods. **Results.** Based on experimental data, a new unified model, method and test software for gradation correction of X-ray and CT images have been developed, the use of which allows you to significantly improve the quality of images (up to 5 times in the sense of increasing contrast) in real time (most often, the processing time of one image does not exceed 1 second). The proposed model, method and software are unified in terms of file formats, automatically adjust to the density scale and process data. **Conclusions.** The developed model, method and software make it possible to achieve the goal of the work — to provide prompt improvement of X-ray and CT images in automatic mode in conditions of lack of time, as well as significant distortion of the dynamic range of density, significant manifestation of the gloss effect. This makes it possible to quickly and qualitatively diagnose gunshot wounds. High efficiency is confirmed by the results of numerous experiments and implementation. At the same time, thanks to a one-time adjustment by a highly qualified expert, the proposed software can be applied with high efficiency in a mass order using preset parameters.

Keywords: computed tomography; image enhancement; gradation correction; efficiency; diagnosis of gunshot wounds

Introduction

Currently, there is a large number of systems for medical use, which are designed for visualization of X-ray and computed tomography (CT) data [1–3]. Such data visualization systems, for example, RadiAnt [4, 5], have many built-in CT data modes (Fig. 1).

These modes are configured to work with certain materials. Therefore, foreign bodies in the human body can be visualized inadequately [6–8]. For example, metal bodies, which are characterized by a significant shine effect and very high density. This is manifested in a significant increase in the vi-

sible dimensions of the metal body, which does not allow for their adequate assessment and also in suppression of images of tissues, organs and background. Tissues and organs with a low density are displayed practically in one color, which does not allow adequately assessing the localization of the fragment, the degree of damage, and evaluating the patient's health status as a whole [9–11].

All this greatly complicates the work of an expert during the visual analysis of a foreign body (fragment) in the human body [12, 13]. In order to assist the expert and make visual CT analysis (and gunshot wound diagnosis) effective,

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Хорошун Едуард Миколайович, Герой України, кандидат медичних наук, полковник медичної служби, начальник Військово-медичного клінічного центру Північного регіону, вул. Культури, 5, м. Харків, 61058, Україна; e-mail: ehoroshun@i.ua; тел.: +380 (67) 692-31-20; доцент кафедри хірургії № 4, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна

For correspondence: Eduard M. Khoroshun, Hero of Ukraine, PhD in Medicine, Colonel of the Medical Service, Head of the Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kultury st., 5, Kharkiv, 61058, Ukraine; e-mail: ehoroshun@i.ua; phone: +380 (67) 692-31-20; Associate Professor at the Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine

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

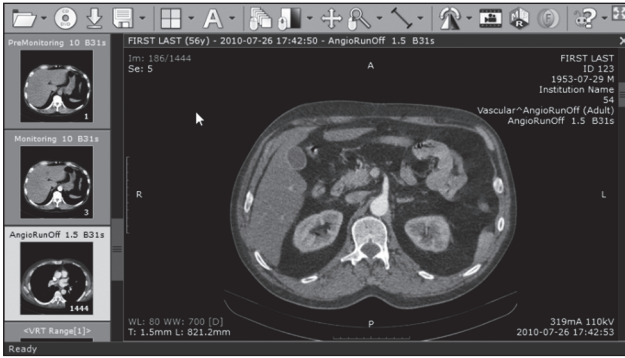


Figure 1. Visualization of data in the RadiAnt [5]

a model system, method, and test software for CT gradation correction for dense metal fragments must be developed. All these developments were tested on real data [14–16]. Relevant expert assessments, implementation acts were received.

All this is done in the work. Note that the feature of the proposed solution is, first of all, a unified model of gradation correction developed taking into account practically significant situations of analysis of CT images with metal fragments [17].

In addition, the adjustment of the model to the brightness scale of the picture is automatic. This allows you to effectively apply the model in practice, without being distracted by the peculiarities of adapting the parameters of the selected model to a specific case.

Also, the proposed approach is very useful for the construction, and the use of databases of medical images [18–20] — for quick search of images.

Materials and methods

First of all, we note that at the previous stage, the materials of metal fragments were selected: cast iron, steel, copper and aluminum. Each of them was measured and photographed. For this, 7 experts were involved, who worked independently of each other. After that, an averaged evaluation procedure was applied with the exclusion of extreme observations to obtain the most accurate results.

Next, field experiments were conducted. Namely, pig organs were chosen: lungs, liver and intestines. The fragments were placed in these organs: each organ contained 24 fragments of different types. A diagram of their location was constructed. A CT scan of each organ with fragments was performed. These data are the basis for building (testing) the model and the gradation correction method. All organs and fragments were selected taking into account their practical significance.

In the further analysis of the data, we will assume that the input brightness range is determined by the interval $[a, \dots, b]$, and the output range — by the interval $[c, \dots, d]$. At the same time, the gradation correction function replaces the original brightness $x \in [a, \dots, b]$ of pixels per output brightness $f(x) \in [c, \dots, d]$. Here $f(x)$ is designation of the gradation correction function. Initial brightness range $[a, \dots, b]$ is fully mapped to the output range $[c, \dots, d]$. At the same time, the ends of these ranges coincide: $f(a) = c, f(b) = d$.

Gradation correction function $f(x)$ is continuous and it is defined and takes value only within limits $[a, \dots, b], [c, \dots, d]$. Beyond these limits, the function is undefined.

Gradation correction models

A) Linear model.

The basis of gradation correction is a linear model because such a model has a wide independent application. Also, it is often a component of more complex gradation correction models. It is used to build a superposition of functions and models during adaptation to the specifics of the task.

The linear image gradation correction model looks like this:

$$p(x) = k(x - a) + c, k = \frac{(d - c)}{(b - a)}. \quad (1)$$

The model is nothing more than the equation of a straight line passing through points with coordinates (a, c) and (b, d) . The parameters of the transformation will determine the angle of inclination of the straight line. An example of the automatically scaled function (1) is shown in Fig. 2.

Model (1) is written in parametric form. Therefore, it is adaptive: the parameters are automatically extracted and substituted for the function. The expert does not need to do this, only analyze the correction results.

Linear gradation transformation is quite common and universal. It is very often used by default as a base. It works well if there are no metal fragments on the CT scan. But in the presence of such fragments, many problems appear. In order to adequately handle such situations, the following exponential model is proposed.

B) Exponential model.

Such a model of gradation correction consists of three basic models: linear (1), exponential and logarithmic, which are given below:

$$ef(x) = (e^{\frac{\ln(d - c + 1)(x - a)}{b - a}} - 1) + c, \quad (2)$$

$$lf(x) = \frac{d - c}{\ln(b - a + 1)} \cdot \ln(x - a + 1) + c. \quad (3)$$

In order for the model to be adaptive, as well as to be convenient for practical use for gradation correction, instead of using separate models (1) – (3), it is advisable to use one unified exponential model of gradation correction of this type:

$$EL(x, \mu) = \begin{cases} [z1] & \text{if } 0 \leq \mu \leq 1; \\ [z2] & \text{if } 1 \leq \mu \leq 2; \\ \gamma > 1, 0 \leq \mu \leq 2, \end{cases} \quad (4)$$

which is built on the basis of the use of the proposed models (1) – (3) in the following form:

$$\begin{cases} z1 = (1 - \mu) \cdot ef(x) + [1 - (1 - \mu)] \cdot p(x); \\ z2 = [1 - (\mu - 1)] \cdot p(x) + (\mu - 1) \cdot lf(x). \end{cases} \quad (5)$$

The family of automatically scaled exponential models of gradation correction (5) for the corresponding limit values and parameters is presented in Fig. 3.

Such a model allows you to automatically adjust the brightness scales of the halysards. And also, due to the rapid variation of the coefficient μ , there is an opportunity (if necessary) to additionally adapt to the specifics of the task at the stage of expert data analysis.

Such a model is very flexible, because it is a superposition of three functions that are very different in nature. Therefore, it is possible to achieve a very good result of gradation correction in practice.

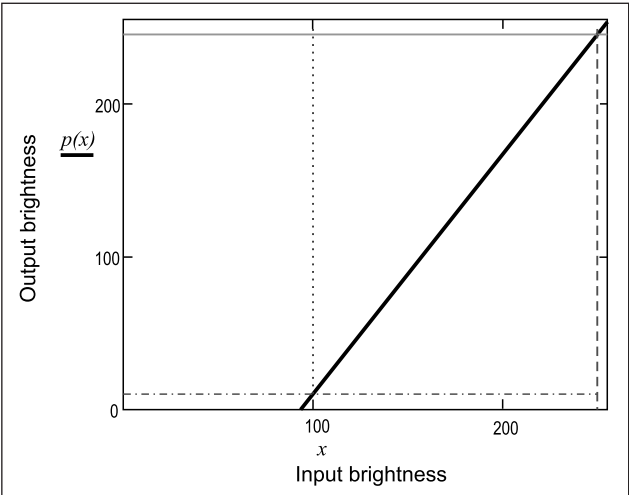


Figure 2. An example of a linear gradation correction function

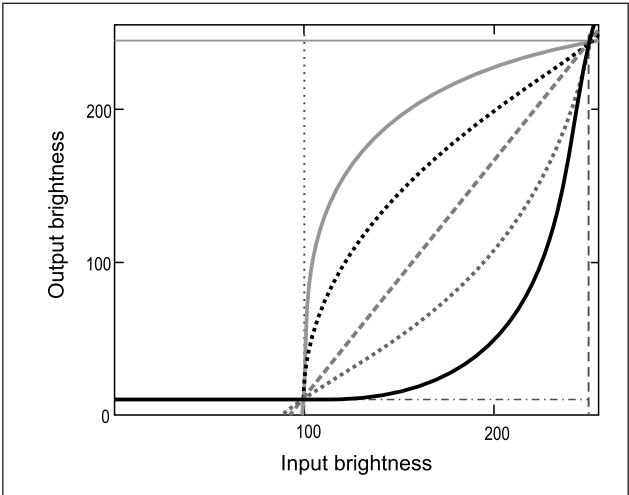


Figure 3. An example of a family of exponential gradation correction functions (4)

Gradation correction method

The basic method of gradation correction works as follows. Before applying the method, a model is selected. In the work, we will consider what this model is (4).

Then the parameters $[a, \dots, b]$ are selected automatically after loading the input image/CT and determining the minimum and maximum density.

Limit values of the range $[c, \dots, d]$, as well as a parameter μ are determined by an expert in advance.

In such conditions, at the first stage, a tabular function is built based on the selected function and parameters $F[i]$ for further conversion of density values.

After that, the input image is scanned, the density values of the input image are transformed using a table function $F[i]$ in initial values.

The proposed approach is very fast, because the tabular transformation function is built once and then used all the time in value replacement mode.

For adequate processing of metal fragments, the truncation method is used. Its essence is to artificially reduce the right border of the interval $[a, \dots, b]$ in order to better display tissues and organs on the screen. At the same time, dense voxels of a metal fragment are displayed at one level of brightness.

Test software

Based on the proposed model and method, specialized software for conducting computational experiments was created. This software allows you to download CT images in DICOM format, automatically read and display CT layers,



Figure 4. Visualization of a pig lung CT image using the proposed model and software with parameter $\mu = 0$

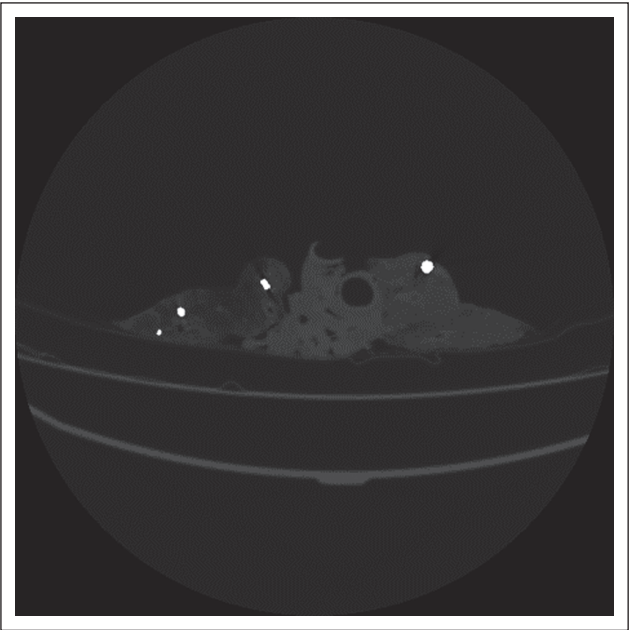


Figure 5. Visualization of a pig lung CT image using the proposed model and software with parameter $\mu = 0.25$

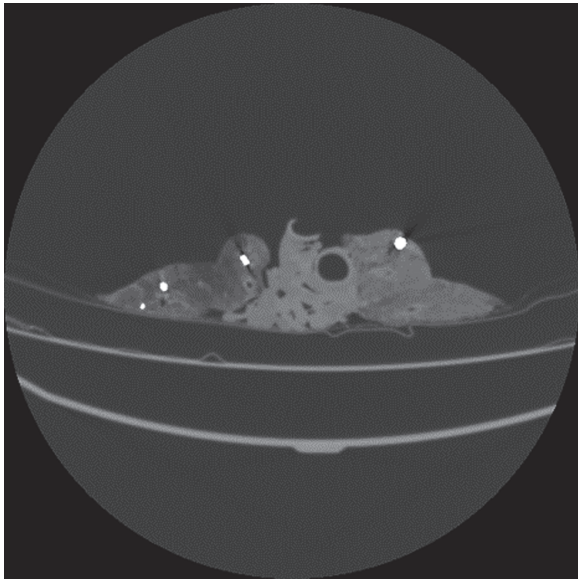


Figure 6. Visualization of a pig lung CT image using the proposed model and software with parameter $\mu = 0.5$

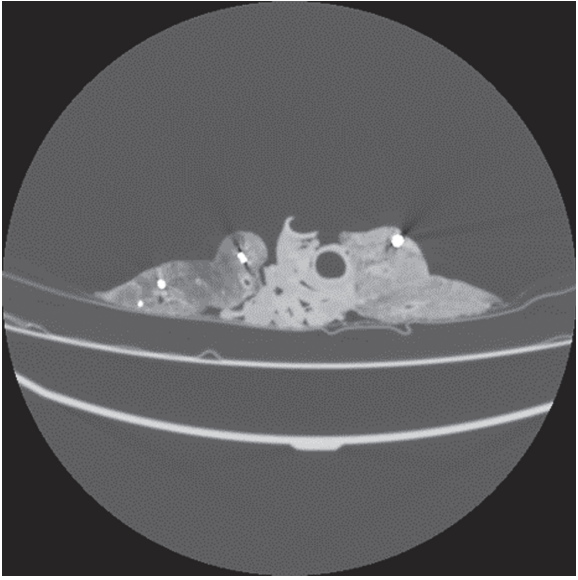


Figure 7. Visualization of a pig lung CT image using the proposed model and software with parameter $\mu = 0.75$

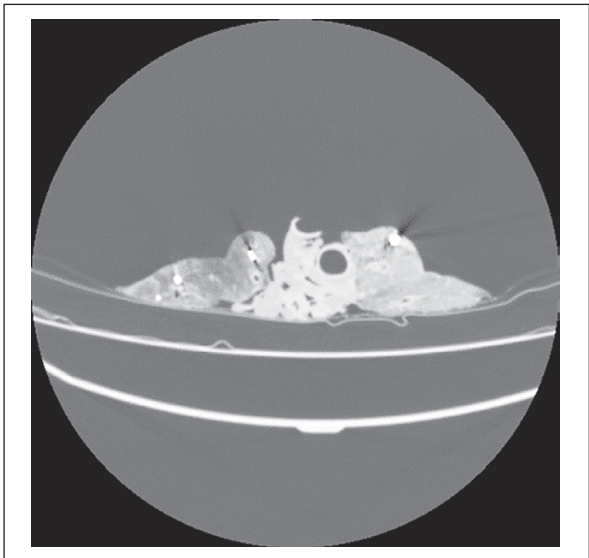


Figure 8. Visualization of a pig lung CT image using the proposed model and software with parameter $\mu = 1$

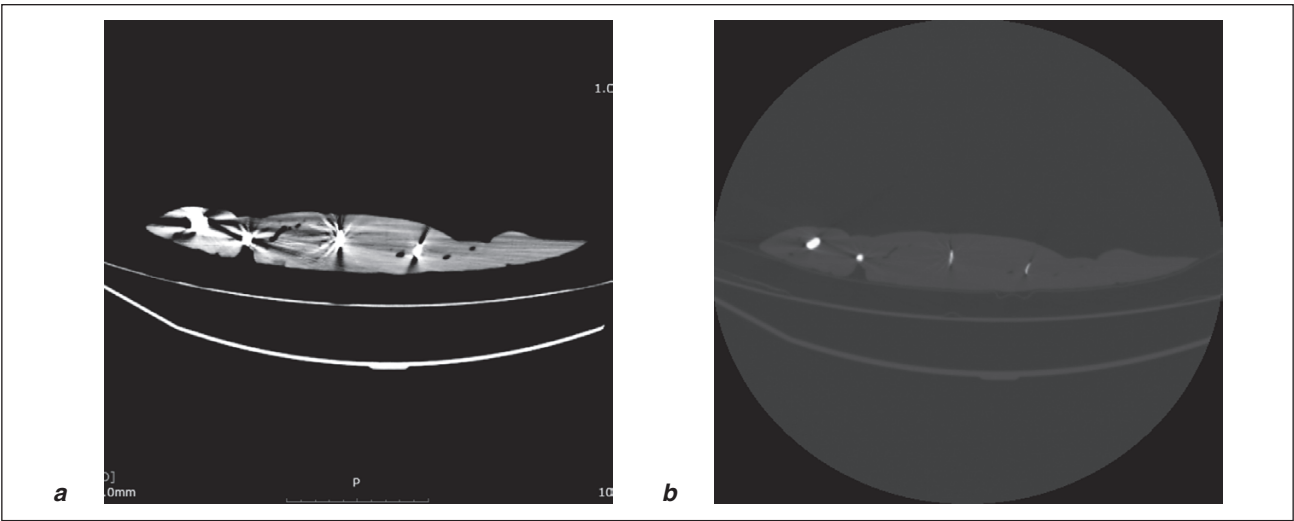


Figure 9. Visualization of a pig liver CT image using RadiAnt Viewer (a) and the proposed software (b)

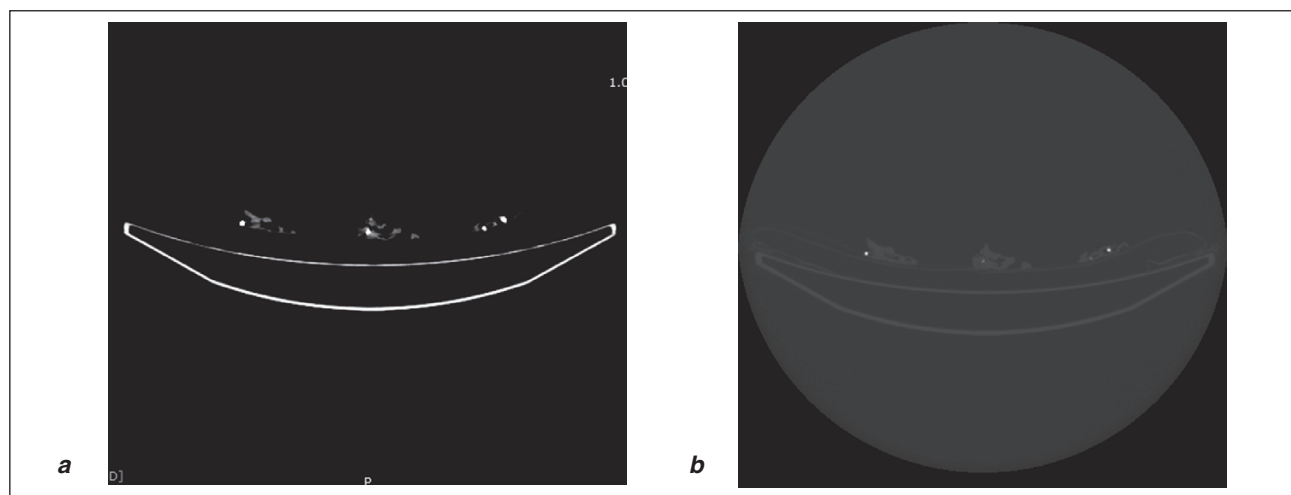


Figure 10. Visualization of a pig intestine CT image using RadiAnt Viewer (a) and proposed software (b)

automatically apply the selected gradation correction transformation, and vary the parameter μ if necessary to better see the features of the injury.

The program allows users to set and configure the following parameters for processing and displaying CT images.

The indicator of the minimum pixel density from the selected frame is determined automatically; pixels with a density less than this value are automatically displayed in the image with minimum brightness.

The indicator of the maximum pixel density from the selected frame is also determined automatically; pixels with a density greater than this value are automatically displayed in the image with maximum brightness.

The minimum brightness metric is used to display pixels with a density less than the minimum frame density, and the maximum brightness metric is used to display pixels with a density greater than the maximum frame density.

The gradation correction factor is used to correct the gradation values of pixels, which improves the visual perception of images.

The frame-to-frame slider allows the user to move between frames of a loaded dataset, with the image automatically formed using the parameters entered.

The proposed software provides the possibility of detailed adjustment of the display parameters of CT images, which improves the effectiveness of the diagnosis and analysis of gunshot wounds.

Results

During the experiments, the results of three CT studies were processed using the proposed model and software — pig organs (lungs, liver and intestines) with sets of fragments placed in them. Fig. 4–8 show the visualization of one of the frames of a CT scan of pig lungs.

Also Fig. 9, 10 compare the visualization of MRI frames from sets of pig organs (liver, intestine) using the RadiAnt DICOM Viewer program (a) and the proposed software (b).

Discussion

The analysis of the experiment results (comparative analysis with analogues) allows us to conclude that the proposed model and method provide high-quality visualization of CT data when high-density metal fragments are present in the images. This is achieved due to the complex use of a non-linear exponential model of gradation correction and truncation of the non-informative range of densities of the input image.

Regarding ensuring high quality, the proposed model and method are significantly superior to existing analogues.

At the same time, the use of the tabular function of gradation correction allows to achieve high efficiency of processing even large pictures and their sets.

Conclusions

Based on the analysis of typical problems of reduced visualization efficiency and CT analysis of human tissues and organs with metal fragments, the paper proposes a suitable model and method of gradation correction, which allows solving the existing problems of low quality. This is achieved due to the adaptive and flexible model of gradation correction of the species (4).

This model automatically adapts to CT density scales. Together with the use of a tabular function, it enables rapid processing of CT in real time in automatic mode, which is very important for data processing in conditions of time shortage.

The experiments conducted confirmed the theoretical assumptions made.

References

1. Mao Y., Zhang L. Optimization of the Medical Service Consultation System Based on the Artificial Intelligence of the Internet of Things. *IEEE Access*. 2021;9:98261-98274. doi: 10.1109/ACCESS.2021.3096188.
2. Liu K. et al. Big Medical Data Decision-Making Intelligent System Exploiting Fuzzy Inference Logic for Prostate Cancer in Developing Countries. *IEEE Access*. 2019;7:2348-2363. doi: 10.1109/ACCESS.2018.2886198.

3. Dhar T., Dey N., Borra S., Sherratt R.S. Challenges of Deep Learning in Medical Image Analysis — Improving Explainability and Trust. *IEEE Transactions on Technology and Society*. 2023;4(1):68-75. doi: 10.1109/TTS.2023.3234203.
4. RadiAnt Viewer. Available from: <https://www.radiantviewer.com/en/>.
5. RadiAnt Image. Available from: https://www.radiantviewer.com/dicom-viewer-manual/images/radiant_dicom_viewer_browsing_series.png.
6. Liu Q. et al. Contour-Maintaining-Based Image Adaption for an Efficient Ambulance Service in Intelligent Transportation Systems. *IEEE Access*. 2020;8:12644-12654. doi: 10.1109/ACCESS.2020.2965186.
7. Naceri A. et al. Tactile Robotic Telemedicine for Safe Remote Diagnostics in Times of Corona: System Design, Feasibility and Usability Study. *IEEE Robotics and Automation Letters*. 2022;7(4):10296-10303. doi: 10.1109/LRA.2022.3191563.
8. Niu W., Huang J., Xing Z. Chen J. Knowledge Spillovers of Medical Big Data Under Hierarchical Medical System and Patients' Medical Treatment Decisions. *IEEE Access*. 2019;7:55770-55779. doi: 10.1109/ACCESS.2019.2908440.
9. Zeng Y. et al. A 2.5D Deep Learning-Based Method for Drowning Diagnosis Using Post-Mortem Computed Tomography. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*. 2023;27(2):1026-1035. doi: 10.1109/JBHI.2022.3225416.
10. Cao W., Wu R., Cao G., He Z. A Comprehensive Review of Computer-Aided Diagnosis of Pulmonary Nodules Based on Computed Tomography Scans. *IEEE Access*. 2020;8:154007-154023. doi: 10.1109/ACCESS.2020.3018666.
11. Li M. et al. Computer-Aided Diagnosis and Staging of Pancreatic Cancer Based on CT Images. *IEEE Access*. 2020;8:141705-141718. doi: 10.1109/ACCESS.2020.3012967.
12. Mykhailosov R.N., Negoduyko V.V. Results of using surgical magnetic instruments for wound examination and removal of ferromagnetic foreign bodies. *Clinical Surgery*. 2016;7:58-60.
13. Khoroshun E., Makarov V., Nehoduiko V., Yasynskyi O., Sharmazanov O., Pulyaev S. Oblique projections in the analysis of multislice computed tomography data in gunshot wounds. *Emergency Medicine*. 2024;20(3):211-216. doi: 10.22141/2224-0586.20.3.2024.1694.
14. Petersen E. et al. Responsible and Regulatory Conform Machine Learning for Medicine: A Survey of Challenges and Solutions. *IEEE Access*. 2022;10:58375-58418. doi: 10.1109/ACCESS.2022.3178382.
15. Djenouri Y., Belhadi A., Yazidi A., Srivastava G., Chatterjee P., Lin J.C.-W. An Intelligent Collaborative Image-Sensing System for Disease Detection. *IEEE Sensors Journal*. 2023;23(2):947-954. doi: 10.1109/JSEN.2022.3202437.
16. Xie H., Ren Y., Long W., Yang X., Tang X. Principal Component Analysis in Projection and Image Domains — Another Form of Spectral Imaging in Photon-Counting CT. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2021;68(3):1074-1083. doi: 10.1109/TBME.2020.3013491.
17. Smelyakov K., Chupryna A., Sandrkin D., Kolisnyk M. Search by Image Engine for Big Data Warehouse. 2020 IEEE Open Conference of Electrical, Electronic and Information Sciences (eStream), Vilnius, Lithuania. 2020. 1-4. doi: 10.1109/eStream50540.2020.9108782.
18. Smelyakov K., Chupryna A., Hvozdiev M., Sandrkin D. Gradational Correction Models Efficiency Analysis of Low-Light Digital Image. 2019 Open Conference of Electrical, Electronic and Information Sciences (eStream). 2019. 1-6. doi: 10.1109/eStream.2019.8732174.
19. Duchateau N., Sermesant M., Delingette H., Ayache N. Model-Based Generation of Large Databases of Cardiac Images: Synthesis of Pathological Cine MR Sequences From Real Healthy Cases. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2018;37(3):755-766. doi: 10.1109/TMI.2017.2714343.
20. Zhang R., Zhang Z. Effective Image Retrieval Based on Hidden Concept Discovery in Image Database. *IEEE Transactions on Image Processing*. 2007;16(2):562-572. doi: 10.1109/TIP.2006.888350.

Received 03.07.2024

Revised 10.07.2024

Accepted 17.07.2024

Information about authors

Eduard M. Khoroshun, Hero of Ukraine, PhD in Medicine, Colonel of the Medical Service, Head of the Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ehoroshun@i.ua; phone: +380 (67) 692-31-20; Associate Professor at the Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1258-1319>

Kyrylo S. Smelyakov, Doctor of Technical Sciences, Professor, Department of Software Engineering, Kharkiv National University of Radio Electronics, Kharkiv, Ukraine; e-mail: kyrylo.smelyakov@nure.ua; phone: +380 (95) 844-42-12; <https://orcid.org/0000-0001-9938-5489>

Anastasiya S. Chupryna, PhD in Technical Sciences, Associate Professor, Department of Software Engineering, Kharkiv National University of Radio Electronics, Kharkiv, Ukraine; e-mail: anastasiya.chupryna@nure.ua; phone: +380 (50) 833-41-02; <https://orcid.org/0000-0003-0394-9900>

Vitalii V. Makarov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: docvmmakarov@gmail.com; phone: +380 (67) 951-83-82; Surgeon at the Surgical Department of the Surgical Clinic, Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4224-0294>

Volodymyr V. Nehoduiko, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Colonel of the Medical Service, Head of the Clinic of Emergency Medical Care (and Reception and Evacuation), Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vol-ramzes13@ukr.net; phone: +380 (50) 452-32-73; Professor at the Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4540-5207>

Yevhen V. Vakulik, Graduate Student, Department of Software Engineering, Kharkiv National University of Radio Electronics, Kharkiv, Ukraine; e-mail: yevhen.vakulik@nure.ua; phone: +380 (97) 525-83-37; <https://orcid.org/0000-0002-4940-0529>

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.

Хорошун Е.М.^{1,2}, Смельяков К.С.³, Чуприна А.С.³, Макаров В.В.^{1,2}, Негодуйко В.В.^{1,2}, Вакулік Є.В.³

¹Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, м. Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

³Харківський національний університет радіоелектроніки, м. Харків, Україна

Удосконалення зображень комп'ютерної томографії для ефективної діагностики вогнепальних поранень

Резюме. Актуальність. Метою роботи є розробка моделей градаційної корекції, методів і тестового програмного забезпечення, які можна швидко застосувати для покращення рентгенівських та комп'ютерно-томографічних (КТ) зобра-

жень в автоматичному режимі в умовах обмеження часу, а також значного спотворення динамічного діапазону через наявність металевих предметів високої щільності, істотного глянцевого ефекту. **Матеріали та методи.** Для досягнення

мети роботи були сплановані та проведені експерименти з отримання КТ-знімків досліджуваних органів із розміщеними в них металевими фрагментами заданих типів. Усі фрагменти були сфотографовані та виміряні групою незалежних експертів для можливості подальшого порівняльного аналізу за допомогою класичних та комп'ютерних методів, оцінки якості покращених зображень — числових та візуальних методів. **Результати.** На основі вивчення експериментальних даних розроблено нову уніфіковану модель, метод і тестове програмне забезпечення градаційної корекції рентгенівських та КТ-знімків, використання яких дозволяє значно підвищити якість зображень (збільшення контрастності до 5 разів) у реальному часі (найчастіше час обробки одного зображення не перевищує 1 секунди). Запропоновані модель, метод і програмне забезпечення уніфіковані за форматами файлів, автоматично підлаштовуються під шкалу

щільності та обробляють дані. **Висновки.** Розроблені модель, метод і програмне забезпечення дозволяють досягти мети роботи — забезпечити оперативне покращення рентгенівських та КТ-зображень в автоматичному режимі в умовах дефіциту часу, а також значного спотворення динамічного діапазону щільності, істотного глянцевого ефекту. Це дає можливість швидко та якісно діагностувати вогнепальні поранення. Висока ефективність підтверджена результатами численних експериментів і впровадження. Водночас завдяки одноразовому налаштуванню висококваліфікованим фахівцем запропоноване програмне забезпечення може застосовуватися з високою ефективністю в масовому порядку за заданими параметрами.

Ключові слова: комп'ютерна томографія; покращення зображень; градаційна корекція; ефективність; діагностика вогнепальних поранень

UDC 615.009+616.8-009.831

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.7.2024.1777>

N. V. Kurdil¹, A. O. Volosovets², O. V. Ivashchenko², V. S. Lisovska¹, H. M. Balan¹, O. M. Rozhkova³, V. V. Andriushchenko⁴

¹State Enterprise "L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Kyiv Regional Bureau of Forensic Medical Examination, Kyiv, Ukraine

⁴Communal Non-Commercial Enterprise "Kyiv City Clinical Emergency Hospital", Kyiv, Ukraine

Apallic syndrome of toxic origin: the diagnostic criteria

Abstract. Background. The global epidemic of strong synthetic opioids and "new" psychoactive substances has increased the number of overdoses that cause prolonged coma with subsequent persistent vegetative state or apallic syndrome. The purpose was to investigate the clinical manifestations, functional and pathohistological changes of the brain in apallic syndrome due to severe drug poisoning (overdose). **Materials and methods.** A retrospective analysis of the medical data of six people aged 21–38 years with drug poisoning involving illegal methadone, psychostimulants, barbiturates and alcohol was carried out. **Results.** Among the patients of the toxicology department of the Kyiv City Clinical Emergency Hospital in 2008–2020, an increase in the number of cases of apallic syndrome was noted from 0.025 to 0.14 ‰, which correlates with mass poisonings with illegal methadone. A key role in the diagnosis of apallic syndrome of toxic origin belongs to the neurological and behavioural examination of the patient, which should be carried out by experienced neurologists specialising in counselling people with poisoning. Functional magnetic resonance imaging and positron emission tomography are the modern standard for diagnosing vegetative states; however, these methods are still difficult to access in Ukraine. The visualization zones of the pathological process in the brain in case of toxic damage are mainly basal ganglia and/or thalamus and dentate nucleus, cortical zone of grey matter, periventricular zone of white matter, corticospinal tract and corpus callosum; asymmetric white matter damage as a sign of demyelination; parietal-occipital subcortical vasogenic edema and lesions of the central pons are characteristic. Forensic and histological studies of the cerebral cortex revealed diffuse loss of neurons, neuronophagia, satellitosis, deformed pyramidal neurons with apical dendrites and manifestations of homogenising necrosis, angiomas microfoci and neuropil vacuolation, mineralization of the tissue and a moderate glial reaction around the petrifications. **Conclusions.** For the health care system of Ukraine, it remains relevant to improve the existing definitions and diagnostic criteria of the apallic syndrome, which attracts the attention of doctors in connection with an increase in cases of life extension of patients after waking up from a long coma.

Keywords: persistent vegetative state; apallic syndrome; drug poisoning

Introduction

The advances in medical technologies in the field of emergency medical care and intensive care cause a gradual increase in the number of patients who had a high risk of death at the pre-hospital stage due to injuries, poisoning or diseases, but survived thanks to the high level of medical technologies and quality care [1]. Recovery of the minimum level of consciousness is traditionally considered unlike-

ly after 3–6 months of a comatose state of non-traumatic aetiology or 12 months — of traumatic one. However, the growing number of clinical observations indicates that the specified time frames are too narrow, both for a negative and a positive prognosis regarding the recovery of the patient's consciousness [2, 3]. Clinical practice shows that about half of all cases of acute cerebral insufficiency occur because of craniocerebral trauma, the other part — as a result of cere-

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Курділ Наталія Віталіївна, кандидат медичних наук, лікар-токсиколог, заступник директора з клінічних питань, ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України», вул. Героїв Оборони, 6, м. Київ, 03127, Україна; e-mail: kurdil_nv@ukr.net; факс: +380 (44) 526-96-43; тел.: +380 (50) 462-00-02
For correspondence: Nataliia V. Kurdil, PhD in Medicine, Toxicologist, Deputy Director for Clinical Issues, State Enterprise "L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine", Heroiv Oborony st., 6, Kyiv, 03127, Ukraine; e-mail: kurdil_nv@ukr.net; fax: +380 (44) 526-96-43; phone: +380 (50) 462-00-02

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

brovascular diseases, metabolic disorders, or hypoxia [4, 5]. The combination of specific neurological signs and symptoms that develop against the background of acute cerebral insufficiency is called apallic syndrome (AS) in Europe, Asia, and Japan, while in English-speaking countries, the term “vegetative state” or “persistent vegetative state” (abbreviated (P)VS) is used [6–8].

Recently, there has been an increase in the number of reports on the powerful toxic effect of “new” synthetic opioids and psychostimulants, which cause toxic-hypoxic damage to brain structures and a comatose state with subsequent development of toxic encephalopathy of varying severity, including apallic syndrome [9, 10]. Classifications that make it possible to differentiate between the state of minimal consciousness and the apallic syndrome at various stages of its formation have been created thanks to neurological criteria, electroencephalography, cranial computer tomography, magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) [11, 12]. The distribution of powerful synthetic opioids and new psychoactive substances in many countries of the world, including Ukraine, has led to an increase in cases of drug overdoses, including those with fatal consequences [13–15].

Together with deadly drug poisonings, the number of cases of prolonged coma with the subsequent formation of a persistent vegetative state — apallic syndrome of toxic origin increased, which caused the need for an in-depth study of its etiopathogenetic features [16, 17].

The object of research is the apallic syndrome as a combination of specific neurological disorders against the background of acute cerebral insufficiency of toxic-hypoxic origin.

The subject of the study is the peculiarities of the neurological symptoms, functional and pathohistological changes of the brain in apallic syndrome caused by a prolonged comatose state due to drug poisoning (overdose).

The purpose. To investigate neurological symptoms, functional and pathohistological changes of the brain as a result of severe poisoning (overdose) by synthetic opioids, psychostimulants and alcohol in accordance with the results of data summarisation from scientific sources and retrospective analysis of six clinical cases of apallic syndrome of toxic origin.

Research task: scientific justification of diagnostic approaches to apallic syndrome of toxic origin, based on clinical (neurological), functional (MRI, PET) signs and forensic histological research.

Materials and methods

Data from domestic sources of information and scientific libraries PubMed, TOXNET, Elsevier on the topic of research were summarised. A retrospective analysis of the medical records of six patients aged 21–38 years with drug poisoning (overdoses) complicated by the development of apallic syndrome was carried out. The patients underwent a comprehensive examination and treatment at the Kyiv City Clinical Emergency Hospital with the diagnosis of acute drug poisoning (ICD-10: T40.0–T40.3) in the period between 1990 and 2020. The clinical diagnosis was established based on the results of chemical and analytical studies (immunochromatographic method, thin-layer chro-

matography, gas chromatography-mass spectrometry). In four cases, methadone, psychostimulants and alcohol were found, in two — barbiturates and alcohol. The patients underwent examination and received treatment in accordance with the requirements of the Ministry of Health of Ukraine (Unified Clinical Protocol of Emergency Medical Care: Acute Poisonings, Order of the Ministry of Health of Ukraine of October 10, 2010, No. 897). With the purpose of dynamic monitoring, the following methods were applied: the Glasgow Coma Scale, electroencephalography, spiral computed tomography, and magnetic resonance imaging. In cases of death (one case), a forensic medical examination was performed. After formalin fixation, ethyl alcohol dehydration, and paraffin embedding, brain tissue sections were stained with haematoxylin and eosin (H & E). The preparations were examined using an Olympus CX41 microscope in transmitted light, at a magnification of 200 and 400. The study was carried out in accordance with the plan of the research work (state registration number 0112U001133), taking into account the principles of the Declaration of Helsinki (1964), and was approved by the Commission on the Ethics of Medical and Biological Research (Protocol No. 25 of March 6, 2024).

Results

During the research period, the number of positive tests for methadone hydrochloride (hereinafter — methadone), according to the data of the toxicological laboratory of the Kyiv City Clinical Emergency Hospital, increased tenfold [13]. In recent years, methadone, produced by underground laboratories, has been confidently ranked first among opioid drugs that cause severe overdoses, the consequence of which can be a specific condition — AS. In total, about 70,000 patients with acute poisonings of chemical aetiology were treated during the study period (1990–2020), the number of AS observations due to poisoning by drugs and psychotropic substances was six cases; the total frequency of AS in the general population was 0.086 ‰. A 5.6-fold increase in the number of AS cases was noted, from 0.025 (1 case in 1990–2005) to 0.14 ‰ (5 cases in 2006–2020), which coincides with the period of progressive rise in the number of synthetic opioids poisonings, in particular with illegal methadone. All patients had similar clinical parameters at the time of admission to the hospital, and the condition was considered severe or extremely severe (Table 1).

After the period of hemodynamic, breathing and metabolic stabilisation, the patients' CNS function did not recover; however, the drug-induced coma gradually transformed into a specific pathological state. The terms of AS development in all patients were different (average indicator — 21.67 ± 6.50 days), but the first signs of AS appeared mainly within 2–3 weeks of observation, and the final picture was formed within the following 1–3 months (Fig. 1).

One of the outcomes for waking up from a long coma after a drug overdose is a pathological condition, which is characterised by disorders of the cerebral cortex and is accompanied by a lack of mental and cognitive activity. At the same time, there is an alternation in the cycles of sleep and activity (wakefulness) with full or partial preservation of vegetative functions (spontaneous breathing, heart activity and

stable blood pressure). In other words, AS is a pathological condition in which one part of the brain (cortex) does not function, while another (subcortex, brain stem) provides vital functions: heartbeat, breathing, metabolism, bowel and bladder functioning.

Clinical evaluation is of primary importance in the diagnosis of AS, so a continuous and thorough neurological and behavioural examination of the patient should be performed by experienced neurologists specialising in counselling people with poisoning.

Clinical signs of AS that developed due to a deep coma caused by drug intoxication, according to our observations, were as follows:

- lack of consciousness and active response to the environment; lack of purposeful volitional response to visual, auditory, tactile or harmful stimuli;
- lack of signs of language comprehension;
- signs of preserved function of the hypothalamus and brain stem, which is confirmed by the stability of breathing and blood circulation;
- the presence of cycles of eyes closing and opening, imitating sleep and activity;
- eyeballs are usually spread apart; they cannot focus on objects, cannot follow them;
- blinking reflex is positive; there is a change in the diameter of the pupils (increase-decrease) and a preserved papillary reaction to light;
- the oculocephalic reflex may be observed or be partially positive — the doll’s head phenomenon; no nystagmus;
- there is no visual fixation, tracking of moving objects with the eyes or reaction to a threat;
- there are stereotypic movements with the absence of spontaneous and meaningful complete movements of the face, limbs and torso;
- random movements of the head and eyes in the direction of the sound can be observed, but for torso and limbs — aimless movements;
- there is a decerebrate posturing (midbrain syndrome), spasticity of the upper limbs extended in adduction and hyperpronation, and of the lower limbs — extended with planar flexion of the feet;
- primitive motor patterns are demonstrated, such as chewing and sucking automatism (spontaneous and as a reaction to a stimulus), there may be oral reflexes, muscle reflexes, myoclonus, tone regulation reflexes;
- inhibition of the regulation of the vegetative system can be observed, which provokes primitive emotional reactions and mass movements of the torso and limbs, accompanied by vegetative reactions;
- the swallowing reflex may be preserved;
- pain grimaces and wandering eye movements are present;
- involuntary blinking is present and usually papillary and corneal response is preserved;
- bladder and bowel incontinence is observed.

The developed AS is characterized by classic signs of functional disinhibition of the upper part of the brain stem. However, it is important to mention that AS confirmation requires considerable time, measured in weeks (not hours), and should be performed at different times of the day to identify

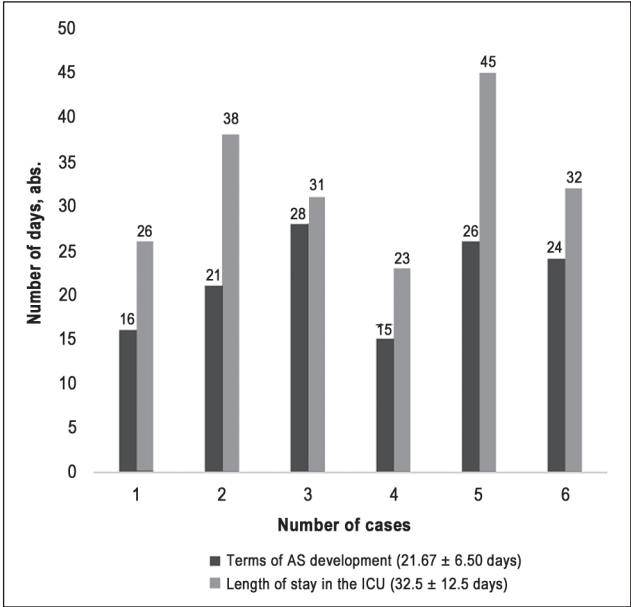


Figure 1. The terms of AS development and the length of stay in the intensive care unit among patients with drug poisoning (n = 6)

Notes: Spearman’s correlation coefficient (*p*) between indicators is 0.600; the number of degrees of freedom (*f*) is 4; the critical value of the Spearman test with this degree of freedom is 0.886; the dependence of the signs is not statistically significant (*p* > 0.05).

Table 1. Clinical parameters of patients (n = 6) with drug poisoning upon admission to the hospital

Clinical parameters	Number of cases, abs. (%)
Age, full years	29.1 ± 8.9
Male sex	5 (83.33)
Female sex	1 (16.66)
Coma degree I–II	6 (100.0)
Miosis	5 (83.33)
Muscle atony	3 (50.0)
Hyperreflexia	6 (100.0)
Acute respiratory failure with artificial lung ventilation support	4 (66.66)
Pulmonary edema	2 (33.33)
Aspiration of gastric contents	1 (16.66)
Hypotension	3 (50.0)
Hypothermia	1 (16.66)
Hypovolemia	3 (50.0)
Anaemia	2 (33.33)
Coagulopathy	1 (16.66)
Electrolyte disorders	4 (66.66)
Hypoglycaemia	2 (33.33)
Kidney function disorders	2 (33.33)
Liver function disorders	1 (16.66)
Increased CPK level, rhabdomyolysis	1 (16.66)
Positive test for opioids	6 (100)
Positive test for psychostimulants	2 (33.33)
Positive test for alcohol	4 (66.66)
Positive test for barbiturates	2 (33.33)

different levels of function and classify them correctly in the observation chart. The ability of the patient's body to generate a behavioural response can change gradually, day by day, hour by hour, and even minute by minute. Therefore, it is important to capture and document the patient's spontaneous behaviour, including with the participation of nurses and staff, or relatives who care for patients.

Functional diagnosis of AS included: ultrasound examination of large and peripheral arteries and veins of regional blood circulation of the head, liver, kidneys, and limbs; capillaroscopy of microcirculatory vessels; electrocardiographic monitoring; electroencephalography (EEG) — evaluation of bioelectrical activity of the brain; somatic examination and neurological monitoring. Generalized slow-wave activity (theta and delta rhythms), sometimes with signs of paro-xy-smal activity and interhemispheric asymmetry, was most often recorded on EEG in AS patients. A clear prognostic correlation between EEG rhythm variants and AS development was not found. With a negative prognosis, in some cases, pronounced depression of bioelectric activity of the brain was recorded up to isoelectric silence with the absence of EEG dynamics on afferent stimulation.

In recent years, MRI (structural and functional (fMRI)) and PET have proven their effectiveness in diagnosing and predicting the course of vegetative states. For example, fMRI examines neural activity at rest or in response to stimuli, and structural MRI demonstrates three-dimensional characteristics of changes in grey and white matter of the brain with high resolution [18].

According to our observations, structural MRI features are as follows: symmetric damage to the basal ganglia and/or thalamus; lesions of symmetrical dentate nuclei; noticeable damage to the cortical grey matter; symmetrical periventricular lesion of white matter (with preservation of grey matter); damage to the corticospinal tract and corpus callosum (crown view); asymmetric lesion of white matter — model of demyelination; parietal-occipital subcortical vasogenic edema; damage to the central pons (Fig. 2). These changes are typical for toxic, hypoxic and metabolic brain lesions.

Forensic and histological studies demonstrate that the basis for the AS development is deep morphological changes and structural transformations of the cerebral cortex, which arose because of long-term toxic-hypoxic damage. Thus, dystrophic changes of nerve cells with their swelling, chroma-

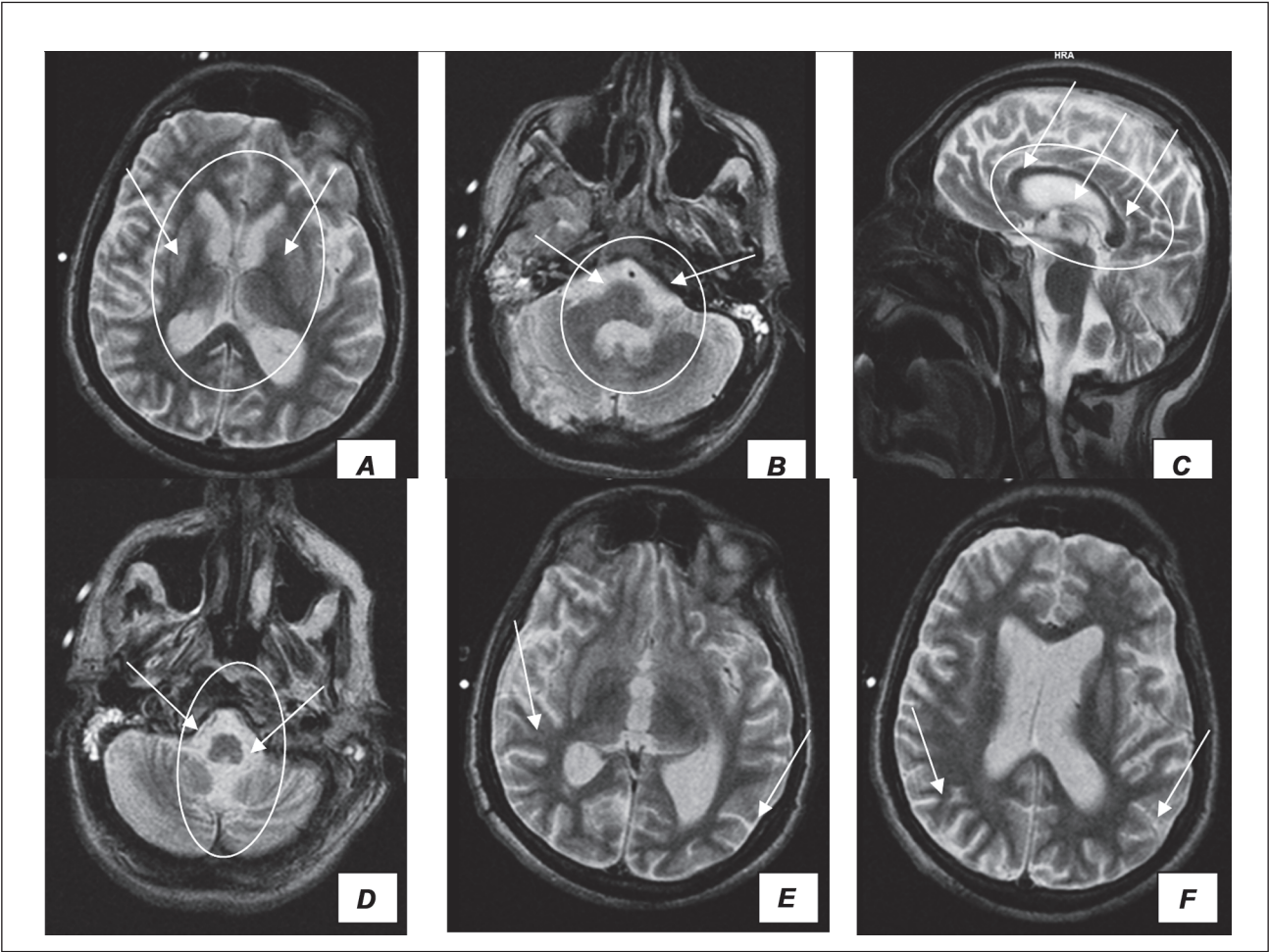


Figure 2. Cranial MRI of patient P., 38 years old, with severe illegal methadone poisoning with symptoms of acute toxic-hypoxic encephalopathy, complicated by the development of apallic syndrome. Visualization zones of the pathological process: A — basal ganglia and thalamus; B — dentate nuclei; C — corpus callosum; D — zone of the central pons; E, F — zones of vasogenic edema in the parietal-occipital subcortical region

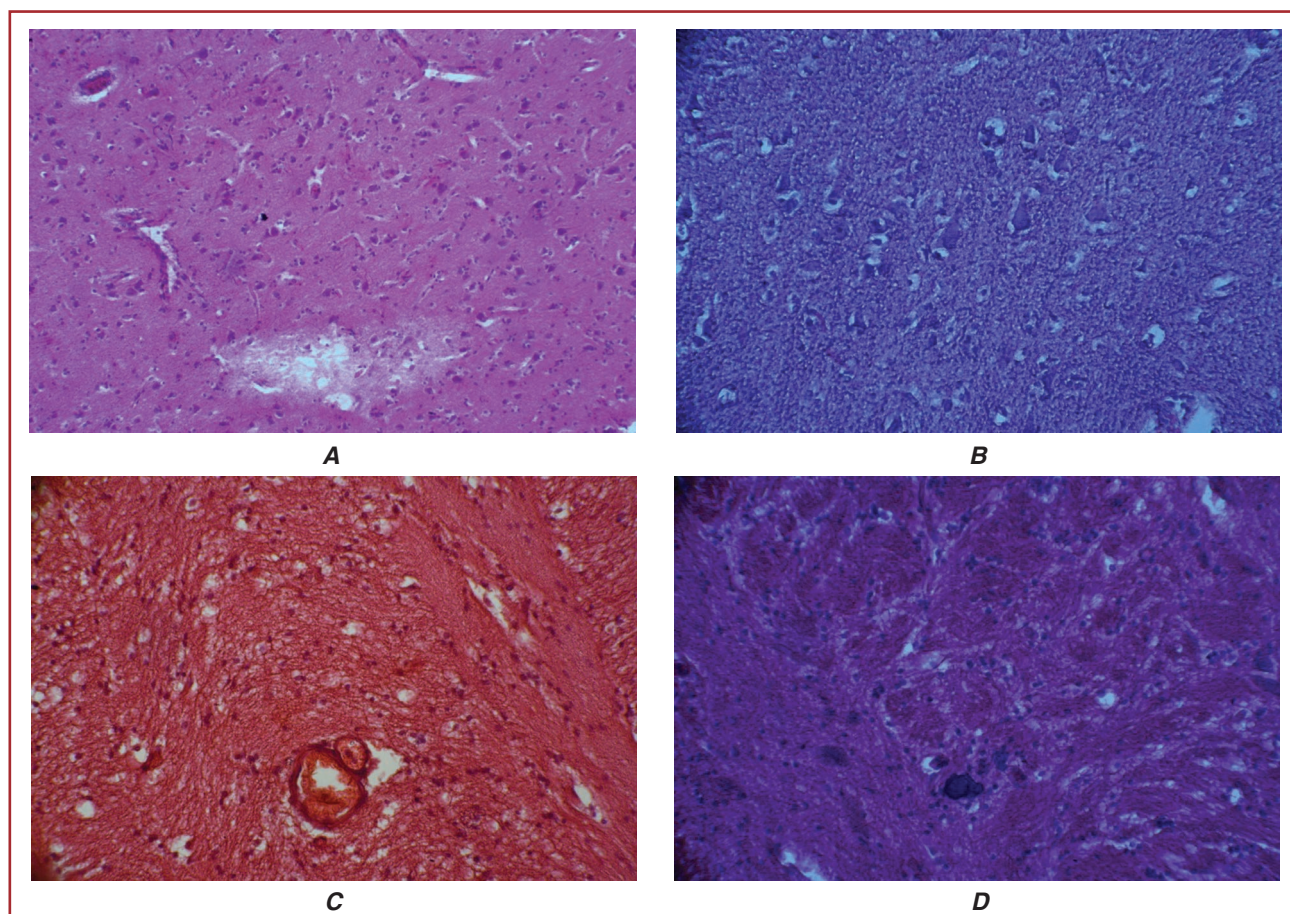


Figure 3. Pathohistological signs of brain damage in apallic syndrome of toxic origin: A — loss of neurons: neuronophagia, satellitosis (H & E, ×200); B — in the field of vision, degenerating neurons are present — deformed pyramidal neurons with apical dendrites with signs of homogenising necrosis (H & E, ×400); C — angiomatosis microfoci, neuropil vacuolation (H & E, ×400); D — tissue mineralization, moderate glial reaction around the petrifications (H & E, ×400)

tolysis, formation of shadow cells are characteristic; the presence of individual degenerating neurons (deformed pyramidal neurons with apical dendrites with signs of homogenising necrosis); the loss of neurons (neuronophagia, satellitosis) is characteristic; perivascular edema, hyperchromatosis and neuroglia karyopyknosis are observed; angiomatosis microfoci, neuropil vacuolation are characteristic (Fig. 3).

Discussion

According to different data, the prevalence of AS of various origin in the countries of the European Union and the USA has a fairly wide range (0.5–2 cases per 100,000 population per year), and with proper care, patients can be treated for years [5, 19]. There are no accurate data on vegetative syndromes due to the fact that in clinical practice, the following terms are most often used alongside AS: persistent vegetative state, or vegetative state; minimally conscious state; locked-in syndrome, the basis of which is the rupture of the corticospinal and corticobulbar pathways; unresponsive wakefulness syndrome. Also, in modern scientific literature, such terms as disorder of consciousness, delirium, akinetic mutism and brain death are associated with AS [20–26].

The scientific sources present different opinions regarding the common and different elements in the con-

cepts of vegetative state and apallic syndrome. Some researchers consider these terms to be synonymous; at the same time, according to other scientists, they have different meanings. Thus, some authors believe that “the vegetative state is a specific type of impaired consciousness, the characteristic features of which are a gross violation of the functioning of the structures of the cerebral hemispheres with the simultaneous preservation of the functional activity of the hypothalamus and neuronal centres of the brain stem. There is a lack of conscious perception of reality and complex conscious reactions to stimuli from the external environment against the background of preservation of unconditioned reflexes and provision of vital functions of the body” [27]. At the same time, the authors characterize apallic syndrome as a combination of psychoneurological disorders due to the loss of functions of the cerebral cortex, namely the mediobasal parts of the frontal and temporal lobes. At the same time, the main vegetative functions of the brain are preserved.

Thus, analysing the abovementioned, it can be concluded that the vegetative state is a more general term that describes a number of pathological conditions that lead to the breakdown of morpho-functional connections between the cerebral cortex and other structures, such as subcortical nuclei and neuronal centres of the brain stem.

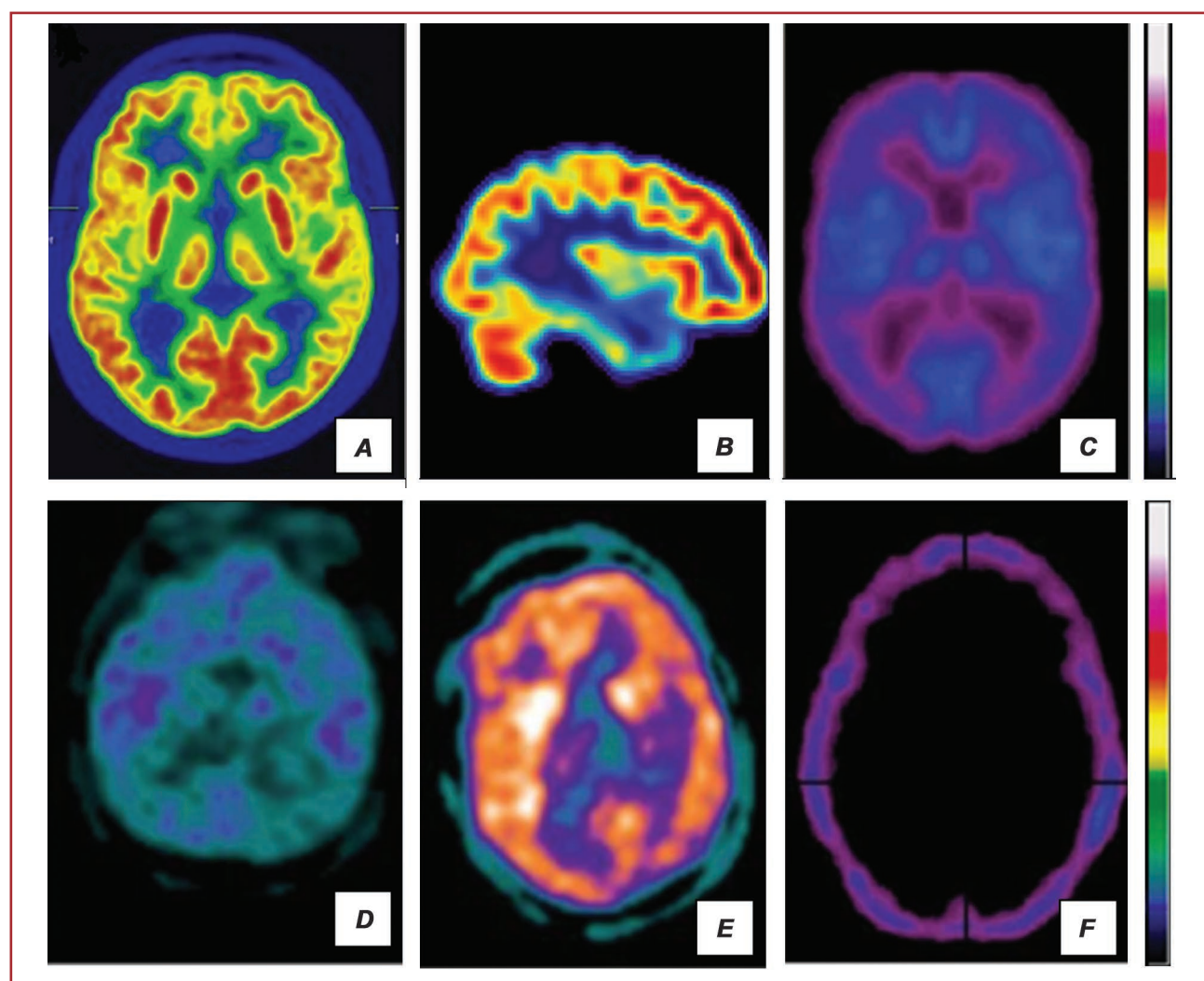


Figure 4. Visualization of brain metabolic changes in various functional states by the method of $[^{18}\text{F}]$ -FDG-PET/CT using a colour scale: A — a healthy person (frontal control); B — a healthy person (sagittal control); C — vegetative state; D — persistent vegetative state; E — minimally conscious state; F — brain death [33, 34]

The mechanisms of morpho-functional connections disruption can be completely different, starting with the destruction of the cerebral cortex, damage or rupture of association, commissural or projection fibres of the white matter of the brain, exogenous or dysmetabolic inhibition of the activity of cortical structures, etc. In the light of such understanding of these terms, AS can actually be considered a particular case of a vegetative state that develops because of direct destruction or functional impairment of the medial frontal and temporal lobes of the cerebral cortex.

In the pathogenesis of AS, the preservation of the connections in the cortex of the large hemispheres, the thalamus, and the ascending reticular formation plays a decisive role. The functioning of connections of the cortex with the diencephalic and mesencephalic reticular formation affects the level of conscious and cognitive behaviour. Functional preservation of the reticular formation of the midbrain is necessary for the transition of a patient from a comatose state to AS. The pathophysiological basis of the vegetative state is the progressive degeneration of commissural and association fibres of the brain against

the background of a significant decrease compared to the norm of cerebral metabolism. This leads to suppression of cortical functions and ascending activating effects of the reticular formation mainly in the bilateral frontal and the parietal-temporal cortex.

When investigating the effect of methadone on the pathogenesis of AS, it should be taken into account that methadone affects a number of brain structures, interacting with neurons in the thalamus, frontal and temporal cortex. Thus, it acts on the neurons of the cortex and thalamus by activating opioid receptors (mainly μ , and to a little lesser extent — κ and δ receptors), which regulate the transmission of signals between neurons, thus controlling the level of excitability of neuronal networks. Under normal conditions, this is accompanied by a decrease in the feeling of pain and an increase in the threshold of sensitivity to painful stimuli, the emergence of euphoria and relaxation. In addition, methadone can interact with other types of receptors in neurons, including NMDA and adenosine receptors, which play an important role in the regulation of neurochemical and biological processes related to the sensation of pain sti-

multi, response to environmental stimuli, and regulation of internal biorhythms. The effect of methadone on serotonin, dopamine and norepinephrine receptors is also known [28].

Uncontrolled consumption of methadone can lead to irritation of the gastrointestinal tract, which manifests itself in the form of nausea, vomiting and diarrhoea, causing dehydration and electrolyte imbalance, which can also indirectly contribute to hypoperfusion of the brain and the development of AS.

Use of methadone in combination with other narcotic drugs (for example, psychostimulants) increases the permeability of the blood-brain barrier and reduces the dose of methadone required to obtain a narcotic effect [14, 15]. This phenomenon can cause an increase in the risk of AS development. In case of consumption of a high dose of methadone, excessive irritation of the specified receptors will be observed. This will lead to a decrease in the functional activity of the neuronal structures of the cortex and thalamus and negatively affect higher brain functions, as well as the functions of sensitivity, motor activity and maintaining the level of consciousness.

Studies on the problems of AS and vegetative states are diverse, some of them indicate that up to 40 % of patients in a vegetative state are misdiagnosed [19, 29]. However, the number of reports investigating the frequency, nature and causes of the development of vegetative states and AS does not decrease.

The feasibility of using EEG to diagnose AS is still debatable. Separate studies report that the EEG results do not have a statistically reliable correlation with the vegetative state and varied significantly in the same patient at different times. Furthermore, the results of EEG monitoring at a permanent vegetative state are heterogeneous and too variable to have diagnostic value [30, 31]. However, according to other authors, EEG in patients with disorders of consciousness allows recording the electrical activity of both the central and peripheral nervous system and provides a dynamic functional assessment. EEG can complement the information of a clinical neurological examination, as well as the use of morphological methods of neuroimaging: computer and magnetic resonance imaging. Neurophysiological methods, such as EEG, evoked potential test, transcranial magnetic stimulation and EEG in combination with fMRI, enable monitoring of clinical conditions and can help in making a prognosis in disorders of consciousness to assess residual cerebral function, provide information on neuronal dysfunction to assess outcomes and the clinical distinction between a vegetative state and a minimally conscious state [32].

Today, cranial computed tomography and MRI are the standard for diagnosing AS. They have been proven to have a high diagnostic sensitivity, but these methods do not show the specificity of AS, that is, brain atrophy and diffuse axonal damage secondary to toxic-hypoxic coma as the primary cause. During MRI, attention should be paid to bilateral brain damage in the upper part of the stem, pons and mid-brain in the early stages, which are of significant prognostic value. Recently, new analytical methods have opened up ways to investigate damaged brain tissue (e.g., lesion mapping, morphometry, diffusion tensor imaging) and the disruption of functional communication between neural networks in

the brain. These methods have evolved significantly in recent years from static approaches to dynamic analysis of relationships and measurement of changes over time [18].

Undoubtedly, MRI improves the understanding of the processes of consciousness through both structural quantitative methods and functional characterization of brain networks. However, a number of circumstances, such as the low physical availability of this method, the need for repeated studies, the recurring need for sedation of the patient to eliminate movements, significantly influences the sensitivity of the method and this may affect the final assessment. Therefore, more and more protocols use a comprehensive approach to study brain function in AS. Because each imaging modality has limitations, parallel evaluation of AS patients with different devices increases diagnostic accuracy and the likelihood of detecting hidden consciousness. These studies also shed light on the complex process of neuroimaging and the relationship between independent biomarkers, for example, EEG power spectra are correlated with subcortical atrophy measured by structural MRI.

Since 1976, PET with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) has been used to study glucose metabolism *in vivo*, which is the most common PET indicator for both clinical and research purposes [33, 34]. Over the past 20 years, the method has been actively used to assess the functional activity of the brain in various pathological conditions, in particular AS and other vegetative states (Fig. 4).

Continuation of the treatment in vegetative state creates a wide range of ethical problems, which are taken into account in the updated practical guidelines (for example, in the USA) regarding disorders of consciousness [35–38]. Recently, clinicians have focused on the prospects of using research methods of neuroimaging to examine patients with long-term impairment of consciousness; however, this creates ethical problems because functional and instrumental methods gradually change the clinical understanding of the concept of consciousness [39].

Conclusions

1. The analysis of scientific literature shows that AS remains a rather rare phenomenon in clinical toxicology; however, among patients of the toxicology department at the Kyiv City Clinical Emergency Hospital, an increase in the number of AS cases was noted from 0.025 to 0.14 ‰, which correlates with the period of mass poisoning with illegal methadone (2008–2020).

2. Approaches to the diagnosis of AS are still a matter of debate, and according to individual studies, up to 40 % of cases of AS are not diagnosed in time; the definition of AS, which is still not considered a clinical diagnosis (ICD-10), remains inconsistent, therefore, there are no official AS statistics.

3. The morphological substrate for the occurrence of AS of toxic origin, in particular under the influence of synthetic opioids, barbiturates and other psychotropic substances, are deep degenerative organic and functional changes in various areas of the brain, which are formed after waking up from a toxic coma within the period from 2–3 weeks to several months.

4. It is believed that the typical visualization zones of the pathological process in the brain in AS caused by toxic effects

and metabolic disorders are: symmetrical damage to the basal ganglia and/or thalamus; lesions of symmetrical dentate nuclei; damage to the cortical grey matter; symmetrical periventricular lesion of white matter (with preservation of grey matter); damage to the corticospinal tract; damage to the corpus callosum; asymmetric white matter damage (a sign of demyelination); parietal-occipital subcortical vasogenic edema and damage to the central pons.

5. Cranial computed tomography and magnetic resonance imaging are the standard for the diagnosis of AS. However, in recent years, positron emission tomography has proven its usefulness in the diagnosis and prognosis of AS. Unfortunately, the method is still difficult to access in Ukraine.

Thus, the results of the research confirm the relevance of improving definitions and diagnostic criteria of the apallic syndrome existing in the health care system of Ukraine. This condition attracts the attention of doctors due to the rising number of cases of life extension of patients after waking up from a long coma.

References

1. Fins JJ. Disorders of consciousness, past, present, and future. *Cambridge Q Health Ethics*. 2019;28:603-615. doi: 10.1017/S0963180119000719.
2. Produturi GR, Kurtz JS, Brown NJ, Choi AE, Ibrahim LI, et al. The minimally conscious state: an analysis of current clinical trials registered in ClinicalTrials.gov. *Ann Palliat Med*. 2022 Jun;11(6):2131-2138. doi: 10.21037/apm-22-133.
3. Van Erp WS, Aben AML, Lavrijsen JCM, Vos PE, Laureys S, Koopmans RTCM. Unexpected emergence from the vegetative state: delayed discovery rather than late recovery of consciousness. *J Neurol*. 2019 Dec;266(12):3144-3149. doi: 10.1007/s00415-019-09542-3.
4. Pistorini C, Maggioni G. Disorders of Consciousness. In: Platz T, ed. *Clinical Pathways in Stroke Rehabilitation: Evidence-based Clinical Practice Recommendations* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2021. doi: 10.1007/978-3-030-58505-1_1.
5. Knapik P, Borowik D, Cieśla D, Trejnowska E. Epidemiology and clinical characteristics of patients discharged from the ICU in a vegetative or minimally conscious state. *PLoS One*. 2021 Jun 25;16(6):e0253225. doi: 10.1371/journal.pone.0253225.
6. Zasler ND, Aloisi M, Contrada M, Formisano R. Disorders of consciousness & terminology: history, evolution and future directions. *Brain Inj*. 2019; 33:1684-1689. doi: 10.1080/02699052.2019.1656821.
7. Golden K, Bodien YG, Giacino JT. Disorders of Consciousness: Classification and Taxonomy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2024 Feb;35(1):15-33. doi: 10.1016/j.pmr.2023.06.011.
8. Stepan Ch, Haidiger G, Binder H. Prevalence of persistent vegetative state/apallic syndrome in Vienna. *Eur J Neurol*. 2004;11:461-486. doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00817.x.
9. Zanin A, Masiero S, Severino MS, Calderone M, Da Dalt L, Laverda AM. A delayed methadone encephalopathy: clinical and neuroradiological findings. *Journal of Child Neurology*. 2010;25(6):748-751. doi: 10.1177/0883073809343318.
10. Salloum S, Reyes I, Ey E, Mayne D, White K. Acute Cerebellitis and Atypical Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Associated with Methadone Intoxication. *Case Reports. Neuropediatrics*. 2020 Dec;51(6):421-424. doi: 10.1055/s-0040-1708547.
11. Schnakers C. Update on diagnosis in disorders of consciousness. *Expert Rev Neurother*. 2020 Oct;20(10):997-1004. doi: 10.1080/14737175.2020.1796641.
12. Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med*. 2010;8:2-5. doi: 10.1186/1741-7015-8-68.
13. Andryushchenko VV, Kalish MM, Kurdil NV. Structure of complications, causes of mortality, clinical and morphological parallels in acute poisoning with methadone hydrochloride. *Emergency medicine*. 2018;2(89):104-109. doi: 10.22141/2224-0586.2.89.2018.126611 (in Ukrainian).
14. Kurdil NV. Analysis of cases of fatal poisoning by narcotic and psychotropic substances in Ukraine based on the results of epidemic, clinical, forensic, and laboratory research (2015–2019). *Emergency medicine*. 2021;2:116-121. doi: 10.22141/2224-0586.17.2.2021.230657 (in Ukrainian).
15. Kurdil N, Voroshilov K, Rozhkova O, Voytenko M, Novostroyna P, Rozovik I. Assessment of systemic and organotoxic effects caused by the modern synthetic opioids: clinical and forensic aspects. *Ukrainian journal of modern problems of toxicology*. 2023;1(94):7-20. doi: 10.33273/2663-4570-2023-94-1-7-20 (in Ukrainian).
16. Kurdil NV. Clinical manifestations and pathohistological signs of persistent vegetative state (apallic syndrome) caused by toxic-hypoxic brain damage in combined drug poisoning. *Proceedings of the IV International Scientific and Practical Conference*. Boston, USA; 2023. 232-235. Available from: <https://isg-konf.com/actual-problems-of-modern-science>. doi: 10.46299/ISG.2023.1.4 (in Ukrainian).
17. Kurdil NV. Study of clinical, functional and pathohistological signs of persistent vegetative state of toxic genesis. *Proceedings of the VIII International Scientific and Practical Conference "The basis for the further movement of scientific knowledge"*, February 20–21, 2023. Dresden, Germany, by the "InterSci". 45-50 (in Ukrainian).
18. De Oliveira AM, Paulino MV, Vieira APF, McKinney AM, da Rocha AJ, et al. Imaging Patterns of Toxic and Metabolic Brain Disorders. *Radiographics*. 2019 Oct;39(6):1672-1695. doi: 10.1148/rg.2019190016.
19. Wade DT. How often is the diagnosis of the permanent vegetative state incorrect? A review of the evidence. *Eur J Neurol*. 2018 Apr;25(4):619-625. doi: 10.1111/ene.13572.
20. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, et al. The minimally conscious state. *Neurology*. 2002;58:349-353. doi: 10.1212/wnl.58.3.349.
21. Porcaro C, Nemirovsky IE, Riganello F, Mansour Z, Cerasa A, et al. Diagnostic Developments in Differentiating Unresponsive Wakefulness Syndrome and the Minimally Conscious State. *Front Neurol*. 2022 Jan 13;12:778951. doi: 10.3389/fneur.2021.778951.
22. Picolas C. Is the "Minimally Conscious State" Patient Minimally Self-Aware? *Front Psychol*. 2020 Nov 12;11:539665. doi: 10.3389/fpsyg.2020.539665.
23. Dolce G, Quintieri M, Leto E, Milano M, Pileggi A, et al. Dysautonomia and Clinical Outcome in Vegetative State. *J Neurotrauma*. 2021 May 15;38(10):1441-1444. doi: 10.1089/neu.2008.0536.
24. Kondziella D, Bender A, Diserens K, et al. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *Eur J Neurol*. 2020;27:741-756. doi: 10.1111/ene.14151.

25. Newcomer K. The minimally conscious state: much work still to be done. *Ann Palliat Med.* 2022 Jul;11(7):2194-2195. doi: 10.21037/apm-22-460.
26. Fins J. When No One Notices: Disorders of Consciousness and the Chronic Vegetative State. *J Hastings Cent Rep.* 2019 Jul;49(4):14-17. doi: 10.1002/hast.1030.
27. Matvienko YuO, Negrych TI, Marienko LB, Korol HM. Emergency conditions in neurology: a textbook. Lviv: Danylo Halytsky LNMU; 2020. 224 p. (in Ukrainian).
28. Ferrari A, Coccia CPR, Bertolini A, Sternieri E. Methadone — metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res.* 2004 Dec;50(6):551-9. doi: 10.1016/j.phrs.2004.05.002.
29. Wang J, Hu X, Hu Z, et al. The misdiagnosis of prolonged disorders of consciousness by a clinical consensus compared with repeated coma-recovery scale-revised assessment. *BMC Neurol.* 2020;20:343. doi: 10.1186/s12883-020-01924-9.
30. Kulkarni VP, Kaiwen Lin K, Benbadis SR. EEG Findings in the Persistent Vegetative State. *Journal of Clinical Neurophysiology.* 2008;24(6):433-7. doi: 10.1097/WNP.0b013e31815c2810.
31. Bai Y, Lin Y, Ziemann U. Managing disorders of consciousness: the role of electroencephalography. *J Neurol.* 2021 Nov;268(11):4033-4065. doi: 10.1007/s00415-020-10095-z.
32. Simona De Salvo, Placido Bramanti, Silvia Marino. Clinical differentiation and outcome evaluation in vegetative and minimally conscious state patients: the neurophysiological approach. *Funct Neurol.* 2012 Jul-Sep;27(3):155-162.
33. Bender A, Jox RJ, Grill E, Straube A, Lulé D. Persistent Vegetative State and Minimally Conscious State. A systematic review and meta-analysis of diagnostic procedures. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112:235-42. doi: 10.3238/arztebl.2015.0235.
34. Patil S, Writer M, Werner Th, Revheim M-E, Hoiland-Carlson P, Alavi A. Aging and Cerebral Glucose Metabolism: 18F-FDG-PET/CT Reveals Distinct Global and Regional Metabolic Changes in Healthy Patients. *Life.* 2023;13(10):2044. doi: 10.3390/life13102044.
35. Rissman L, Paquette ET. Ethical and legal considerations related to disorders of consciousness. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32:765-771. doi: 10.1097/MOP.0000000000000961.
36. Span-Sluyter CAMFH, Lavrijsen JCM, van Leeuwen E, Koopmans RTCM. Moral dilemmas and conflicts concerning patients in a vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome: shared or non-shared decision making? A qualitative study of the professional perspective in two moral case deliberations. *BMC Med Ethics.* 2018 Feb 22;19(1):10. doi: 10.1186/s12910-018-0247-8.
37. Peterson A, Owen AM, Karlawish J. Alive inside. *Bioethics.* 2020 Mar;34(3):295-305. doi: 10.1111/bioe.12678.
38. Olaya J, Note E, Navarro MD, et al. When, how, and to what extent are individuals with unresponsive wakefulness syndrome able to progress? Functional independence. *Brain Sci.* 2020;10:990. doi: 10.3390/brainsci10120990.
39. Wijds EFM. Predicting the outcome of a comatose patient at the bedside. *Pract Neurol.* 2020 Feb;20(1):26-33. doi: 10.1136/pract-neurol-2019-002359.

Received 04.07.2024

Revised 11.07.2024

Accepted 18.07.2024

Information about authors

Nataliia V. Kurdil, PhD in Medicine, Toxicologist, Deputy Director for Clinical Issues, State Enterprise "L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: kurdil_nv@ukr.net; fax: +380 (44) 526-96-43; phone: +380 (50) 462-00-02; <https://orcid.org/0000-0001-7726-503X>

Anton O. Volosovets, Neurologist, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Emergency Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: healermaster@gmail.com, nmapo.emergency@gmail.com; phone: +380 (66) 225-58-25; <https://orcid.org/0000-0002-5225-1480>

Oleh V. Ivashchenko, Anesthesiologist, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Emergency Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: ivashchenkokafms@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2866-707X>

Viktoriia S. Lisovska, PhD in Biological Sciences, Biologist, Department of Experimental Toxicology and Medical-Biological Research, State Enterprise "L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: lisovskaviktoriia01@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-1040-708X>

Halyna M. Balan, Neurologist, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Experimental Toxicology and Medical-Biological Research, State Enterprise "L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: balan@medved.kiev.ua; <https://orcid.org/0009-0005-9666-8914>

Oleksandra M. Rozhkova, Forensic Medical Expert-Histologist, Head of the Department of Forensic Histology, Kyiv Regional Bureau of Forensic Medical Examination, Kyiv, Ukraine; e-mail: sanchajune@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-7415-3061>

Vladyslava V. Andriushchenko, Anesthesiologist, Department of Intensive Care and Extracorporeal Detoxification, Communal Non-Commercial Enterprise "Kyiv City Clinical Emergency Hospital", Kyiv, Ukraine; e-mail: vladiva78@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-0893-3329>

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

Information about funding. The study was carried out in accordance with the plan of the research work (state registration number 0112U001133); Scientific Substantiation of Measures of Toxicological Safety of the Human Environment in the Public Health System with the funds of the State Enterprise "L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine".

Authors' contribution. Kurdil N.V. — research concept and design, writing the article; Volosovets A.O. — analysis and interpretation of the results, writing the article; Ivashchenko O.V., Lisovska V.S., Rozhkova O.M. — collection and processing the experimental data, writing the article; Balan H.M. — analysis and interpretation of the results, final editing of the text; Andriushchenko V.V. — collection and processing of the experimental data.

Курдиль Н.В.¹, Волосовець А.О.², Іващенко О.В.², Лісовська В.С.¹, Балан Г.М.¹, Рожкова О.М.³, Андрющенко В.В.⁴

¹ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України», м. Київ, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

³Київське обласне бюро судово-медичної експертизи, м. Київ, Україна

⁴КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», м. Київ, Україна

Апалічний синдром токсичного генезу: діагностичні критерії

Резюме. Актуальність. Світова епідемія потужних синтетичних опіоїдів і «нових» психоактивних речовин збільшила число передозувань, що викликають тривалу кому з подальшим розвитком стійкого вегетативного стану або апалічного синдрому. **Мета:** дослідити клінічні прояви, структурні, функціональні й

патогістологічні зміни головного мозку при апалічному синдромі, який сформувався внаслідок тяжкого наркотичного отруєння (передозування). **Матеріали та методи.** Здійснено ретроспективний аналіз медичних даних шести осіб віком 21–38 років з наркотичними отруєннями нелегальним метадонам,

психостимуляторами, барбітуратами й алкоголем. **Результати.** Серед пацієнтів токсикологічного відділення Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги у 2008–2020 рр. відмічено зростання випадків апалічного синдрому з 0,025 до 0,14 %, що корелює з масовими отруєннями нелегальним метадоном. Ключове місце в діагностиці апалічного синдрому токсичного генезу належить неврологічній і поведінковій оцінці пацієнта, що має бути здійснена досвідченими неврологами, які спеціалізуються на консультації хворих з отруєннями. Функціональна магнітно-резонансна томографія і позитронно-емісійна томографія є сучасними стандартами діагностики вегетативних станів, проте ці методи досі важкодоступні в Україні. Зонами візуалізації патологічного процесу в головному мозку при токсичному ураженні переважно є базальні ганглії та/або таламус і зубчасті ядра, кортикальна зона сірої речовини, перивентрикулярна зона білої речовини,

кортикоспінальний тракт і мозолисте тіло, характерними є асиметричне ураження білої речовини як ознака демієлінізації, тім'яно-потиличний підкірковий вазогенний набряк та ураження центрального мосту. Судово-гістологічні дослідження кори головного мозку виявили дифузну втрату нейронів, нейронофагію, сателітоз, деформовані пірамідальні нейрони з апікальними дендритами й ознаками гомогенізуючого некрозу, мікровогнища ангіоматозу та вакуолізацію нейропіля, мінералізацію тканини і помірну гліальну реакцію навколо петрифікатів. **Висновки.** Залишається актуальним удосконалення існуючих в системі охорони здоров'я України визначень і діагностичних критеріїв апалічного синдрому, що привертає увагу лікарів у зв'язку зі збільшенням випадків пролонгації життя пацієнтів після виходу з тривалої коми.

Ключові слова: стійкий вегетативний стан; апалічний синдром; наркотичні отруєння

UDC 616.12-005.4-053.9-089.5:612.19

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.7.2024.1778>A.R. Vitovskyi^{1,2}, O.A. Loskutov¹¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine²State Institution "Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Changes in hemodynamic parameters with different anaesthesia induction agents in elderly patients with coronary heart disease

Abstract. Background. Coronary heart disease (CHD) is one of the most common diseases in Ukraine and worldwide. Open myocardial revascularisation procedures require general anaesthesia with endotracheal intubation. Prevention of peri-intubation hypotension in elderly patients with CHD is relevant today. The purpose was to improve the safety of surgery in elderly CHD patients by determining the induction schedule for anaesthesia with minimal cardiodepressant and vasodilator effects. **Materials and methods.** A cohort prospective randomized study of 40 patients with ASA III–IV who underwent off-pump coronary artery bypass grafting. Their mean age was 67.00 ± 5.78 years. The participants were divided into 2 groups based on the type of induction agent: group 1 — propofol 1.5 mg/kg, fentanyl 2.0 μ g/kg; group 2 — propofol 1.5 mg/kg, fentanyl 2.0 μ g/kg, ketamine 0.5 mg/kg. Relaxation: pipecuronium bromide 0.1 mg/kg. Hemodynamic parameters were recorded at the following stages: 1) upon arrival to the operating room; 2) before it; 3) after intubation; 4) 25 minutes after intubation. **Results.** After the administration of induction drugs, a significant difference was observed only in mean arterial pressure (MAP): group 1 — 72.71 ± 4.76 %, group 2 — 81.29 ± 5.4 % of the baseline, $p = 0.0001$. At the third stage, a statistically significant difference between the groups was determined in three indicators: MAP (86.74 ± 8.82 %, 92.34 ± 7.26 %; $p < 0.05$), stroke volume index (SVI) (99.91 ± 2.94 %, 109.63 ± 8.16 %, $p < 0.05$), cardiac index (CI) (96.63 ± 11.77 %, 110.38 ± 12.37 %, $p < 0.05$). At the fourth stage, a statistical difference between the groups was observed in MAP (74.87 ± 7.90 % in group 1 vs. 86.47 ± 6.07 % in group 2, $p < 0.05$), SVI (87.09 ± 5.30 % in group 1 vs. 108.21 ± 8.32 % in group 2, $p < 0.05$), ejection fraction (88.26 ± 3.58 % in group 1 vs. 106.89 ± 6.22 % in group 2, $p < 0.05$), CI (79.59 ± 10.11 % in group 1 vs. 108.29 ± 9.95 % in group 2, $p < 0.05$), systemic vascular resistance index (91.13 ± 9.34 % in group 1 vs. 77.86 ± 9.83 % in group 2, $p < 0.05$). **Conclusions.** The addition of ketamine to the classic combination of propofol and fentanyl increases the effectiveness and reduces the percentage of possible potential complications by stabilizing hemodynamics during anaesthetic support for coronary artery bypass grafting in older patients with CHD.

Keywords: coronary heart disease; induction of anaesthesia; propofol; ketamine; elderly patients; hemodynamic instability

Introduction

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality in Ukraine, accounting for 60.2 % of all deaths in 2021 [1]. Among all these diseases, coronary heart disease (CHD) is one of the most common in Ukraine and the world. According to statistics, the mortality rate from CHD in Ukraine is about 650 per 100,000 people [2].

Open myocardial revascularization requires general anaesthesia with endotracheal intubation. The administration of anaesthetics is accompanied by fluctuations in hemodynamic parameters, as hypnotic drugs usually have cardiodepressant and vasodilatory effects [3]. Older patients are more sensitive to the action of these drugs, and as a result, hypotension is common in this age group [4, 5]. In elderly

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Вітовський Андрій, аспірант, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: andrii.vitovskyi@gmail.com; тел.: +380 (68) 455-00-79; лікар-анестезіолог, відділення анестезіології, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», вул. Миколи Амосова, 6, м. Київ, 03038, Україна

For correspondence: Andrii Vitovskyi, PhD Student, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: andrii.vitovskyi@gmail.com; phone: +380 (68) 455-00-79; Anesthesiologist, Department of Anesthesiology, State Institution "Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Mykola Amosov st., 6, Kyiv, 03038, Ukraine

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

patients with CHD, it is particularly important to maintain adequate perfusion pressure in atherosclerotic narrowed coronary arteries, as reduced blood flow can cause undesirable ischaemic changes in the myocardium and lead to life-threatening arrhythmias [6, 7]. In elderly patients with CHD, early prevention and effective correction of any fluctuations in hemodynamic parameters is an urgent task of modern geriatric anaesthesia.

Recent studies have demonstrated the efficacy of the combination of propofol and ketamine in stabilizing hemodynamics during the induction phase of anaesthesia [8–12]. Such studies have mainly been conducted in patients under the age of 60 and with the American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status I and II. A few studies have also performed a comparative analysis [13] of fluctuations in hemodynamic parameters during intubation with the use of various anaesthetic agents, including ketamine, in ASA III–IV patients. The lack of data on the use of the combination of propofol, fentanyl, and ketamine in elderly patients with CHD requires further research, which makes it possible to improve the quality of anaesthesia in this challenging population of patients with a labile cardiovascular system.

The purpose was to improve the safety of surgery in elderly patients with coronary heart disease by determining the anaesthesia induction with minimal cardiodepressant and vasodilator effects.

Materials and methods

The study is based on the results of the analysis of hemodynamic parameters in elderly patients with CHD undergoing coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass at the induction stage. The study was conducted at the Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine and involved 32 men (80 %) and 8 women (20 %). All patients were ASA III–IV, Mallampati class I–II. During the study, arterial and venous pressures were measured invasively, heart rate (HR) by electrocardiography, and intracardiac hemodynamics by echocardiography.

The mean age of the patients in the study was 67.00 ± 5.78 (60 to 85) years. The mean number of coronary artery bypass grafts was 3.13 ± 1.02 (2 to 5). According to the New York Heart Association (NYHA) classification of chronic heart failure, the patients were distributed as follows: class I – 2 (5.0 %); class II – 19 (47.5 %); class III – 18 (45.0 %); class IV – 1 (2.5 %). Distribution of patients according to the Canadian Cardiovascular Society angina classification: class I – 2 (5.0 %); class II – 17 (42.5 %); class III – 20 (50.0 %); class IV – 1 (2.5 %). Among the comorbidities, hypertension was the most common (36 cases (90.0 %)). Type II diabetes mellitus was found in 13 patients (32.5 %).

For a comparative analysis of hemodynamics, patients were randomized into 2 groups, depending on the combination of agents used to induce anaesthesia. There were no statistically significant differences between the groups for age, gender, ASA grade, Mallampati class, NYHA class, angina class, and myocardial contractility (ejection fraction (EF), stroke volume index (SVI), end-systolic volume index (ESVI)).

Induction of anaesthesia in patients of group 1 was performed with propofol (1.5 mg/kg), fentanyl (2.0 µg/kg), pipecuronium bromide (0.1 mg/kg) administered intravenously. Patients included in the study in group 2 were induced with propofol (1.5 mg/kg), fentanyl (2.0 µg/kg), ketamine (0.5 mg/kg), pipecuronium bromide (0.1 mg/kg). Further maintenance of anaesthesia after successful tracheal intubation and fixation of the intubation tube in both groups was carried out by intravenous administration of propofol (4 mg/kg/h) and fentanyl (2.0 µg/kg/h).

According to the study design, hemodynamic parameters were recorded at the following stages: 1) upon arrival in the operating room; 2) before intubation; 3) after intubation; 4) 25 minutes after intubation.

Results

On admission to the operating room, the general condition of the subjects was stable. The peculiarity of our group of patients was the presence of hypertension. At the first stage of the study, mean arterial pressure (MAP) in the group 1 was 105.72 ± 12.23 mmHg, and in the group 2, 106.00 ± 11.63 mmHg. Hypovolemia was also characteristic of all subjects upon admission to the operating room, which is associated with the use of diuretic drugs for the treatment of chronic heart failure. At the beginning of the examination, the central venous pressure was 4.3 ± 0.9 mmHg and 4.19 ± 0.86 mmHg in groups 1 and 2, respectively. Saturation values on average ranged within 95–96 %, which is probably associated with previous inflammatory diseases of the bronchi and lungs. The electrocardiography recorded a sinus regular rhythm, heart rate (HR) was 78.15 ± 6.95 bpm and 76.25 ± 8.94 bpm in groups 1 and 2, respectively. There were no pathological T-waves and ST elevation or depression.

The echocardiogram upon admission to the operating room was consistent with the preoperative examination: $ESVI = 33.42 \pm 9.06$ ml/m² and 33.65 ± 10.46 ml/m², end-diastolic volume index (EDVI) = 65.40 ± 10.53 ml/m² and 65.84 ± 12.55 ml/m², SVI = 31.99 ± 3.91 ml/m² and 32.19 ± 4.29 ml/m², EF = 49.55 ± 6.31 % and 49.68 ± 6.61 % in groups 1 and 2, respectively.

No statistically significant differences between the observation groups at stage 1 were recorded (p ranged from 0.2957 to 0.9334).

To analyse the dynamics of the digital data at stages 2–4 of the study, the percentage of this indicator in relation to baseline was calculated for each patient (Table 1).

As can be seen from Table 1, the direction of changes in the groups was not identical. For example, at stages 3 and 4, SVI, EF, CI calculated as a percentage of the level upon admission to the operating room in group 1 were lower than at stage 1, and in group 2, the data exceeded baseline.

The data demonstrating the reliability of the differences between the indicators in the study groups at the observation stages are summarized in Table 2. It confirms the absence of statistically significant differences at the time of admission to the operating room (p more than 0.05). This made it possible to objectively compare the groups at the subsequent stages. After the administration of induction drugs, a significant difference was observed only in MAP (p = 0.0001) (Table 2).

At the third stage, a statistically significant difference was determined in three indicators — MAP, SVI, CI (Table 2). The marked effect of ketamine on hemodynamic parameters when added to the combination of propofol + fentanyl was reflected in a statistically significant difference of five indicators — MAP, SVI, EF, CI, SVRI between the groups at stage 4 (Table 2).

At stages 2–4 of the study, statistically significant differences between the parameters of the current stage and baseline were recorded (Table 3). MAP, SVI, CI in groups 1 and

2 at the second stage of the study differed significantly from baseline values. In addition, at stage 2 in group 1, a statistically significant increase in HR was recorded ($p < 0.05$). At the third stage of the study (after the intubation tube was inserted), MAP, SVI, CI, and SVRI were significantly different from baseline data in group 2. A similar trend was observed for group 1, but only MAP and SVRI differed significantly from the baseline. 25 minutes after successful intubation in the second group, MAP and SVRI had a statistically significant difference from baseline ($p < 0.05$). At the same time,

Table 1. Values of the studied parameters in the groups (% of baseline), $M \pm m$

Observation stage	Before intubation (stage 2)		After intubation (stage 3)		25 min after intubation (stage 4)	
	1	2	1	2	1	2
MAP	72.71 $\pm$ 4.76	81.29 $\pm$ 5.40	86.74 $\pm$ 8.82	92.34 $\pm$ 7.26	74.87 $\pm$ 7.90	86.47 $\pm$ 6.07
HR	89.81 $\pm$ 5.95	95.28 $\pm$ 9.46	96.82 $\pm$ 12.35	100.81 $\pm$ 9.77	91.28 $\pm$ 9.46	100.08 $\pm$ 5.03
ESVI	102.87 $\pm$ 2.15	98.99 $\pm$ 3.09	103.59 $\pm$ 4.04	97.47 $\pm$ 6.58	110.13 $\pm$ 4.24	95.04 $\pm$ 7.01
EDVI	96.92 $\pm$ 1.01	94.53 $\pm$ 3.84	101.80 $\pm$ 2.39	103.18 $\pm$ 4.27	98.62 $\pm$ 2.77	101.21 $\pm$ 4.72
SVI	90.70 $\pm$ 3.71	89.88 $\pm$ 5.86	99.91 $\pm$ 2.94	109.63 $\pm$ 8.16	87.09 $\pm$ 5.03	108.21 $\pm$ 8.32
EF	93.56 $\pm$ 3.32	95.01 $\pm$ 3.05	98.16 $\pm$ 2.53	106.23 $\pm$ 6.11	88.26 $\pm$ 3.58	106.89 $\pm$ 6.22
CI	81.47 $\pm$ 6.60	85.63 $\pm$ 10.17	96.63 $\pm$ 11.77	110.38 $\pm$ 12.37	79.59 $\pm$ 10.11	108.29 $\pm$ 9.95
SVRI	89.91 $\pm$ 7.00	96.07 $\pm$ 11.21	89.79 $\pm$ 11.04	83.57 $\pm$ 10.70	91.13 $\pm$ 9.34	77.86 $\pm$ 9.83

Notes: CI — cardiac index; SVRI — systemic vascular resistance index.

Table 2. Indicators of the reliability of differences when comparing groups at the observation stages

Indicator	Upon admission to the operating room	Before intubation	After intubation	25 min after intubation
MAP	0.9419	0.0001	0.0022	< 0.0001
HR	0.4579	0.3628	0.6826	0.0740
ESVI	0.9403	0.7520	0.5436	0.1090
EDVI	0.9062	0.7650	0.7177	0.5650
SVI	0.8775	0.9516	0.0241	< 0.0001
EF	0.9486	0.7043	0.0564	< 0.0001
CI	0.6746	0.5550	0.0209	< 0.0001
SVRI	0.5532	0.1265	0.4663	0.0139

Table 3. Indicators of the reliability of differences (p) when comparing the current stage with baseline in the observation groups

Observation stage	Before intubation (stage 2)		Immediately after intubation (stage 3)		25 min after intubation (stage 4)	
	1	2	1	2	1	2
MAP	< 0.0001	< 0.0001	0.0001	0.0038	< 0.0001	< 0.0001
HR	0.0004	0.2199	0.33	0.8480	0.008	0.9711
ESVI	0.7452	0.9321	0.6982	0.7668	0.2776	0.5565
EDVI	0.5464	0.3776	0.7397	0.6182	0.759	0.8844
SVI	0.0218	0.0234	0.9843	0.0395	0.0014	0.0637
EF	0.1434	0.2713	0.6689	0.1546	0.0058	0.1144
CI	< 0.0001	0.0035	0.3186	0.0769	< 0.0001	0.1248
SVRI	0.063	0.41	0.0315	0.0043	0.0623	0.0001

in group 1, along with MAP and SVRI data, HR, SVI, EF, and CI were added to these indicators.

Analysing the data in detail, we determined that at stage 2, before the start of intubation, when the level of anaesthesia and analgesia reached the target values, statistically significant changes in blood pressure were recorded: MAP

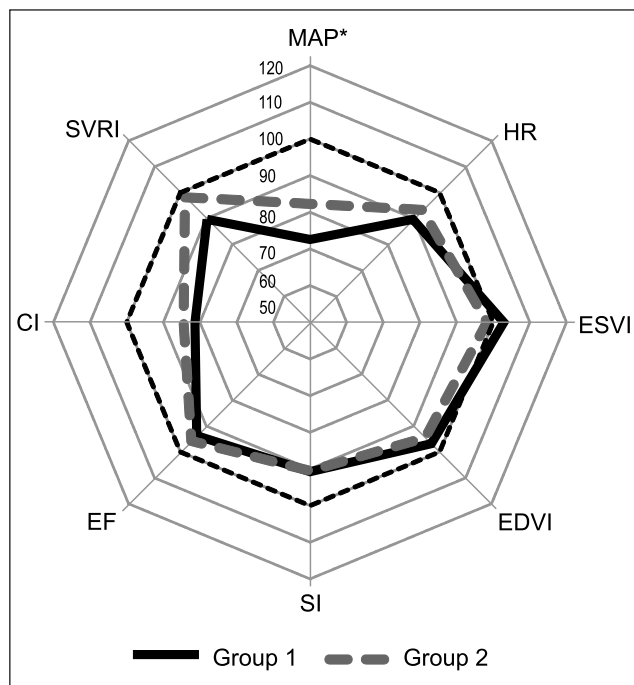


Figure 1. Changes in the studied parameters at the second stage in groups 1 and 2 (%) compared to baseline

Note (here and in Fig. 2, 3): * — differences are statistically significant ($p < 0.05$).

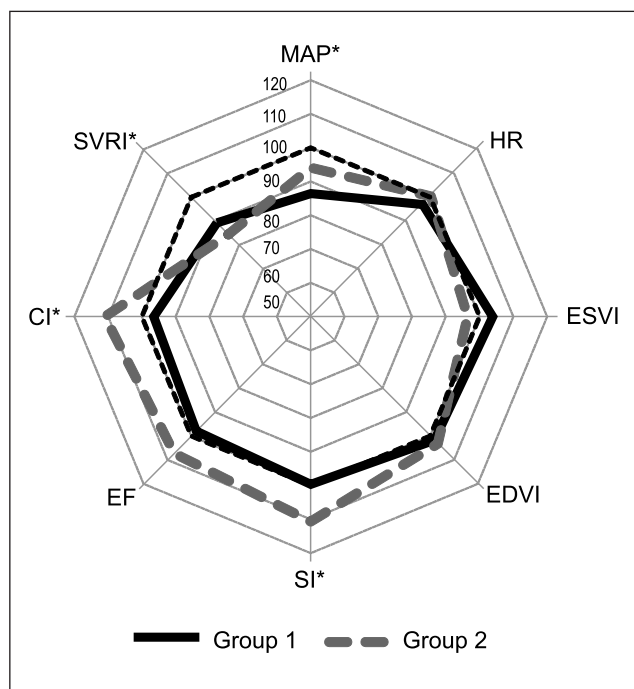


Figure 2. Changes in the studied parameters at the third stage in groups 1 and 2 (%) compared to baseline

decreased in group 1 and was $72.71 \pm 4.76 \%$, and in group 2 — $81.29 \pm 5.40 \%$ of the baseline. The registered differences were statistically significant in comparison with stage 1, as well as among themselves ($p < 0.05$) (Tables 2, 3).

Differences were also recorded in HR and SVI values. In both groups, a decrease in HR was observed (in group 1, $89.81 \pm 5.95 \%$, and in group 2, $95.28 \pm 9.46 \%$ of the baseline), but only in group 1 this decrease was statistically significant compared to baseline ($p = 0.0004$). A decrease in SVI was also observed (in group 1, $90.70 \pm 3.71 \%$, and in group 2, $89.88 \pm 5.86 \%$ of the baseline). The differences were statistically significant compared to the previous stage ($p < 0.05$) (Tables 2, 3), and no statistically significant difference was found between the groups.

The CI had changes similar to HR and SVI. It decreased in group 1 and was $81.47 \pm 6.60 \%$ of the baseline, and in group 2, $85.63 \pm 10.17 \%$. The registered differences were statistically significant compared to stage 1 ($p < 0.05$) (Table 3), but there were no statistically significant differences between the groups (Table 2).

While in group 1 there was a general tendency for the SVRI to decrease compared to baseline ($89.91 \pm 7.00 \%$) in the second stage of the study, in group 2, its value was close to baseline ($96.07 \pm 11.21 \%$).

For clarity and analysis of changes in the parameters recorded at the stages of the study, the results are presented in the form of ray diagrams, where the deviation from baseline is given in percentage for each observation group.

As can be seen from Fig. 1, the general fluctuations in hemodynamic parameters at the second stage of the study were similar but not identical. Only MAP showed statistically significant difference between the groups (Table 2).

When analysing the data of the third stage of the study (after intubation), it was found that the indicators of myocardial contractility (SVI, EF, CI) in group 2 exceeded the baseline values in stage 1. Thus, in group 2, SVI was $109.63 \pm 8.16 \%$ ($p = 0.04$), EF — $106.23 \pm 6.11 \%$ ($p = 0.15$), and CI was $110.38 \pm 12.37 \%$ ($p = 0.08$). In group 1, these parameters remained below baseline: $99.91 \pm 2.94 \%$ ($p = 0.98$), $98.16 \pm 2.53 \%$ ($p = 0.67$), and $96.63 \pm 11.77 \%$, respectively ($p = 0.32$). The differences were statistically significant ($p < 0.05$), except for EF ($p = 0.056$).

Indicators characterizing vascular tone (SVRI, MAP) at stage 3 were reduced. SVRI was $89.79 \pm 11.04 \%$ for group 1 and $83.57 \pm 10.70 \%$ of the baseline for group 2, with no statistically significant differences ($p = 0.47$). MAP was reduced in both groups, but compared to baseline, a decrease in MAP in group 2 was significantly less ($92.34 \pm 7.26 \%$) than in group 1 ($86.74 \pm 8.82 \%$). The difference was statistically significant ($p < 0.05$).

The rest of the analysed indicators at stage 3 did not differ significantly from baseline and had no statistically significant differences between the groups (Fig. 2). HR decreased in group 1 ($96.82 \pm 12.35 \%$) and increased in group 2 ($100.81 \pm 9.77 \%$). ESVI increased in the first group ($103.59 \pm 4.04 \%$ of the baseline), but decreased in the second group ($97.47 \pm 6.58 \%$). EDVI was $101.80 \pm 2.39 \%$ and $103.18 \pm 4.27 \%$ of the baseline in groups 1 and 2, respectively.

Analysis of the data from stage 4 of the study (25 minutes after intubation) showed a significant deterioration in myocardial contractility in group 1 versus baseline. Thus, in group 1, SVI was 87.09 ± 5.03 %, EF was 88.26 ± 3.58 %, CI was 79.59 ± 10.11 %. In group 2, SVI (108.21 ± 8.32 %), EF (106.89 ± 6.22 %), CI (108.29 ± 9.95 %) remained above baseline. At the same time, ESVI increased in group 1 (110.13 ± 4.24 %) and decreased in group 2 (95.04 ± 7.01 %). For all these indicators, the differences between the groups were statistically significant ($p < 0.05$), except ESVI, where the reliability between the groups was recorded at $p = 0.109$.

A decrease in MAP compared to baseline was recorded in both groups, but in group 2 it was less (86.47 ± 6.07 % vs. 74.87 ± 7.90 % in group 1, $p < 0.05$). HR was also significantly lower in group 1 (91.28 ± 9.46 % vs. 100.08 ± 5.03 % of the baseline in group 2, $p = 0.074$). We considered this to be a negative factor. EDVI at this stage did not have a statistically significant difference from baseline (98.62 ± 2.77 % for group 1 and 101.21 ± 4.72 % for group 2, $p = 0.565$). SVRI was 91.13 ± 9.34 % in group 1 and 77.86 ± 9.83 % in group 2. The difference between the groups at this stage was statistically significant ($p < 0.05$) (Fig. 3).

Discussion

A comparative analysis of the hemodynamic variations at the different stages of the study showed that in group 2 with the use of ketamine, they were less significant, although the general trend of changes maintained.

Our results complement those of other researchers. The study by Zhou N. et al. conducted in 2022 [10] demonstrated that MAP after induction with a similar combination of drugs decreased by 12.2 % from baseline. In contrast, without ketamine, at the second stage of the study, a decrease in MAP from baseline was 21.2 %. After intubation, this indicator in combination with ketamine increased by 11.5 % from baseline, which helps normalize the perfusion of vital organs. The further trend of MAP changes in this study was similar to our data. It is important to note that the inclusion criterion for this study was the physical condition of ASA 1–2 patients. Thus, our study expands the category of patients (ASA III–IV), in whom it is advisable to use ketamine during the induction. A similar trend of fluctuations in the use of ketamine is noted by other researchers [9, 11].

The data of the HR analysis in our work are consistent with the results of some authors. For example, in the study by Zhou N. et al. [10], HR after the administration of anaesthetic drugs in combination with ketamine almost did not change (99.7 % of baseline). At the third stage (after intubation), HR increased by 16 % from baseline and was 87.1 ± 15.5 bpm. The further dynamics was the reduction of the indicator. It is especially important to study HR in older patients with CHD during induction of anaesthesia, because maintaining an effective diastolic period is crucial for them. In the study by Zhou N., the inclusion criterion was age of patients 18–60 years (mean of 46.0 ± 12.3 in the ketamine group). Our study included patients over 60 years of age (mean of 67.00 ± 5.78), which could have led to slightly different HR values with the general

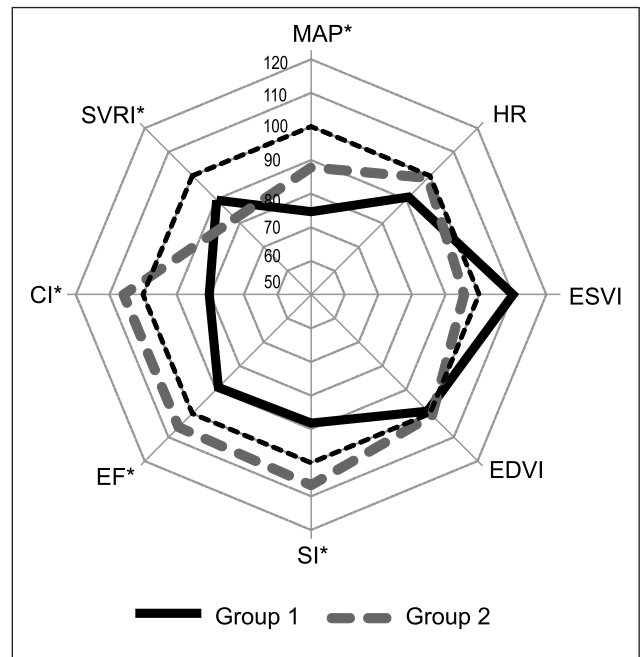


Figure 3. Changes in the studied parameters at the fourth stage in groups 1 and 2 (%) compared to baseline

trends of fluctuations. After intubation, HR was recorded at 76.90 ± 12.11 bpm, that is, 11.5 % lower than the HR at the same stage of the study in younger patients. Similar effects of the combination of drugs with ketamine are described by other researchers [9, 11].

The results of CI study are confirmed by the data of Tu W. et al. [9], Zhou N. et al. [10], Trimmel H. et al. [11]. In particular, Trimmel H. et al. (2018), who studied in detail the effects of ketamine and its derivatives, described an increase in CI after the administration of this anaesthetic drug. Also, similar data on the CI growth were obtained in the study by Zhou N. et al. (2022), where, on the example of the registration of the perfusion index, tissue perfusion improved (in the study, an improvement in the perfusion index was recorded in the ketamine group). However, our study demonstrated an increase in CI by directly recording echocardiography parameters, which made it possible to confirm the improvement of tissue perfusion by an additional method of hemodynamics.

The absence of a pronounced effect on SVRI of this combination of drugs with ketamine is confirmed by the world literature [9, 11]. At the third and fourth stages of the study, SVRI tended to reduce, which was reflected in a decrease versus baseline data: 83.57 ± 10.70 % at the third, and 77.86 ± 9.83 % at the fourth stage. We attributed this to the delayed effect of ketamine on SVRI, which was confirmed by the study by Loomba R.S. et al in children with congenital heart disease [12]. The authors of the study established a tendency of SVRI to decrease over time, from the moment of ketamine administration. Our data demonstrated similar trends in SVRI changes in elderly patients with CHD.

The recording of hemodynamic parameters in phase 3 of the study revealed a tendency to the sympathoadrenal system activation, which was manifested by an increase in most of them (at the same time, sedation and analgesia in-

dicators were consistent with those expected and clinically confirmed prior to intubation). It should also be noted that the sympathicotonic effect of ketamine causes dissociative anaesthesia, as well as the effectiveness of intravenous infusion therapy, which helps compensate for preoperative hypovolemia.

During induction of anaesthesia, a decrease in MAP was recorded, which is a risk factor in patients with CHD, since a reduced perfusion pressure in atherosclerotic narrowed coronary arteries can lead to ischemia and life-threatening arrhythmias. When using the traditional regimen of propofol at a dose of 1.5 mg/kg and fentanyl 2.0 µg/kg, 5 of 20 patients (25 %) showed a decrease in MAP by 20 % or more from baseline (range of decrease from 20 to 26.7 %). With the addition of an NMDA receptor antagonist (ketamine at a dose of 0.5 mg/kg), no cases of a 20 % or more decrease in MAP from baseline at the stage immediately after intubation were reported. This undoubtedly increases the safety of anaesthesia induction by reducing fluctuations in hemodynamic parameters.

Conclusions

When analysing and comparing hemodynamics, it was found that the use of the classical combination for intravenous induction of anaesthesia (propofol + fentanyl) in elderly patients with CHD leads to a decrease in most hemodynamic parameters associated with tissue perfusion.

However, the addition of ketamine to this combination in the dosage according to the study design allows to neutralize this negative effect, which leads to an improvement in tissue perfusion of vital organs with atherosclerotic arteries.

The need to compensate for preoperative hypovolemia and how to do this effectively is also highlighted.

In the first and second groups, no vasodilating or vasoconstrictive drugs were used, as blood pressure fluctuated within ± 30 % of baseline during all stages of the study. However, in group 2, this range was narrowed to ± 20 % (the maximum decrease in MAP was registered after the administration of induction drugs in group 1 — by 27.29 % of baseline; in group 2 — by 18.71 % of baseline). It was determined by us as a favourable effect of ketamine addition to induce anaesthesia in these patients. Also, no episodes of arrhythmias were recorded in any of the groups, which allowed us to consider the arrhythmogenicity of the combination of drugs with ketamine to be close to the classical one.

The addition of ketamine to the classical combination of propofol and fentanyl increases the effectiveness and reduces the percentage of possible potential complications by stabilizing hemodynamics during anaesthetic support for coronary artery bypass grafting in older patients with CHD.

References

1. Mortality in Ukraine. 2021. Available from: <https://open-databot.ua/open/death-statistics> (in Ukrainian).
2. Koshelya II, Skryp VV. Epidemiology of ischaemic heart disease and myocardial infarction in Transcarpathian region. Ukraine. Nation's health. 2019;3(56). doi: 10.24144/2077-6594.3.2019.191633 (in Ukrainian).
3. Chen J, Zou X, Hu B, et al. Effect of different doses of esketamine compared with fentanyl combined with propofol on hypotension in patients undergoing painless abortion surgery: a prospective, randomized, double-blind controlled clinical trial. BMC Anesthesiol. 2022 Sep 28;22(1):305. doi: 10.1186/s12871-022-01848-6.
4. Zhou Y, Wang C, Lin B, et al. The effect of intravenous granisetron on prophylactic ephedrine for preventing hypotension after general anaesthesia induction in elderly patients: a randomized controlled trial. Sci Rep. 2023 Jul 18;13(1):11590. doi: 10.1038/s41598-023-38303-6.
5. Frandsen MN, Mehlsen J, Foss NB, Kehlet H. Pre-operative autonomic nervous system function — a missing link for post-induction hypotension? Anaesthesia. 2022 Feb;77(2):139–142. doi: 10.1111/anae.15546.
6. Oliveira AC, Cunha PMGM, Vitorino PVO, et al. Vascular Aging and Arterial Stiffness. Arq Bras Cardiol. 2022 Oct;119(4):604–615. doi: 10.36660/abc.20210708.
7. Olotu C. Anesthesia for the elderly: a narrative review. Mi-nerva Anesthesiol. 2021 Oct;87(10):1128–1138. doi: 10.23736/S0375-9393.21.15388-X.
8. Breindahl N, Baekgaard J, Christensen RE, et al. Ketamine versus propofol for rapid sequence induction in trauma patients: a retrospective study. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2021 Sep 15;29(1):136. doi: 10.1186/s13049-021-00948-5.
9. Tu W, Yuan H, Zhang S, et al. Influence of anesthetic induction of propofol combined with esketamine on perioperative stress and inflammatory responses and postoperative cognition of elderly surgical patients. Am J Transl Res. 2021 Mar 15;13(3):1701–1709.
10. Zhou N, Liang X, Gong J, et al. S-ketamine used during anesthesia induction increases the perfusion index and mean arterial pressure after induction: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur J Pharm Sci. 2022 Dec 1;179:106312. doi: 10.1016/j.ejps.2022.106312.
11. Trimmel H, Helbok R, Staudinger T, et al. S(+)-ketamine: Current trends in emergency and intensive care medicine. Wien Klin Wochenschr. 2018 May;130(9–10):356–366. doi: 10.1007/s00508-017-1299-3.
12. Loomba RS, Gray SB, Flores S. Hemodynamic effects of ketamine in children with congenital heart disease and/or pulmonary hypertension. Congenit Heart Dis. 2018 Sep;13(5):646–654. doi: 10.1111/chd.12662.
13. Smischney NJ, Demirci O, Diedrich DA, et al. Incidence of and Risk Factors for Post-Intubation Hypotension in the Critically Ill. Med Sci Monit. 2016 Feb 2;22:346–55. doi: 10.12659/msm.895919.

Received 05.07.2024

Revised 12.07.2024

Accepted 19.07.2024

Information about authors

Andrii Vitovskiy, PhD Student, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: andrii.vitovskiy@gmail.com; phone: +380 (68) 455-00-79; Anesthesiologist, Department of Anesthesiology, State Institution "Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3282-6539>

Oleg Loskutov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: doclosk@gmail.com; phone: +380 (50) 441-60-68, +380 (44) 518-41-57; <https://orcid.org/0000-0002-7646-9193>

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

Information about funding. Research work completed at the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Department of anesthesiology and intensive care (Kyiv, Ukraine) within the framework of the scientific project "Hemodynamic changes during induction and maintenance of anesthesia in elderly patients with coronary heart disease", the implementation of which is financed from the state budget funds of the Ministry of Health of Ukraine.

Ethical norms. Before beginning the study, the necessary ethical approval was obtained from the Ethics committee of Shupyk National Healthcare University of Ukraine (protocol No. 6 dated October 3, 2022). Written informed consent was obtained from each patient. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Authors' contribution. O.A. Loskutov — concept and design of the study, writing and editing the article; A.R. Vitovskyi — collection and processing of the material, writing the article.

Вітовський А.Р.^{1,2}, Лоскутов О.А.¹

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

²ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

Зміни гемодинамічних параметрів при різних схемах індукції в анестезію в пацієнтів старшої вікової групи з ішемічною хворобою серця

Резюме. Актуальність. Ішемічна хвороба серця (ІХС) є одним із найпоширеніших захворювань в Україні та світі. Процедури з відкритої реваскуляризації міокарда потребують проведення загальної анестезії з ендотрахеальною інтубацією. Запобігання періінтубаційній гіпотензії в пацієнтів старшого віку з ІХС є актуальним завданням сучасної анестезіології. **Мета:** підвищення безпеки хірургічного втручання в осіб старшого віку з ІХС шляхом визначення схеми індукції в анестезію з мінімальними кардіодепресивним та вазодилатуючим ефектами. **Матеріали та методи.** Когортне проспективне рандомізоване дослідження 40 пацієнтів з ASA III–IV, яким було проведено аортокоронарне шунтування без штучного кровообігу. Їхній середній вік становив $67,00 \pm 5,78$ року. Учасники були розділені на 2 групи залежно від комбінації препаратів для індукції в анестезію: першу — пропофол 1,5 мг/кг, фентаніл 2,0 мкг/кг; другу — пропофол 1,5 мг/кг, фентаніл 2,0 мкг/кг, кетамін 0,5 мг/кг. М'язова релаксація: піпекуронію бромід 0,1 мг/кг. Реєстрацію гемодинамічних параметрів здійснювали на таких етапах: 1) після прибуття в операційну; 2) перед інтубацією; 3) після неї; 4) через 25 хвилин після інтубації. **Результати.** Після введення препаратів для індукції вірогідна розбіжність спостерігалася лише в показнику середнього артеріального тиску

(АТср): група 1 — $72,71 \pm 4,76$ %, група 2 — $81,29 \pm 5,40$ % відповідного рівня, $p = 0,0001$. На третьому етапі статистично значущу різницю між групами визначено за трьома показниками: АТср ($86,74 \pm 8,82$ %; $92,34 \pm 7,26$ %; $p < 0,05$), ударний індекс (УІ) ($99,91 \pm 2,94$ %; $109,63 \pm 8,16$ %, $p < 0,05$), серцевий індекс (СІ) ($96,63 \pm 11,77$ %; $110,38 \pm 12,37$ %, $p < 0,05$). На 4-му етапі статистична розбіжність між групами спостерігалася у показниках АТср ($74,87 \pm 7,90$ % в групі 1 проти $86,47 \pm 6,07$ % в групі 2, $p < 0,05$), УІ ($87,09 \pm 5,30$ % в групі 1, $108,21 \pm 8,32$ % в групі 2, $p < 0,05$), фракції викиду ($88,26 \pm 3,58$ % в групі 1 проти $106,89 \pm 6,22$ % в групі 2, $p < 0,05$), СІ ($79,59 \pm 10,11$ % в групі 1, $108,29 \pm 9,95$ % в групі 2, $p < 0,05$), індексу системного судинного опору ($91,13 \pm 9,34$ % в групі 1 проти $77,86 \pm 9,83$ % в групі 2, $p < 0,05$). **Висновки.** Додавання кетаміну до класичної комбінації пропофолу й фентанілу підвищує ефективність та знижує відсоток можливих потенційних ускладнень за рахунок стабілізації гемодинаміки під час анестезіологічного забезпечення операцій аортокоронарного шунтування в пацієнтів з ІХС старшої вікової групи.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця; індукція в анестезію; пропофол; кетамін; пацієнти старшого віку; нестабільність гемодинаміки

УДК 616.12:616.24]-001.45-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.7.2024.1779>Лурін І.А.^{1,2}, Хорошун Е.М.^{3,4}, Макаров В.В.^{3,4}, Негодуйко В.В.^{3,4}, Бучнєва О.В.^{3,5},
Верьовкін І.В.⁶¹Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна²ДНУ «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» ДУС, м. Київ, Україна³Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна⁴Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, м. Харків, Україна⁵ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», м. Харків, Україна⁶Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна

Особливості оперативного лікування при вогнепальних пораненнях серця та магістральних судин з міграцією сторонніх тіл

Резюме. Мета: дослідити особливості міграції сторонніх тіл вогнепального походження при пораненні серця та магістральних судин. **Матеріали та методи.** Було обстежено 82 поранені, які мали сліпі вогнепальні поранення різної локалізації та надійшли до Військово-медичного клінічного центру Північного регіону в період з травня 2014 по травень 2024 року, у яких були явища міграції сторонніх тіл вогнепального походження за різними напрямками. Міграція стороннього тіла судинним руслом була в 11 (13,4 %) пацієнтів. Усі поранені були чоловічої статі, середній вік становив $34,2 \pm 0,4$ року. Вивчено анамнез, дані об'єктивних клінічних та загальних клініко-лабораторних досліджень, а також результати інструментальної діагностики. Залежно від локалізації поранення всім пацієнтам виконувалась спіральна комп'ютерна томографія голови, органів грудної клітки та черевної порожнини, рентгенографічні дослідження голови, органів грудної клітки та черевної порожнини, кінцівок, відеобронхоскопія та відеогастродуоденоскопія, ультразвукове дослідження шиї, грудей, живота та м'яких тканин. Поранені оперовані, за показаннями виконували первинну хірургічну обробку рани, ушивання ран судин та серця, видалення сторонніх тіл. Для діагностики та видалення феромагнітних сторонніх тіл використовували хірургічний магнітний інструмент. **Результати.** За місцем вхідного отвору при міграції стороннього тіла вогнепального походження розподіл наступний: шия — 1 (9,1 %), груди — 4 (36,4 %), живіт — 5 (45,5 %), кінцівка — 1 (9,1 %) випадок. За місцем початку міграції стороннього тіла судинним руслом розподіл був таким: ліва яремна вена — 1 (9,1 %), права підключична вена — 1 (9,1 %), серце — 3 (27,3 %), ворітна вена — 1 (9,1 %), ліва ниркова вена — 1 (9,1 %), права ниркова вена — 1 (9,1 %), нижня порожниста вена — 3 (27,3 %), права поверхнева стегнова вена — 1 (9,1 %) випадок. За місцем фіксації стороннього тіла при міграції судинним руслом розподіл наступний: права внутрішня сонна артерія — 1 (9,1 %), серце — 3 (27,3 %), права легенева артерія — 2 (18,2 %), ліва легенева артерія — 3 (27,3 %), гілка ворітної вени — 1 (9,1 %) випадок. За місцем вхідного отвору, де в подальшому відбулась міграція стороннього тіла, первинна хірургічна обробка була виконана у 6 (54,5 %) випадках, у 5 (45,5 %) — первинна хірургічна обробка не була показана. За місцем початку міграції стороннього тіла судинним руслом оперативне втручання було в обсязі: колотомія зліва, перев'язка яремної вени — 1 (9,1 %), лапаротомія, ушивання рани ворітної вени — 1 (9,1 %), лапаротомія, ушивання рани ниркової вени — 2 (18,2 %), лапаротомія, ушивання рани нижньої порожнистої вени — 2 (18,2 %) випадки. В 5 (45,5 %) випадках оперативне втручання, направ-

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Лурін Ігор Анатолійович, доктор медичних наук, професор, генерал-майор медичної служби, академік та віцепрезидент НАМН України, вул. Герцена, 12, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: lurinnamn@ukr.net; тел.: +380 (50) 135-30-39; головний науковий співробітник, науковий відділ організації медичної допомоги, ДНУ «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» ДУС, вул. Верхня, 5, м. Київ, 01014, Україна

For correspondence: Ihor A. Lurin, MD, DSc, PhD, Professor, Major General of the Medical Service, Academician and Vice President of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Hertsen st., 12, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: lurinnamn@ukr.net; phone: +380 (50) 135-30-39; Chief Research Fellow, Scientific Department of Medical Care Organization, State Scientific Institution "Center of Innovative Healthcare Technologies" of the State Management of Affairs, Verkhnya st., 5, Kyiv, 01014, Ukraine

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

лене на місце початку міграції судинним руслом, не проводилось. За місцем фіксації стороннього тіла при міграції судинним руслом оперативні втручання були наступними: колотомія справа, артеріотомія, видалення стороннього тіла, шов артерії — 1 (9,1 %), торакотомія, пневмотомія, артеріотомія, видалення стороннього тіла, шов артерії — 5 (45,5 %), торакотомія, розтин правого передсердя серця, видалення стороннього тіла, шов передсердя — 3 (27,3 %), лапаротомія, венотомія, видалення стороннього тіла, шов вени — 1 (9,1 %) випадок. В одному (9,1 %) випадку стороннє тіло з гілки ворітної вени не видаляли. У двох (18,2 %) випадках проводились повторні оперативні втручання при повторній інтраопераційній міграції стороннього тіла з одного боку на іншій системою легеневи́х артерій в обсязі торакотомії, пневмотомії, артеріотомії, видалення стороннього тіла, шва артерії. 10 (90,9 %) сторонніх тіл були видалені за допомогою сучасного магнітного хірургічного інструменту. Ускладнень та летальних випадків після оперативних втручань при міграції стороннього тіла вогнепального походження судинним руслом не було. Середній ліжко-день становив $21,3 \pm 2,1$ доби. **Висновки.** Серед всіх напрямків міграції сторонніх тіл вогнепального походження на судинне русло припадає 13,4 % випадків, що свідчить про рідкість такого перебігу поранення. За місцем вхідного отвору при міграції стороннього тіла вогнепального походження переважають поранення живота та грудей. За місцем початку міграції стороннього тіла судинним руслом переважають випадки з ушкодженням серця та нижньої порожнистої вени. За місцем фіксації стороннього тіла при міграції судинним руслом переважають випадки з фіксацією стороннього тіла в легеневій артерії та серці. Усі оперативні втручання при міграції сторонніх тіл вогнепального походження судинним руслом є відкритими. При порівнянні етапів оперативних втручань при міграції стороннього тіла вогнепального походження судинним руслом переважають оперативні втручання за місцем фіксації стороннього тіла над оперативними втручаннями за місцем початку міграції та за місцем вхідного отвору.

Ключові слова: вогнепальне поранення; серце; магістральні судини; сторонні тіла; міграція; оперативне лікування

Вступ

Судинні травми у сучасних збройних конфліктах виникають у п'ять разів частіше, ніж у попередніх війнах; одне із п'яти (20 %) бойових поранень класифікується як неуточнена кровотеча, що вказує на наявність значної втрати крові. Враховуючи коди специфічних ушкоджень судин або їх реконструкцій, частота судинної травми під час OIF (Operation Iraqi Freedom) та OEF (Operation Enduring Freedom) становила 12 %, що на 1–3 % вище, ніж під час Другої світової війни та Корейської і В'єтнамської воєн. Ушкодження судин кінцівок становлять 70–80 % судинних травм, тоді як 10–15 % локалізуються в ділянці шиї, а 5–10 % — у тулубі [1, 2].

У загальній структурі бойової хірургічної травми поранення грудей становлять від 8,3 до 15,9 %, із них 80,1 % є непроникними, а 19,9 % — проникними. При проникних пораненнях грудей ушкодження внутрішніх органів діагностують у від 11,2 до 20,3 % випадків, із яких від 10,6 до 15,1 % — ушкодження перикарда, серця та великих судин [4, 10]. Частота ушкоджень магістральних судин живота під час АТО/ООС в Україні коливалась від 1,7 до 7,8 % [2, 5, 10].

Міграція сторонніх тіл вогнепального походження є рідкісним явищем [3, 6, 9, 11, 12] і потребує відповідної уваги та реагування.

Основними методами діагностики міграції сторонніх тіл вогнепального походження є променеві та відеоендоскопічні [11, 12].

Відсутність у рановому каналі стороннього тіла при анамнестичних, клінічних ознаках його наявності свідчить про його міграцію, яка зазвичай обмежується порожниною, довжиною та діаметром природних або патологічних шляхів [12].

Особливості оперативного лікування міграції сторонніх тіл вогнепального походження становлять інтерес для військово-польових та судинних хірургів.

Мета: дослідити особливості міграції сторонніх тіл вогнепального походження при пораненні серця та магістральних судин.

Матеріали та методи

Було обстежено 82 поранені, які мали сліпі вогнепальні поранення різної локалізації та надійшли до Військово-медичного клінічного центру Північного регіону в період з травня 2014 по травень 2024 року, у яких були явища міграції сторонніх тіл вогнепального походження різними напрямками. Міграція стороннього тіла судинним руслом була у 11 (13,4 %) пацієнтів. Усі поранені були чоловічої статі, середній вік становив $34,2 \pm 0,4$ року.

Вивчено анамнез, дані об'єктивних клінічних та загальних клініко-лабораторних досліджень, а також результати інструментальної діагностики. Залежно від локалізації поранення всім пацієнтам виконувалась спіральна комп'ютерна томографія голови, органів грудної клітки та черевної порожнини на апараті Toshiba Activion 16 з кроком томографа 0,5 мм з контрастуванням розчином томогексолу та без такого, рентгенографічні дослідження голови, органів грудної клітки та черевної порожнини, кінцівок виконували за допомогою комплексу рентгенографічного діагностичного КРД-50 INDIASCOP-01 (Україна).

Відеобронхоскопія (ВБС) та відеогастродуоденоскопія (ВГДС) проводились на відеоендоскопічній стойці OLYMPUS CV-170, 2017.

Ультразвукове дослідження шиї, грудей, живота та м'яких тканин виконували на апараті GE LoGiQ P8.

Поранені оперовані, за показаннями виконували первинну хірургічну обробку рани, ушивання ран судин та серця, видалення сторонніх тіл. Для діагностики та видалення феромагнітних сторонніх тіл використовували хірургічний магнітний інструмент [1, 3, 6, 9].

Результати

Вивчення скарг, анамнезу, даних клінічних та лабораторних досліджень дозволяло визначитись з проявами поранення.

Дані мультиспіральної комп’ютерної томографії з контрастуванням та без нього надавали інформацію з приводу локалізації ушкоджень, локалізації сторонніх тіл та наявності екстравазації крові. Рентгенографічні дослідження дозволяли визначитись з локалізацією сторонніх тіл.

Дані ВБС дозволяли виключити міграцію дихальними шляхами. Дані ВГДС дозволяли виключити ушкодження стравоходу, шлунка, наявність міграції сторонніх тіл шлунково-кишковим трактом. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, м’яких тканин шиї та стегна дозволяло визначитись з локалізацією та розмірами стороннього тіла, наявністю гематоми.

За місцем вхідного отвору при міграції стороннього тіла вогнепального походження розподіл наступний: шия — 1 (9,1 %), груди — 4 (36,4 %), живіт — 5 (45,5 %), кінцівка — 1 (9,1 %) випадок. Таким чином, за місцем вхідного отвору при міграції стороннього тіла вогнепального походження переважають поранення живота та грудей.

За напрямком міграції стороннього тіла дані наведені в табл. 1.

За місцем початку міграції стороннього тіла судинним руслом розподіл був таким: ліва яремна вена — 1 (9,1 %), права підключична вена — 1 (9,1 %), серце — 3 (27,3 %), ворітна вена — 1 (9,1 %), ліва ниркова вена — 1 (9,1 %), права ниркова вена — 1 (9,1 %), нижня порожниста вена — 3 (27,3 %), права поверхнева стегнова вена — 1 (9,1 %) випадок. Таким чином, за місцем по-

чатку міграції стороннього тіла судинним руслом переважають випадки з ушкодженням серця та нижньої порожнистої вени.

За місцем фіксації стороннього тіла при міграції судинним руслом розподіл наступний: права внутрішня сонна артерія — 1 (9,1 %), серце — 3 (27,3 %), права легенева артерія — 2 (18,2 %), ліва легенева артерія — 3 (27,3 %), гілка ворітної вени — 1 (9,1 %) випадок. Таким чином, за місцем фіксації стороннього тіла при міграції судинним руслом переважають випадки з фіксацією стороннього тіла в легеневій артерії та серці.

За місцем вхідного отвору, де в подальшому відбулась міграція стороннього тіла, первинна хірургічна обробка була виконана у 6 (54,5 %) випадках, у 5 (45,5 %) — первинна хірургічна обробка не була проведена.

За місцем початку міграції стороннього тіла судинним руслом оперативне втручання було в обов’язку: колотомія зліва, перев’язка яремної вени — 1 (9,1 %), лапаротомія, ушивання рани ворітної вени — 1 (9,1 %), лапаротомія, ушивання рани ниркової вени — 2 (18,2 %), лапаротомія, ушивання рани нижньої порожнистої вени — 2 (18,2 %) випадки. У 5 (45,5 %) випадках оперативне втручання, направлене на місце початку міграції судинним руслом, не проводилось.

За місцем фіксації стороннього тіла при міграції судинним руслом оперативні втручання були наступними: колотомія справа, артеріотомія, видалення стороннього тіла, шов артерії — 1 (9,1 %), торакотомія, пневмотомія, артеріотомія, видалення стороннього тіла, шов артерії — 5 (45,5 %), торакотомія, розтин правого передсердя серця, видалення стороннього тіла, шов передсердя — 3 (27,3 %), лапаротомія, венотомія, видалення стороннього тіла, шов вени — 1 (9,1 %) випадок. В одному (9,1 %) випадку стороннє тіло з гілки ворітної вени не видаляли. У всіх випадках операції на серці виконували без застосування апарата штучного кровообігу.

У двох (18,2 %) випадках проводились повторні оперативні втручання при повторній інтраоперацій-

Таблиця 1. Розподіл за напрямком міграції сторонніх тіл судинним руслом

Напрямок міграції стороннього тіла судинним руслом	Абс.	Відсоток
Ліва яремна вена — ліва легенева артерія	1	9,1
Права підключична вена — ліва легенева артерія	1	9,1
Серце — права легенева артерія — ліва легенева артерія	1	9,1
Серце — права внутрішня сонна артерія	1	9,1
Серце — ліва ниркова вена	1	9,1
Ворітна вена — гілка ворітної вени	1	9,1
Ліва ниркова вена — серце	1	9,1
Права ниркова вена — права легенева артерія	1	9,1
Нижня порожниста вена — серце	1	9,1
Нижня порожниста вена — права легенева артерія	1	9,1
Права поверхнева стегнова вена — серце	1	9,1
Усього	11	100

Таблиця 2. Оперативні втручання при міграції стороннього тіла вогнепального походження судинним руслом

Етапи оперативного втручання	Проводили, абс. (%)	Не проводили, абс. (%)
За місцем вхідного отвору	6 (54,5)	5 (45,5)
За місцем початку міграції	6 (54,5)	5 (45,5)
За місцем фіксації стороннього тіла	10 (90,9 %)	1 (9,1)

ній міграції стороннього тіла з одного боку на інший системою легеневих артерій в обсязі торакотомії, пневмотомії, артеріотомії, видалення стороннього тіла, шва артерії.

10 (90,9 %) сторонніх тіл були видалені за допомогою сучасного магнітного хірургічного інструменту: 3 (27,3 %) — за допомогою пристрою хірургічного магнітного з пам’яттю форми для видалення сторонніх тіл з серця [7] та 7 (63,6 %) — за допомогою інструменту магнітного багатофункціонального для діагностики і видалення металевих феромагнітних сторонніх тіл [8].

Усі оперативні втручання були через відкриті доступи.

Дані про оперативні втручання при міграції стороннього тіла вогнепального походження судинним руслом надані в табл. 2.

Таким чином, при аналізі етапів оперативних втручань при міграції стороннього тіла вогнепального походження судинним руслом превалюють оперативні втручання за місцем фіксації стороннього тіла над оперативними втручаннями за місцем початку міграції та за місцем вхідного отвору.

Ускладнень та летальних випадків після оперативних втручань при міграції стороннього тіла вогнепального походження судинним руслом не було. Середній ліжкодень становив $21,3 \pm 2,1$ доби.

Обговорення

Концептуально весь процес міграції стороннього тіла вогнепального походження має три віхи: місце вхідного отвору, місце початку міграції, місце фіксації (виявлення); два етапи: рановий канал і шлях міграції; напрямок міграції, який може змінюватися. Місце фіксації стороннього тіла може бути умовним, що призводить до повторної міграції [12].

Усі оперативні доступи при оперативному лікуванні вогнепальних осколкових сліпих поранень з міграцією сторонніх тіл судинним руслом були відкритими [1, 4, 5], що свідчить про обмеженість можливостей застосування мініінвазивних технологій у таких випадках.

Особливостями оперативних втручань при вогнепальних сліпих осколкових пораненнях з міграцією сторонніх тіл судинним руслом є можливість не виконувати первинну хірургічну обробку місця початку міграції за показаннями, виконання оперативних втручань на серці без застосування апарата штучного кровообігу, видалення сторонніх тіл за допомогою сучасного магнітного інструменту.

Висновки

- 1. Серед усіх напрямків міграції сторонніх тіл вогнепального походження на судинне русло припадає 13,4 % випадків, що свідчить про рідкість такого перебігу поранення.
- 2. За місцем вхідного отвору при міграції стороннього тіла вогнепального походження переважають поранення живота та грудей.
- 3. За місцем початку міграції стороннього тіла судинним руслом переважають випадки з ушкодженням серця та нижньої порожнистої вени.
- 4. За місцем фіксації стороннього тіла при міграції судинним руслом переважають випадки з фіксацією стороннього тіла в легеневій артерії та серці.
- 5. Усі оперативні втручання при міграції сторонніх тіл вогнепального походження судинним руслом є відкритими.
- 6. При порівнянні етапів оперативних втручань при міграції стороннього тіла вогнепального походження судинним руслом превалюють оперативні втручання за місцем фіксації стороннього тіла над оперативними втручаннями за місцем початку міграції та за місцем вхідного отвору.

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. Бойова травма серця, грудної аорти та магістральних судин кінцівок: посібник [Лазоришинець В.В., Хоменко І.П., Корда М.М. та ін.]; під заг. ред. В.І. Цимбалюка. Тернопіль: ТНМУ, 2019. 428 с.

3. Вогнепальні поранення м’яких тканин (досвід антитерористичної операції/операції об’єднаних сил). Під заг. ред. В.І. Цимбалюка. Харків: Колегіум, 2020. 400 с.

4. 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.

5. Лікування поранених з бойовими ушкодженнями живота (за досвідом АТО/ООС): монографія. За ред. К.В. Гуменюка, І.П. Хоменка, І.А. Луріна та ін.; за заг. ред. В.І. Цимбалюка. Херсон: Олді+, 2022. 194 с.

6. Моделювання вогнепальних поранень. Під заг. ред. В.І. Цимбалюка. Харків: Вид-во, 2022. 322 с.

7. Патент на корисну модель № 101226 (UA). Інструмент магнітний багатофункціональний для діагностики і видален-

ня металевих феромагнітних сторонніх тіл. Р.М. Михайлузов, В.В. Негодуйко, В.А. Біленький (Україна). Заявл. 15.04.2015. Оубл. 25.08.2015. Бюл. № 16.

8. Патент на корисну модель № 154832 (UA). Пристрій хірургічний магнітний з пам'яттю форми для видалення феромагнітних сторонніх тіл з серця. Хорошун Е.М., Макаров В.В., Негодуйко В.В., Великодний О.М., Ковтун К.В., Бучнева О.В. Заявл. 19.07.2023. Оубл. 20.12.2023. Бюл. № 51.

9. Патоморфоз вогнепальних ран м'яких тканин. Під заг. ред. В.І. Цимбалюка, І.П. Хоменка, І.А. Луріна, О.Ю. Усенка, В.В. Бойка. Харків: Колегіум, 2018. 176 с.

10. Ушкодження магістральних судин. Травми воєнного та мирного часів. Повреждения магистральных сосудов. Vascular

trauma. В.В. Бойко, В.О. Прасол, В.М. Роговський, Ю.В. Іванова. Харків: Промінь, 2020. 215 с.

11. A clinical case of gunshot shrapnel penetrating wound of the chest with injury to the inferior vena cava with migration of a foreign body along the blood stream [Текст]. V.I. Tsybaliuk [et al.]. Zaporozhye Medical Journal. 2022;24(6):760-764.

12. Lurin I.A., Khoroshun E.M., Negoduyko V.V., Makarov V.V., Klapchuk Y.V., Buchneva O.V., Verevkin I.V., Salyutin R.V. Migration of foreign bodies of firearms origin. The Ukrainian Journal of Clinical Surgery. 2023 July/August;90(4):36-41. DOI: 10.26779/2786-832X.2023.4.36.

Отримано/Received 09.07.2024

Рецензовано/Revised 16.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 23.07.2024

Information about authors

Ihor A. Lurin, MD, DSc, PhD, Professor, Major General of the Medical Service, Academician and Vice President of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: lurinam@ukr.net; phone: +380 (50) 135-30-39; Chief Research Fellow, Scientific Department of Medical Care Organization, State Scientific Institution "Center of Innovative Healthcare Technologies" of the State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6280-1725>

Eduard M. Khoroshun, Hero of Ukraine, PhD in Medicine, Colonel of the Medical Service, Head of the Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ehoroshun@i.ua; phone: +380 (67) 692-31-20; Associate Professor at the Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1258-1319>

Vitalii V. Makarov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: docvmakarov@gmail.com; phone: +380 (67) 951-83-82; Surgeon at the Surgical Department of the Surgical Clinic, Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4224-0294>

Volodymyr V. Nehoduiko, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Colonel of the Medical Service, Head of the Clinic of Emergency Medical Care (and Reception and Evacuation), Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vol-ramzes13@ukr.net; phone: +380 (50) 452-32-73; Professor at the Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4540-5207>

Olga V. Buchnieva, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Department of Surgery 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: buchnevaolga74@gmail.com; phone: +380 (66) 145-12-51; Head of the Department of Cardiac Surgery and Circulatory Pathology, State Institution "V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7054-1844>

Ivan V. Vervovkin, Lieutenant Colonel of the Medical Service, Head of the Advanced Surgical Department, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; e-mail: ivan12.08.80@gmail.com; phone: +380 (63) 647-52-31; <https://orcid.org/0009-0004-3822-4322>

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.

I.A. Lurin^{1,2}, E.M. Khoroshun^{3,4}, V.V. Makarov^{3,4}, V.V. Nehoduiko^{3,4}, O.V. Buchnieva^{3,5}, I.V. Vervovkin⁶

¹National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²State Scientific Institution "Center of Innovative Healthcare Technologies" of the State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine

³Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

⁴Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine

⁵State Institution "V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

⁶National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine

Features of surgical treatment for gunshot wounds of the heart and great vessels with migration of foreign bodies

Abstract. Background. The purpose was to investigate the features of the migration of foreign bodies of gunshot origin when the heart and great vessels are injured. **Materials and methods.** Eighty-two wounded people were examined who had blind gunshot wounds of different location, were admitted to the Military Medical Clinical Center of the Northern Region between May 2014 and May 2024, and had the phenomenon of migration of foreign bodies of gunshot origin in different directions. Eleven (13.4 %) patients had the foreign body migration through the vascular bed. All the wounded were male, the average age was 34.2 ± 0.4 years. The medical history, data of objective clinical and general clinical and laboratory studies, as well as the results of instrumental diagnosis were studied. Depending on the location of the wound, all the injured were subjected to spiral computed tomography of the head, thoracic organs and abdominal cavity, X-ray of the head, thoracic organs and abdominal cavity, limbs, video bronchoscopy and video gastroduodenoscopy, ultrasound of the neck, chest, abdomen and soft tissues. Patients underwent primary surgical treatment of wounds, suturing the wounds of blood vessels and heart, and removal of foreign bodies. A surgical magnetic instrument was used for diagnosis and removal of ferromagnetic foreign bodies.

Results. According to the location of the entrance hole during the migration of a foreign body of gunshot origin, the distribution was as follows: neck — 1 (9.1 %), chest — 4 (36.4 %), abdomen — 5 (45.5 %), extremity — 1 (9.1 %) case. According to the place of the beginning of the foreign body migration through the vascular bed, the distribution was as follows: left jugular vein — 1 (9.1 %), right subclavian vein — 1 (9.1 %), heart — 3 (27.3 %), portal vein — 1 (9.1 %), left renal vein — 1 (9.1 %), right renal vein — 1 (9.1 %), inferior vena cava — 3 (27.3 %), right superficial femoral vein — 1 (9.1 %) case. According to the foreign body fixation during vascular migration, the distribution was as follows: right internal carotid artery — 1 (9.1 %), heart — 3 (27.3 %), right pulmonary artery — 2 (18.2 %), left pulmonary artery — 3 (27.3 %), portal vein branch — 1 (9.1 %) case. By the site of the entrance hole, where migration of a foreign body occurred later, primary surgical treatment was performed in 6 (54.5 %) cases; in 5 (45.5 %) cases, it was not indicated. According to the place of the beginning of the foreign body migration through the vascular bed, the operative interventions were as follows: colotomy on the left, ligation of the jugular vein — 1 (9.1 %), laparotomy, suturing the wound of the portal vein — 1 (9.1 %), laparotomy, suturing the wound of the re-

nal vein — 2 (18.2 %), laparotomy, suturing the inferior vena cava wound — 2 (18.2 %) cases. In 5 (45.5 %) cases, surgery directed to the place of the beginning of migration through the vascular bed was not performed. According to the place of the foreign body fixation during vascular migration, the interventions were as follows: colotomy on the right, arteriotomy, removal of the foreign body, suturing the artery — 1 (9.1 %), thoracotomy, pneumotomy, arteriotomy, removal of the foreign body, suturing the artery — 5 (45.5 %), thoracotomy, dissection of the right atrium, removal of the foreign body, atrial suturing — 3 (27.3 %), laparotomy, venotomy, removal of the foreign body, vein suturing — 1 (9.1 %) case. In one (9.1 %) case, the foreign body was not removed from the branch of the portal vein. In two (18.2 %) cases, repeated surgical interventions were performed for repeated intraoperative migration of a foreign body from one side to another along the system of pulmonary arteries in the scope of thoracotomy, pneumotomy, arteriotomy, removal of a foreign body, and artery suturing. Ten (90.9 %) foreign bodies were removed using a modern magnetic surgical instrument. There were no complications or deaths after operative interventions in case of migration of a foreign body of

gunshot origin through the vascular bed. The average bed-day was 21.3 ± 2.1 days. **Conclusions.** Among all directions of migration of foreign bodies of gunshot origin, 13.4 % of cases occur in the vascular bed, which indicates the rarity of such a course of injury. Abdominal and chest injuries predominate by the site of the entrance hole during the migration of a foreign body of gunshot origin. According to the place of the beginning of the foreign body migration through the vascular bed, cases with damage to the heart and the inferior vena cava predominate. By the location of the foreign body fixation during migration through the vascular bed, cases with fixation of a foreign body in the pulmonary artery and heart prevail. All operative interventions in case of migration of foreign bodies of gunshot origin through the vascular bed are open. When comparing surgeries for the migration of a foreign body of gunshot origin through the vascular bed, interventions by the site of the foreign body fixation prevail over those by the site of the beginning of migration and by the site of the entrance hole.

Keywords: gunshot wound; heart; great vessels; foreign bodies; migration; surgical treatment

УДК 616.12-008.315:616.126-002-022]-089.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.7.2024.1780>

Колтунова Г.Б.

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

Інтраопераційний супровід пацієнтів з інфекційним ендокардитом, ускладненим гострою серцевою недостатністю

Резюме. Актуальність. Інфекційний ендокардит (ІЕ) пов'язаний з певними ризиками й ускладненнями, які можна контролювати лише за допомогою хірургічного втручання. Існує обмежена кількість рекомендацій щодо анестезіологічного ведення пацієнтів з ІЕ під час кардіохірургічного втручання або в післяопераційному періоді у відділенні інтенсивної терапії **Мета:** визначити особливості інтраопераційного анестезіологічного забезпечення в пацієнтів з ІЕ, ускладненим гострою серцевою недостатністю (ГСН). **Матеріали та методи.** У дослідження були включені клінічні дані 72 пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, які пройшли кардіохірургічне лікування в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» з 01.01.2019 по 30.12.2022. Діагноз ІЕ був встановлений відповідно до критеріїв Duke. Усі пацієнти були віднесені до IV класу за NYHA. **Результати.** У групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, 72 пацієнти (100,0 %), були доставлені в операційну з відділення реанімації та інтенсивної терапії в тяжкому стані й прооперовані в екстреному порядку за життєвими показаннями. Індекс оксигенації на вихідному етапі становив 196,9 (123,8–287,5). Тяжкий ступінь дихальної недостатності на доопераційному етапі мали 25 % пацієнтів з ІЕ, ускладненим ГСН. Пацієнти характеризувались значною потребою у відновленні об'єму циркулюючої крові: медіана значення інтраопераційно перелитої еритроцитарної маси становила 688 (470–1092) мл. Оцінка вихідного рівня С-реактивного протеїну виявила медіану значень 52,61 (22,94–109,31) нг/мл. На етапі завершення оперативного втручання рівень С-реактивного протеїну становив 69,33 (45,89–120,64) нг/мл. Багатокомпонентна (призначення добутаміну й норадреналіну) підтримка роботи серцево-судинної системи в пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, була зареєстрована в 42 (58,3 %) випадках. Однокомпонентна підтримка включала ізольоване використання одного з препаратів і становила 30 (41,7 %) випадків. **Висновки.** Проведене дослідження висвітлює основні проблемні питання, які виникають в анестезіологів під час проведення кардіохірургічних втручань в умовах штучного кровообігу в цих хворих. Обмежена кількість рекомендацій щодо інтраопераційного ведення пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, спонукає до подальших досліджень.

Ключові слова: сепсис; гемодинаміка; симпатоміметична підтримка; анестезіологічне ведення; серцево-судинна хірургія

Вступ

Наявність передопераційної серцевої недостатності й подальша потреба в серцево-судинній або дихальній підтримці суттєво впливають на результат у пацієнтів з інфекційним ендокардитом (ІЕ) [1].

ІЕ пов'язаний з певними ризиками й ускладненнями, які можна контролювати лише за допомогою хірургічного втручання. Незважаючи на ризики хірургічного

втручання в таких пацієнтів, сучасні дані свідчать про те, що хірургічне лікування може забезпечити перевагу у виживанні до 20 % протягом першого року. Існує три основні причини для екстреного хірургічного втручання при ІЕ: гостра серцева недостатність (ГСН), неконтрольована інфекція та профілактика септичної емболії [2].

Незважаючи на те, що було опубліковано багато досліджень, присвячених діагностиці й лікуванню ІЕ в

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Колтунова Ганна Борисівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, завідувачка відділення анестезіології, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», вул. Миколи Амосова, 6, м. Київ, 03038, Україна; e-mail: koltunova2007@gmail.com; тел.: +380 (66) 120-56-68

For correspondence: Hanna Koltunova, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Head of the Department of Anesthesiology, State Institution "Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Mykola Amosov st., 6, Kyiv, 03038, Ukraine; e-mail: koltunova2007@gmail.com; phone: +380 (66) 120-56-68

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

цілому, вражає недостатня кількість даних про лікування цих пацієнтів у періопераційному періоді. Відповідно, незважаючи на те, що були опубліковані висновки настанови щодо ведення ІЕ [2], існує обмежена кількість рекомендацій щодо ведення пацієнтів з ІЕ під час кардіохірургічного втручання або в післяопераційному періоді у відділенні інтенсивної терапії [3].

Отримані результати можуть допомогти підвищити обізнаність лікарів про проблеми, з якими стикаються в періопераційному періоді в цій групі пацієнтів з високим ризиком, стимулювати майбутні дослідження і, зрештою, призвести до оптимізації стратегій лікування [3].

Мета роботи: визначити особливості інтраопераційного анестезіологічного забезпечення в пацієнтів з ІЕ, ускладненим ГСН.

Матеріали та методи

У дослідження були включені клінічні дані 72 пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, які пройшли кардіохірургічне лікування в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» з 01.01.2019 по 30.12.2022. Діагноз ІЕ був встановлений відповідно до критеріїв Duke. Усі пацієнти були віднесені до IV класу за NYHA.

Рішення про хірургічне лікування приймалося на підставі міжнародних рекомендацій ESC-2023: гостра серцева недостатність при ІЕ розглядалась як показання для екстреного кардіохірургічного втручання. Ізолювана медикаментозна терапія ІЕ в даному випадку не розглядалась як варіант лікування.

Середній вік пацієнтів становив 55 (42–63) років. Розподіл пацієнтів за статтю виявив, що домінують чоловіки — 55 (77,3 %) осіб, відповідно жінок було 17 (22,7 %). Середня тривалість (Me (Q1-Q3)) захворювання від перших ознак (гіпертермія понад 38 °C) до встановлення діагнозу ІЕ становила 2 (2–4) місяці.

Штучна вентиляція легень (ШВЛ) проводилась з такими параметрами: PCV, FiO₂ — 0,6–0,8; P_{ins} — 14–18 см водн.ст., частота дихання — 12–15 за 1 хв, PEEP — 3–5 см водн.ст. При виявленні відхилень за показниками газового складу артеріальної крові проводилась корекція параметрів штучної вентиляції для забезпечення нормокапнії та нормооксії. На інтраопераційному етапі в групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим ГСН, проводилась інотропна й симпатоміметична підтримка. У нашому дослідженні як фармакологічні агенти були використані добутамін і норадреналін.

Гостра серцева недостатність визначалась як раптове виникнення або погіршення симптомів СН. Це життєзагрозовий стан, що вимагав невідкладного лікування й екстреної госпіталізації (ESC-2023).

Інфекційний ендокардит — це запалення ендокарда, внутрішньої оболонки серця, а також клапанів, які відокремлюють кожну з чотирьох камер серця, бактеріальної етіології (ESC-2023).

Ехокардіографічні дослідження серця виконувалися за стандартною методикою на апараті SSA-380A фірми Toshiba. Штучна вентиляція легень проводилась за допомогою апарата фірми Dräger Atlan A300/A300 XL. Дослідження газів крові й електролітів проводилось за

допомогою Siemens Rapid Point 500. Біохімічний аналіз крові здійснювався на апараті фірми Selectra Prom. Моніторинг параметрів гемодинамічного профілю здійснювався на реанімаційно-хірургічному моніторі ЮМ-300. Забезпечення штучного кровообігу здійснювалось за допомогою апарата TERUMO SARNs APS-1.

Розподіл пацієнтів за показниками був неоднорідним. Для статистичного аналізу кількісні показники були подані як медіани й міжквартильні розмахи (Me (Q1-Q3)), а категоріальні змінні — як кількість і відсотки.

Для первинної підготовки таблиць і проміжних розрахунків використовувався пакет Microsoft Excel 2023. Математична обробка проводилась за допомогою стандартного пакета IBM SPSS Statistics V22.0.

Результати

У групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, 72 пацієнти (100,0 %), були доставлені в операційну з відділення реанімації та інтенсивної терапії в тяжкому стані й прооперовані в екстреному порядку за життєвими показаннями.

Контроль газового складу артеріальної крові, кислотно-основна рівновага і кислотно-лужний стан оцінювалась на початку операції (після інтубації трахеї) та наприкінці операції (після зведення країв груднини).

Аналіз показників артеріальної крові в групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим ГСН, дозволив виявити ознаки гострої дихальної недостатності. Так, рівень рО₂ після інтубації трахеї становив 157,5 (99,0–230,0) мм рт.ст.

Виявлені «нормальні» значення рО₂ артеріальної крові не могли слугувати єдиним показником ефективності оксигенації пацієнта в умовах проведення ШВЛ. Отже, був проведений аналіз індексу оксигенації, і в групі хворих на ІЕ, ускладнених доопераційною ГСН, на вихідному етапі він становив 196,9 (123,8–287,5). Окремо слід зазначити, що показник індексу оксигенації становив 123,8 у першому квартилі. Це означало, що 25 % пацієнтів з ІЕ, ускладненим ГСН, мали тяжкий ступінь дихальної недостатності. Реєстрація таких показників свідчить про вихідну тяжкість стану пацієнтів з ІЕ, ускладненим ГСН.

На етапі завершення операції (зведення країв груднини) після переведення пацієнтів на вихідні параметри ШВЛ рівень рО₂ артеріальної крові становив 165,5 (123,0–234,5) мм рт.ст. При цьому індекс оксигенації становив 206,9 (153,8–293,1). Зберігались ознаки дихальної недостатності для 25 % пацієнтів з ІЕ, ускладнених доопераційною ГСН, що підтверджувалось значенням індексу оксигенації в першому квартилі — 153,8 (табл. 1).

Варто зазначити, що аналіз рівнів SaO₂ не виявив значних коливань у групі пацієнтів з ІЕ, ускладнених доопераційною ГСН. Так, вихідні значення SaO₂ становили 99,1 % (98,00–99,95), на етапі завершення операції — 99,6 % (98,3–99,9).

Оцінка рівнів pCO₂ артеріальної крові на вихідному етапі показала медіану на рівні 32,85 (28,35–37,95) мм рт.ст. Були зареєстровані ознаки гіпервентиляції легень. Наприкінці операції рівень pCO₂ становив 36 (32,45–40,35) мм рт.ст.

Таблиця 1. Показники газового складу артеріальної крові на початку і наприкінці операції у хворих на ІЕ, ускладнений доопераційною ГСН (n = 72)

Показник	Початок операції		Завершення операції	
	Медіана (Ме)	Інтерквартильний розподіл (Q1-Q3)	Медіана (Ме)	Інтерквартильний розподіл (Q1-Q3)
pH	7,42	7,39–7,47	7,41	7,37–7,44
pCO ₂	32,85	28,35–37,95	36	32,45–40,35
pO ₂	157,5	99–230	165,5	123–234,5
SaO ₂	99,1	98,00–99,95	99,6	98,3–99,9
BEa	–1,8	–4,7...+1,35	–1,2	–2,9...+0,8
HCO ₃ [–]	21,95	19,5–24,65	23,1	21,55–24,5
Індекс оксигенації	196,9	123,8–287,5	206,9	153,8–293,1

Аналіз показників кислотно-лужного стану показав такі закономірності. На вихідному етапі медіана рівня BEa становила –1,8 (–4,7...+1,35). Виявлення BEa для першого квартиля на рівні –4,7 свідчить про наявність метаболічного ацидозу у 25 % пацієнтів. При цьому значення pH артеріальної крові знаходились в межах референсних значень — 7,42 (7,39–7,47). Отже, можна говорити про компенсований метаболічний ацидоз для цієї групи хворих наприкінці операції. На етапі завершення операції оцінка рівнів BEa показала медіану значень –1,2 (–2,9...+0,8) на фоні значень pH 7,41 (7,37–7,44).

Коливання рівнів бікарбонату в артеріальній крові на вихідному етапі та при завершенні операції були конкордантними з показниками зсуву BEa. Так, HCO₃[–] на початку операції становив 21,95 (19,50–24,65) мЕкв/л, а наприкінці операції — 23,1 (21,55–24,50) мЕкв/л (табл. 1).

Серед біохімічних показників інтраопераційно проводилась оцінка рівнів глюкози крові, загального білка і лактату (табл. 2).

Аналіз коливань рівнів лактату плазми крові дозволив оцінити адекватність перфузії та метаболічних процесів у периферичних тканинах. На вихідному етапі в групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, лактат становив 1,73 (1,24–2,50) ммоль/л. Оцінка рівнів лактату для Q3 свідчить, що 25 % пацієнтів мали ознаки гіперперфузії на фоні ГСН, ангіогенного сепсису. На етапі завершення операції повторна оцінка рівнів лактату виявила такі значення показника — 3,2 (2,32–6,14) ммоль/л. Аналіз отриманих даних показав, що для всієї групи наприкінці операції був підвищений рівень лактату плазми крові.

Оцінка інтраопераційних коливань рівнів глюкози крові виявила, що на доопераційному етапі він становив 6,35 (5,5–7,4) ммоль/л, а після операції — 8,4 (7,2–9,5) ммоль/л. Визначення вихідного рівня білка показало, що медіана в групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, становила 59,6 (56,4–65,2) г/л. На етапі завершення оперативного втручання рівень загального білка крові знизився до 53,05 (46,50–57,85) г/л за рахунок інтраопераційної крововтрати (табл. 2).

З метою оцінки киснево-транспортної функції крові інтраопераційно проводився аналіз рівнів гематокриту. Так, на початку операції гематокрит становив 0,29 (0,25–0,35). На період проведення штучного кровообігу мінімальний рівень гематокриту становив 0,22 (0,19–0,26) у цій групі пацієнтів (табл. 3).

Корекція показників проводилась за рахунок інфузії еритроцитарної маси, а також проведення ультрафільтрації. На момент завершення оперативного втручання рівень гематокриту становив 0,25 (0,23–0,28).

Аналіз об'єму інтраопераційної інфузії препаратів крові виявив, що пацієнти даної групи мали значну потребу у відновленні об'єму циркулюючої крові. Так, медіана значення інтраопераційно перелитої еритроцитарної маси становила 688 (470–1092) мл. Виявлення об'єму інфузії еритроцитарної маси на рівні 1092 мл в третьому квартилі свідчить про те, що 25 % пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, потребували масивної гемотрансфузії для забезпечення транспорту кисню (табл. 4).

Оцінка параметрів інтраопераційного періоду показала, що медіана загальної тривалості штучного кровообігу для пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною

Таблиця 2. Інтраопераційні біохімічні показники у хворих на ІЕ, ускладнений доопераційною ГСН (n = 72)

Показник	Початок операції		Завершення операції	
	Медіана (Ме)	Інтерквартильний розподіл (Q1-Q3)	Медіана (Ме)	Інтерквартильний розподіл (Q1-Q3)
Глюкоза, ммоль/л	6,35	5,5–7,4	8,4	7,2–9,5
Загальний білок, г/л	59,6	56,4–65,2	53,05	46,5–57,85
Лактат, ммоль/л	1,73	1,24–2,50	3,2	2,32–6,14

ГСН, становила 191 хв (156,5–260,5). Перетискання аорти в цій групі становило 130,5 хв (101,5–165,5). Високі значення тривалості штучного кровообігу — 260,5 хв для Q3 — підкреслюють необхідність значного періоду паралельної перфузії для стабілізації показників гемодинаміки і створення умов для завершення штучного кровообігу (табл. 5).

Оцінка об’єму діурезу на інтраопераційному етапі показала, що медіана становила 1700 (800–2500) мл. Частота застосування ультрафільтрації в групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим ГСН, становила 77,8 % (56 пацієнтів). При цьому об’єм ультрафільтрату дорівнював 3000 (2000–4000) мл.

Необхідність у тривалому реперфузійному періоді мала й свої негативні сторони. Зі збільшенням загальної тривалості штучного кровообігу зростали рівні маркерів запалення. Оцінка вихідного рівня С-реактивного протеїну виявила медіану значень 52,61 (22,94–109,31) нг/мл. На етапі завершення оперативного втручання рівень С-реактивного

протеїну становив 69,33 (45,89–120,64) нг/мл. Отримані результати підкреслюються коливаннями рівнів прокальцитоніну в цій групі хворих на доопераційному й післяопераційному етапі. Так, вихідний рівень прокальцитоніну становив 0,33 (0,12–1,18) пг/мл. Рівень прокальцитоніну в Q3 досягнув значення 1,18 пг/мл, це означає, що в групі хворих з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, 25 % пацієнтів мають високий рівень активного інфекційного процесу. Після завершення кардіохірургічної корекції значення прокальцитоніну не досягли вихідного рівня і становили 2,1 (0,63–6,00) пг/мл (табл. 6).

На інтраопераційному етапі в групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим ГСН, проводилась інотропна й симпатоміетична підтримка. У нашому дослідженні як фармакологічні агенти були використані добутамін і норадреналін.

Для надання чіткої картини призначення добутаміну варіанти дозування препарату було розподілено на чотири групи.

Таблиця 3. Інтраопераційні біохімічні показники у хворих на ІЕ, ускладнений доопераційною ГСН (n = 72)

Показник	Початок операції		Штучний кровообіг (мінімальні значення)		Завершення операції	
	Медіана (Me)	Інтерквартильний розподіл (Q1-Q3)	Медіана (Me)	Інтерквартильний розподіл (Q1-Q3)	Медіана (Me)	Інтерквартильний розподіл (Q1-Q3)
Гематокрит	0,29	0,25–0,35	0,22	0,19–0,26	0,25	0,19–0,26

Таблиця 4. Показники гемотрансфузії в періопераційному періоді у хворих на ІЕ, ускладнений доопераційною ГСН (n = 72)

Показник	Медіана (Me)	Інтерквартильний розподіл (Q1-Q3)
Еритроцитарна маса, мл	688	470–1092
Свіжозаморожена плазма, мл	730	560–840
Тромбоцитарна маса, мл	300	150–567

Таблиця 5. Показники інтраопераційного періоду у хворих на ІЕ, ускладнений доопераційною ГСН (n = 72)

Показник	Медіана (Me)	Інтерквартильний розподіл (Q1-Q3)
Тривалість штучного кровообігу, хв	191	156,5–260,5
Перетискання аорти, хв	130,5	101,5–165,5
Об’єм ультрафільтрату, мл	3000	2000–4000
Діурез, мл	1700	800–2500

Таблиця 6. Інтраопераційні маркери запалення у хворих на ІЕ, ускладнений доопераційною ГСН (n = 72)

Показник	Початок операції		Завершення операції	
	Медіана (Me)	Інтерквартильний розподіл (Q1-Q3)	Медіана (Me)	Інтерквартильний розподіл (Q1-Q3)
С-реактивний протеїн, нг/мл	52,61	22,94–109,31	69,33	45,89–120,64
Прокальцитонін, пг/мл	0,33	0,12–1,18	2,1	0,63–6,00

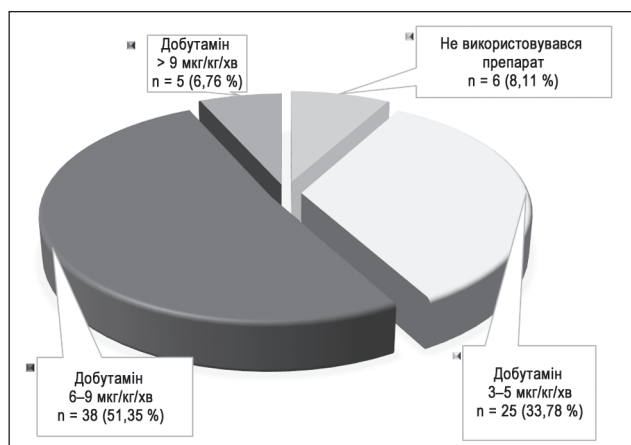


Рисунок 1. Режими дозування добутаміну в пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН (n = 72)

У першій групі препарат не був призначений, до неї увійшло 6 хворих (8,11 %). Група пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, без інотропної підтримки на періопераційному етапі потребувала лише інфузії вазоконстрикторів (норадреналіну). У другій групі пацієнтам призначали інфузію добутаміну в дозі 3–5 мкг/кг/хв — 25 пацієнтів (33,78 %). Основна частка хворих становила третю групу — 38 пацієнтів (51,35 %) з дозуванням добутаміну 6–9 мкг/кг/хв. Високі дози інотропної підтримки були використані в 5 пацієнтів (6,76 %) (рис. 1).

Привертає увагу значна частка пацієнтів з ІЕ, ускладненим ГСН, які потребували високих доз добутаміну (6–9 мкг/кг/хв) на етапі завершення штучного кровообігу — 51,35 % пацієнтів. У третині випадків — 33,78 % (25 хворих) — було призначено добутамін у дозуванні 3–5 мкг/кг/хв. Отже, 63 пацієнти (85,13 %) потребували середніх і високих доз інотропної підтримки на періопераційному етапі.

Подібним чином з метою диференціації різних варіантів дозування норадреналіну був проведений розподіл пацієнтів на чотири групи. Аналіз отриманих результатів вазопресорної підтримки на періопераційному етапі виявив, що потреба в інфузії норадреналіну була відсутня в майже половині випадків — 44,59 % (33 хворі) — перша група (рис. 2).

У другій групі призначалась інфузія зі швидкістю 0,1–0,3 мкг/кг/хв — 29 хворих (39,19 %), що становило основну частку хворих. Середні дози норадреналіну — 0,3–3,2 мкг/кг/хв — були використані в 11 пацієнтів (14,86 %) на етапі припинення штучного кровообігу. Високі дози норадреналіну — 3,0–5,0 мкг/кг/хв — були призначені в 1 (1,35 %) випадку.

За результатами нашого дослідження, багатокomпонентна (призначення добутаміну й норадреналіну) підтримка роботи серцево-судинної системи в пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, була зареєстрована у 42 (58,3 %) випадках. Однокомпонентна підтримка включала ізольоване використання одного з препаратів і становила 30 (41,7 %) випадків. Ізольоване використання інфузії добута-

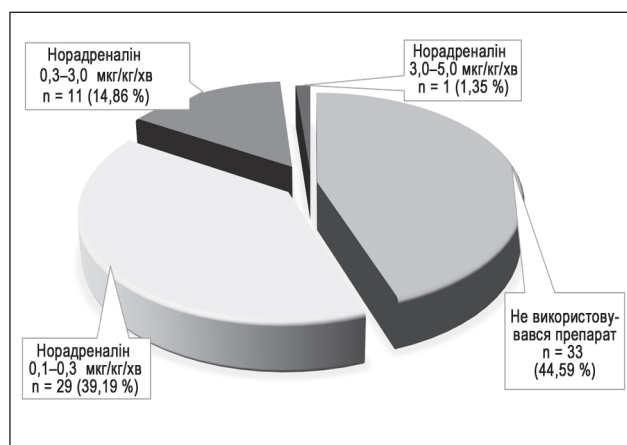


Рисунок 2. Режими дозування норадреналіну у пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН (n = 72)

міну здійснювалось у 29 (40,3 %) випадках, а норадреналіну — в 1 (1,4 %) випадку в групі хворих на ІЕ з вихідною ГСН. За результатами нашої роботи, пацієнти з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, у більшості випадків потребували призначення саме інотропної підтримки (рис. 3).

Аналіз динаміки призначення різних доз добутаміну і норадреналіну в пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, виявив, що майже в половині випадків пацієнти не потребують вазопресорної підтримки, а тільки інфузії інотропів для завершення штучного кровообігу й відновлення самостійної роботи серцево-судинної системи. Найбільш частою комбінацією є призначення двох препаратів у мінімальному дозуванні (норадреналін — 0,1–0,3 мкг/кг/хв; добутамін — 3–5 мкг/кг/хв). За потреби роботи серцево-судинної системи на етапі завершення штучного кровообігу в більшості випадків підтримувалась за рахунок збільшення дозування добутаміну (5–9 мкг/кг/хв) і меншою мірою — за рахунок збільшення дозування норадреналіну (0,3–3,0 мкг/кг/хв). Надвисокі дози інотропної (добутамін > 9 мкг/кг/хв) і вазопресорної (норадреналін > 3,0 мкг/кг/хв) підтримки використовувались в незначній кількості випадків (рис. 4).

У нашому дослідженні в усіх пацієнтів — 72 (100,0 %) випадки — кардіохірургічне втручання було завершено без механічної циркуляторної підтримки.

У плановому порядку пацієнти були транспортовані у відділення реанімації та інтенсивної терапії для продовження комплексного лікування ІЕ.

Обговорення

На сьогодні доступні обмежені дані щодо лікування пацієнтів з ІЕ в періопераційному періоді. Відповідно на сьогодні не існує настанов або консенсусних тверджень, якими могли б керуватися анестезіологи й лікарі інтенсивної терапії при веденні таких пацієнтів [1].

У всій групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, можна виявити ознаки гострої ди-

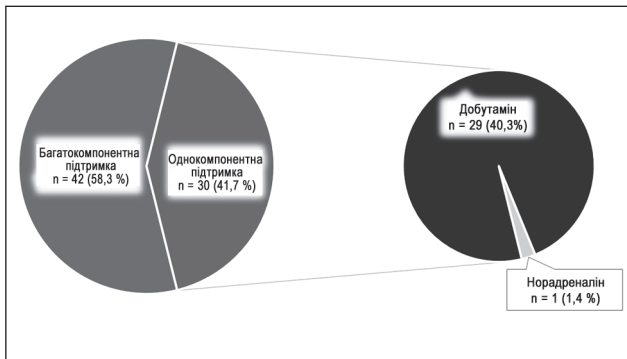


Рисунок 3. Графічне відображення комбінацій вазопресорної та інотропної терапії в пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН

хальної недостатності, оскільки одним з критеріїв гострого респіраторного дистрес-синдрому є індекс оксигенації менше за 300. Основною причиною розвитку цієї патології була ГСН. Однак серед можливих інших причин розвитку дихальної недостатності в пацієнтів з ІЕ можна виділити: ангіогенний сепсис, гостру інфекційну деструкцію легень, пневмонію, гідроторакс, хронічні обструктивні захворювання легень тощо. Отримані нами дані щодо коливань індексу оксигенації свідчать про скомпрометований стан паренхіми легень і підкреслюють не тільки дисфункцію дихальної системи, але й порушення роботи серцево-судинної системи.

Для компенсації цих порушень принциповим стає адекватне відновлення об'єму циркулюючої крові. Для пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, була характерна періопераційна анемія, пов'язана з низкою факторів. По-перше, це інтраопераційна крововтрата, активний запальний процес з пригніченням синтезу еритроцитів у кістковому мозку, спленомегалія, яка супроводжує ІЕ і призводить до масивної загибелі еритроцитів у селезінці та, як наслідок, до анемії. За даними нашого дослідження, пацієнти з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, потребували значних об'ємів гемотрансфузії. У роботі Breel et al. дві третини анестезіологів зазначили, що пацієнти з ІЕ потребують більшої кількості переливання крові, ніж інші пацієнти, які перенесли кардіохірургічне втручання з приводу клапанної патології незапального генезу [4].

Збільшення рівнів глюкози, на нашу думку, було пов'язано з реакцією організму пацієнта на оперативне втручання в умовах штучного кровообігу як варіант стресової реакції; збільшенням синтезу ендogenous адреналіну й кортизолу на фоні бактеріальної інфекції; порушеннями роботи підшлункової залози та зменшенням чутливості до інсуліну у хворих з ангіогенним сепсисом. Причинами гіпопротеїнемії в цій групі пацієнтів можна було вважати: ГСН; високу активність запального процесу; зниження синтезу внаслідок ураження печінки; зниження швидкості клубочкової фільтрації; посилення транскапілярного витоку через збільшення проникності судинної стінки при ангіогенному сепсисі.

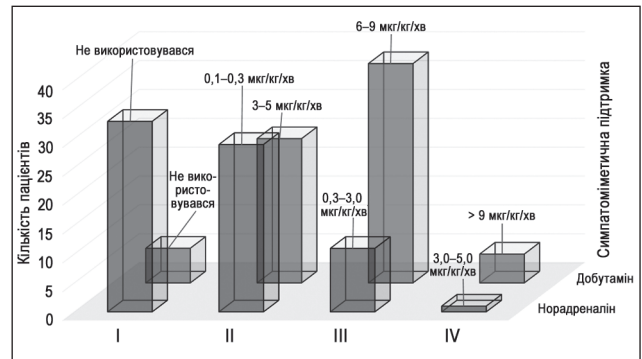


Рисунок 4. Динаміка використання різних доз симпатомітичної та інотропної підтримки в пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН

Також негативний вплив на серцеву функцію можуть мати медіатори запалення [5]. Під час кардіохірургічного втручання з приводу інфекційного ендокардиту потенційне системне поширення бактеріального ураження і використання штучного кровообігу може призвести до значного підвищення рівнів цитокінів і медіаторів запалення порівняно з пацієнтами з неінфекційним ураженням клапанних структур, які перенесли операцію на клапані серця [6].

За даними нашого дослідження, зі збільшенням загальної тривалості штучного кровообігу зростали рівні маркерів запалення — С-реактивного протеїну і прокальцитоніну.

Крім того, певні профілі цитокінів, як видається, пов'язані з результатом хірургічного лікування в пацієнтів з інфекційним ендокардитом і можуть слугувати прогностичними маркерами [7, 8].

Під час штучного кровообігу пацієнти з інфекційним ендокардитом мають підвищений ризик розвитку вазоплегії [9], а також гіперлактатемії, яка, у свою чергу, асоціюється із синдромом низького серцевого викиду після аортокоронарного шунтування. Аналогічно пацієнти з інфекційним ендокардитом загалом мають підвищений ризик післяопераційної гемодинамічної нестабільності [9].

У нашій роботі багатокомпонентна симпатомітична підтримка роботи серцево-судинної системи була зареєстрована в 58,3 % випадків. Такий варіант терапії може свідчити: про виснаження міокарда після основного етапу кардіохірургічної операції; ушкодження скомпрометованого серцевого м'яза; можливий набряк кардіоміоцитів і низький рівень відповіді бета-адренорецепторів на фармакологічну стимуляцію; інтенсифікацію системної запальної відповіді. Досі незрозуміло, чи певні інотропи або вазопресори мають перевагу над іншими при інфекційному ендокардиті. Невелике дослідження за участю 42 пацієнтів продемонструвало, що профілактична одноразова доза метилевого синього не зменшує потребу в вазопресорах або гемодинамічну нестабільність у кардіохірургічних пацієнтів з інфекційним ендокардитом [11]. На даний момент вибір препаратів, наприклад, для лікування вазоплегії скоріше базується на інституційних протоколах або консенсусних заявах експертів [12]. Результати

нашої роботи засвідчили, що пацієнти з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, у більшості випадків потребували призначення саме інотропної підтримки. Такий варіант медикаментозної терапії обумовлений вихідною ГСН у хворих на ІЕ. Варто зауважити, що добутамін призначався як на етапі до початку штучного кровообігу, так і — переважно — при відновленні самостійної роботи серця.

Певний внесок у результати хірургічного лікування становить тривалість перетискання аорти й загальна тривалість штучного кровообігу. У нашій роботі пацієнти з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, характеризувались тривалою перфузією. Окрім тривалості операції, передопераційна органна недостатність залишається найбільш значущим фактором ризику високої потреби в інотропних і вазоактивних препаратах після операції [10].

У випадку недостатності кровообігу, резистентної до фармакологічного втручання, можлива тимчасова механічна підтримка. Однак у пацієнтів з інфекційним ендокардитом, які проходять веноартеріальну екстракорпоральну мембранну оксигенацію, результати виявляються незадовільними, хоча докази цього нечисленні [13, 14]. Для відлучення пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, у нашому дослідженні не були використані засоби механічної підтримки кровообігу. Основними причинами такого рішення були: можливість завершення оперативного втручання за умови лише фармакологічної підтримки серцево-судинної системи пацієнтів; наявність адекватного кровотоку по коронарних судинах (інтраопераційна оцінка) та відсутність електрокардіографічних змін; задовільні показники вентиляції легень на етапі припинення штучного кровообігу.

Це дослідження окреслило сучасну кардіоанестезіологічну практику інтраопераційного ведення пацієнтів з ІЕ, ускладненим вихідною ГСН.

Висновки

Вихідний стан пацієнтів з ІЕ обумовлює особливості інтраопераційного анестезіологічного менеджменту. Проведене дослідження висвітлює основні проблемні питання, які виникають в анестезіологів під час проведення кардіохірургічних втручань в умовах штучного кровообігу у цих хворих. Обмежена кількість рекомендацій щодо інтраопераційного ведення пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, спонукає до подальших досліджень.

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

Інформація про фінансування. Зовнішні джерела фінансування і підтримки були відсутні. Гонорари або інші компенсації не виплачувалися.

Список літератури

1. Pericàs JM, Hernández-Meneses M, Muñoz P, Martínez-Sellés M et al.; Spanish Collaboration on Endocarditis — Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en España

(GAMES). Characteristics and outcome of acute heart failure in infective endocarditis: Focus on cardiogenic shock. *Clin Infect Dis.* 2021;73:765–74.

2. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart Journal.* 2023;44(39):3948–4042.

3. Hermanns H, Eberl S, Terwindt LE et al. Anesthesia Considerations in Infective Endocarditis. *Anesthesiology.* 2022;136:633–656.

4. Briel J, Wensing A, Eberl S et al. Patients with infective endocarditis undergoing cardiac surgery have distinct ROTEM profiles and more bleeding complications compared to patients without infective endocarditis. *PLoS One.* 2023;18. Article e0284329.

5. Müller-Werdan U, Prondzinsky R, Werdan K. Effect of inflammatory mediators on cardiovascular function. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22:453–63.

6. Araújo IR, Ferrari TC, Teixeira-Carvalho A, Campi-Azevedo AC, Rodrigues LV, Guimarães Júnior MH et al. Cytokine signature in infective endocarditis. *PLoS One.* 2015;10:e0133631.

7. Diab M, Tasar R, Sponholz C, Lehmann T, Pletz MW, Bauer M, Brunkhorst FM, Doenst T. Changes in inflammatory and vasoactive mediator profiles during valvular surgery with or without infective endocarditis: A case control pilot study. *PLoS One.* 2020;15:e0228286.

8. Ris T, Teixeira-Carvalho A, Coelho RMP, Brandao-de-Re-sende C, Gomes MS, Amaral LR et al. Inflammatory biomarkers in infective endocarditis: Machine learning to predict mortality. *Clin Exp Immunol.* 2019;196:374–82.

9. Ortoleva J, Shapeton A, Vanneman M, Dalia AA. Vasoplegia during cardiopulmonary bypass: Current literature and rescue therapy options. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34:2766–75.

10. Belletti A, Jacobs S, Affronti G, Mladenow A, Landoni G, Falk V, Schoenrath F. Incidence and predictors of postoperative need for high-dose inotropic support in patients undergoing cardiac surgery for infective endocarditis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32:2528–36.

11. Cho JS, Song JW, Na S, Moon JH, Kwak YL. Effect of a single bolus of methylene blue prophylaxis on vasopressor and transfusion requirement in infective endocarditis patients undergoing cardiac surgery. *Korean J Anesthesiol.* 2012;63:142–8.

12. Guarracino F, Habicher M, Treskatsch S, Sander M, Szekely A, Paternoster G et al. Vasopressor therapy in cardiac surgery — An experts' consensus statement. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35:1018–29.

13. John SG, William P, Murugapandian S, Thajudeen B. Outcome of patients with infective endocarditis who were treated with extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy. *Clin Pract.* 2014;4:670.

14. van den Brink FS, van Tooren R, Sonker U, Klein P, Waanders F, Zivelonghi C et al. Veno arterial-extra corporal membrane oxygenation for the treatment of cardiac failure in patients with infective endocarditis. *Perfusion.* 2019;34:613–7.

Отримано/Received 04.08.2024

Рецензовано/Revised 15.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 24.08.2024

Information about author

Hanna Koltunova, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Head of the Department of Anesthesiology, State Institution "Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: koltunova2007@gmail.com; phone: +380 (66) 120-56-68; <https://orcid.org/0000-0002-9409-7346>

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

Information about funding. There were no external sources of funding and support. No fees or other compensation were paid.

H.B. Koltunova

State Institution "Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Intraoperative support of patients with infective endocarditis complicated by acute heart failure

Abstract. Background. Infective endocarditis (IE) is associated with certain risks and complications that can be controlled only by surgery. There is a limited number of recommendations on the anesthetic management of patients with IE during cardiovascular surgery or in the postoperative period in the intensive care unit. The aim of the study: to determine the peculiarities of intraoperative anesthetic management in patients with IE complicated by acute heart failure (AHF). **Materials and methods.** The study included clinical data of 72 patients with IE complicated by preoperative AHF who underwent cardiac surgery at the State Institution "Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" from January 1, 2019, to December 30, 2022. The diagnosis of IE was made in accordance with the Duke criteria. All patients had NYHA class IV. **Results.** In the group with IE complicated by preoperative AHF, 72 patients (100.0 %) were brought into the operating room from the intensive care unit in a critical condition and underwent urgent surgery for vital signs. The oxygenation index at baseline was 196.9 (123.8–287.5). A severe degree of respiratory failure at the preop-

erative stage was observed in 25 % of patients with IE complicated by HF. Patients were characterized by a significant need to restore the volume of circulating blood: the median value of intraoperatively transfused red blood cell mass was 688 ml (470–1092). Assessment of the baseline level of C-reactive protein revealed a median of 52.61 ng/ml (22.94–109.31). At the stage of completion of the surgical intervention, the content of C-reactive protein was 69.33 ng/ml (45.89–120.64). Multicomponent (administration of dobutamine and norepinephrine) support of the cardiovascular system was recorded in 42 (58.3 %) patients with IE complicated by preoperative AHF. Single-component support included the isolated use of one of the drugs in 30 (41.7 %) cases. **Conclusions.** The study highlights the main issues that anesthesiologists face during cardiac surgeries with bypass in these patients. The limited number of recommendations for the intraoperative management of patients with IE complicated by preoperative AHF encourages further research.

Keywords: sepsis; hemodynamics; sympathomimetic support; anesthetic management; cardiovascular surgery

Белей Н.А.¹, Лоскутов О.А.¹, Строкань А.М.^{1,2}, Ізмайлова О.Б.²¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ, Україна

Еволюція мікробіологічного пейзажу ранових інфекцій у військовослужбовців під час повномасштабного вторгнення росії: ретроспективне когортне дослідження (2022–2024 рр.)

Резюме. Актуальність. Інфекційні ускладнення залишаються однією з основних причин смертності й морбідності при мінно-вибуховій травмі у військовослужбовців. Поширеність інфекційних ускладнень при мінно-вибуховій травмі сягає 35 %, а збудниками таких інфекцій часто є мультирезистентні мікроорганізми. **Мета дослідження:** аналіз динаміки збудників ранових інфекцій у військовослужбовців під час повномасштабного вторгнення росії. **Матеріали та методи.** Було проведено ретроспективне когортне дослідження військовослужбовців, які отримали поранення під час бойових дій і лікувались у КЛ «Феофанія» у період з березня 2022 по березень 2024 року. Обов'язковою була наявність мікробіологічного дослідження матеріалу з рани. Зразки відбирали з ран з ознаками запалення, мікробіологічне дослідження проводилося в лабораторії КЛ «Феофанія». Дослідження проводилися відповідно до стандартних методів медичної мікробіології. Для визначення чутливості клінічних ізолятів бактерій до антимікробних препаратів використовували диско-дифузійний метод. **Результати.** У дослідження включено 478 пацієнтів-військовослужбовців (середній вік $36,6 \pm 0,42$ року (діапазон 18–67 років), 99,6 % — чоловіки), у яких було проведено 1441 мікробіологічне дослідження ранового матеріалу і виділено 2483 ізоляти. Збудник не було виявлено у 289 випадках (11,63 %), грибові ізоляти — 59 (2,38 %) випадків, а в решті ізолятів (2135; 85,98 %) виявлені бактеріальні збудники. Серед них переважала грамнегативна флора — 80,2 % (95% ДІ 78,4–81,8), тоді як грампозитивна була виділена в 19,8 % (95% ДІ 18,2–21,6), $p < 0,001$. Найпоширеніші мікроорганізми: *Klebsiella pneumoniae* (22,8 %; 95% ДІ 21,2–24,5), *Acinetobacter baumannii* (20 %; 95% ДІ 18,5–21,6), *Pseudomonas aeruginosa* (13,6 %; 95% ДІ 12,3–14,9) та *Enterococcus spp.* (6,2 %; 95% ДІ 5,3–7,2). Частка решти збудників становила < 5 %. Мономікробними культурами були 50,5 % (95% ДІ 47,8–53,3), два ізоляти були виявлені в 34,0 % (95% ДІ 31,4–36,6), три ізоляти — у 12,7 % (95% ДІ 10,9–14,5), чотири ізоляти — у 2,2 % (95% ДІ 1,4–3,0) і п'ять ізолятів — у 0,6 % (95% ДІ 0,3–1,1). Спостерігався значний рівень антибіотикорезистентності — 99,7 % ізолятів *Klebsiella pneumoniae* були мультирезистентними. **Висновки.** Ранова інфекція при мінно-вибуховій травмі характеризується значним переважанням грамнегативної мікрофлори зі значним поширенням антибіотикорезистентності. У половині випадків ранової інфекції виділялась полімікробна флора.

Ключові слова: ранова інфекція; мінно-вибухова травма; антибіотикорезистентність; грамнегативні бактеріальні інфекції

Вступ

Інфекційні ускладнення є однією з головних проблем лікування мінно-вибухових травм, причому сепсис є третьою основною причиною смерті, поступаючи лише масивній кровотечі й черепно-мозковій травмі [1, 2]. За даними світової літератури, поширеність інфекційних ускладнень при пораненнях, пов'язаних з бойовими діями, може сягати 35 % [3]. У той же час ризик розвитку інфекційних ускладнень при цивільних травмах становить 6,8 % [4]. Окрім того, колонізація мультирезистентними штамми при військовій травмі, за даними досліджень, може сягати 23 % [5, 6].

Мікробіологічний пейзаж сучасних військових травм відрізняється від того, що був у попередніх війнах. Під час Першої та Другої світових воєн основними збудниками ранових інфекцій були грампозитивні бактерії, такі як *Streptococcus* spp. і *Clostridium perfringens* [7]. Під час війни у В'єтнамі мікробіологічний пейзаж став більш змішаним, з вираженим переважанням грамнегативних мікроорганізмів [8]. Основними збудниками ранових інфекцій, пов'язаних із сучасними військовими конфліктами, за даними досліджень, стали в переважній більшості грамнегативні бактерії, такі як *E.coli*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. тощо [9]. Колонізація рани бактеріями відбувається поступово. Слід зазначити, що дуже ранні стадії поранення переважно асоціюються з чутливими до антибіотиків штамми, зазвичай коменсальними видами і/або сапрофітами ґрунту [10]. Під час війни у В'єтнамі у перший період після травми в мазках з рани переважно спостерігалися грампозитивні низьковірulentні штами, а вже на 5-й день після поранення основними ізолятами ставали грамнегативні бактерії [11]. Схожий патерн спостерігався і під час війни в Іраку та Афганістані, проте також з'являлися повідомлення про початкову колонізацію коменсальною грамнегативною флорою [12]. Попередні дослідження також описують переважання полімікробних інфекцій над мономікробними [9]. Травми, пов'язані з війною, можуть бути середовищем для мультирезистентних ізолятів [13]. На післяопераційні ранові інфекції, спричинені мультирезистентними збудниками, впливають різні фактори, як-от некроз, чужорідні предмети, тромби, а також зараження ран бактеріями, які потрапляють до них від інших поранених ззовні, а також з госпітального середовища [14]. За період з 2014 по 2020 рік виділення мультирезистентних бактерій серед поранених українських військових було нижчим, ніж серед цивільних пацієнтів в Україні та інших країнах Європи [15, 16]. Важливо відзначити певні закономірності, пов'язані з розвитком інфекційних ускладнень. Частота їх виникнення залежить від локалізації травми, наявності або відсутності ампутації кінцівки [17]. Крім того, певне значення має механізм травми, зокрема, мінно-вибухова травма має вищий ризик інфікування, як і наявність понад 3 локалізацій поранення [18, 19]. Попередні дослідження підкреслюють мінливість мікробіологічного

пейзажу, на яку впливає географічне розташування поля бою і навіть пора року [20, 21]. Ця мінливість часто проявляється в підвищеній частоті грамнегативних патогенів, у тому числі штамів з множинною лікарською стійкістю, у літні й осінні місяці [22]. З огляду на складний характер проблеми метою даного дослідження був аналіз динаміки мікробіологічного профілю ранових інфекцій у військовослужбовців під час повномасштабного вторгнення росії з 2022 по 2024 рік з метою вдосконалення заходів контролю й підвищення ефективності лікування.

Матеріали та методи

У ретроспективному когортному дослідженні подані результати 1441 бактеріологічного дослідження і 2483 ізолятів, виділених з ран і/або ранових виділень 478 військовослужбовців, які отримали поранення під час бойових дій і перебували на лікуванні в клінічній лікарні «Феофанія» ДУС в м. Києві, Україна, з 20 березня 2022 року по 20 березня 2024 року. Було проаналізовано медичні картки пацієнтів. Критерії включення в дослідження: військовослужбовці віком від 18 років, які перебували на лікуванні з приводу поранень, отриманих у бойових умовах. Обов'язковою умовою включення в дослідження була наявність мікробіологічних даних з ранового матеріалу. Пацієнти, які лікувалися від станів або захворювань, безпосередньо не пов'язаних з військовою службою, а також ті, хто не мав результатів мікробіологічного дослідження ран, були виключені з дослідження. Зразки відбирали в осіб з клінічними ознаками ранової інфекції, як-от набряк, почервоніння, біль, виділення без запаху або з неприємним запахом, лихоманка й озноб. Бактеріологічне дослідження було проведене в умовах бактеріологічної лабораторії, що є підрозділом загальноклінічної лабораторії клінічної лікарні «Феофанія» ДУС. Забір матеріалу з рани здійснювався в умовах операційної після обробки країв рани антисептиком. Поверхневий ексудат видаляли шляхом промивання фізіологічним розчином. Забір матеріалу проводився шляхом здійснення мазка стерильним тампоном або шляхом взяття біоптату тканин розміром приблизно $0,5 \times 0,5$ см згідно із затвердженою стандартною операційною процедурою. Після забору матеріалу з рани тампон або фрагмент тканин поміщали в 1 мл стерильного фізіологічного розчину в стерильній пробірці. Матеріал транспортували до бактеріологічної лабораторії протягом 2 годин. Зразки обробляли й культивували відповідно до стандартних методів медичної мікробіології. При виявленні зростання середовища окремі колонії висівали на елективні середовища для ідентифікації біохімічним класичним методом. Для визначення чутливості клінічних ізолятів бактерій до антимікробних препаратів використовували диско-дифузійний метод з контролем якості. У разі необхідності проводили видову ідентифікацію та визначення чутливості збудників до антимікробних препаратів за допомогою мікробіологічного аналізатора VITEK 2. Антибіотикорезистент-

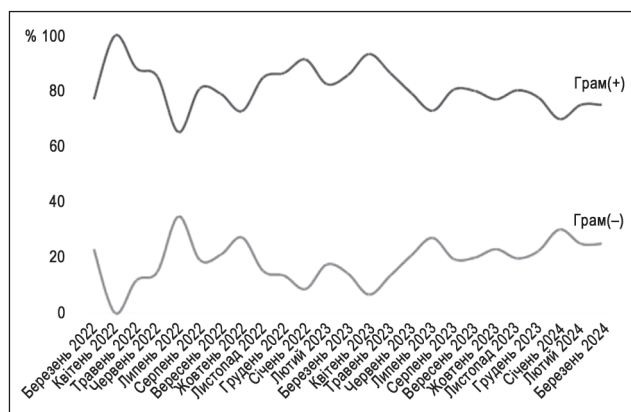


Рисунок 1. Розподіл ізолятів за грам-статусом по місяцях (2022–2024), %

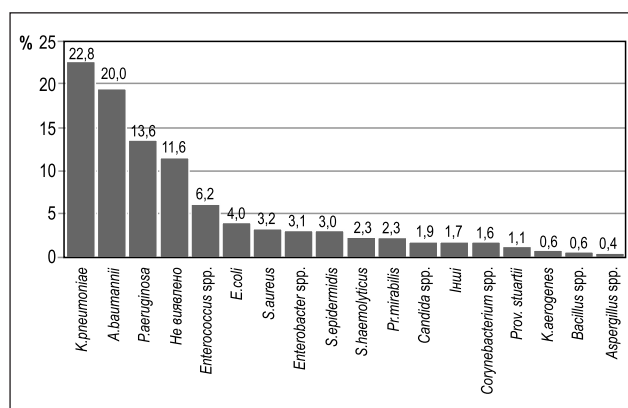


Рисунок 2. Таксономічний розподіл ранових ізолятів, 2022–2024 рр. (%)

ність класифікували таким чином: панрезистентні (PDR) — стійкі до всіх антибіотиків; екстенсивно резистентні (XDR) — чутливі до 1–2 антибіотиків; мультирезистентні (MDR) — стійкі щонайменше до двох антибіотиків, але чутливі до понад двох антибіотиків; немультрезистентні (non-MDR) — стійкі до 0–2 антибіотиків. Зібрані з медичних карток дані були записані в таблицю Excel та експортовані до програми Easy R (EZR), версія 1.61. Для порівняння відсотків двох груп використовувався критерій Фішера з поправкою Єйтса. Для визначення 95% довірчого інтервалу використовувався рівень значущості 0,05. Вплив факторних змінних на залежну змінну оцінювався за допомогою одностороннього методу ANOVA. Для множинних порівнянь використовувався тест хі-квадрат. Аналіз вважався статистично значущим, якщо p -значення було $\leq 0,05$ [23]. Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації.

Результати

За період з 20 березня 2022 року по 20 березня 2024 року в клінічній лікарні «Феофанія» перебували на лікуванні 1703 військовослужбовці. З них критеріям включення відповідали 478 осіб. Більшість учасників були чоловіки, які становили 99,6 % ($n = 476$) вибірки, тоді як жінки становили лише 0,4 % ($n = 2$), $p < 0,001$. Середній вік військовослужбовців становив $36,6 \pm 0,42$ року (діапазон 19–67 років).

Із 2483 ізолятів збудник не було виявлено у 289 випадках (11,63 %), грибкових ізолятів було 59 (2,38 %). У решті ізолятів (2135; 85,98 %) спостерігалися бактеріальні збудники. Загалом переважали грамнегативні мікроорганізми, які становили 80,2 % (95% ДІ 78,4–81,8) бактеріальних ізолятів, тоді як грампозитивні мікроорганізми становили 19,8 % (95% ДІ 18,2–21,6), $p < 0,001$. На рис. 1 показано розподіл ізолятів за грам-статусом по місяцях (2022–2024 рр.).

Було проаналізовано вплив сезонних коливань на грам-статус у досліджуваній когорті із застосуванням ANOVA та парних t -тестів. Результати не показали відмінності в грам-статусі між холодною та теплою порами року ($F = 0,039$; $p = 0,844$).

Аналіз мікробіологічного складу ранового вмісту поранених військовослужбовців показав, що найпоширенішими мікроорганізмами були *Klebsiella pneumoniae* — 22,8 % (95% ДІ 21,2–24,5), *Acinetobacter baumannii* — 20 % (95% ДІ 18,5–21,6) і *Pseudomonas aeruginosa* — 13,6 % (95% ДІ 12,3–14,9). Також були поширені *Enterococcus* spp. (6,2 %; 95% ДІ 5,3–7,2), *Escherichia coli* (4%; 95% ДІ 3,3–4,8), *Staphylococcus aureus* (3,2 %; 95% ДІ 2,6–4,0), *Enterobacter* spp. (3,1 %; 95% ДІ 2,4–3,8), *Staphylococcus epidermidis* (3 %; 95% ДІ 2,4–3,7) і *Staphylococcus haemolyticus* (2,3 %; 95% ДІ 1,7–2,9), *Proteus mirabilis* (2,3 %; 95% ДІ 1,7–2,9), *Candida* spp. (1,9 %; 95% ДІ 1,4–2,5), *Corynebacterium* spp. (1,6 %; 95% ДІ 1,1–2,1), *Providencia stuartii* (1,1 %; 95% ДІ 0,7–1,5), *Klebsiella aerogenes* (0,6 %; 95% ДІ 0,34–0,95), *Bacillus* spp. (0,56 %; 95% ДІ 0,31–0,90) і *Aspergillus* spp. (0,4 %; 95% ДІ 0,19–0,69) та інші мікроорганізми (1,7 %; 95% ДІ 1,2–2,2). У 11,6 % зразків мікроорганізми не були виявлені (95% ДІ 10,4–12,9).

Результати визначення видового спектра виділених мікроорганізмів наведено на рис. 2.

Під час аналізу ранових культур встановлено, що 50,5 % (95% ДІ 47,8–53,3) були мономікробними, а 49,5 % (95% ДІ 46,7–52,2) — полімікробними ($p = 0,610$). Зокрема, два ізоляти були виявлені в 34,0 % (95% ДІ 31,4–36,6), три ізоляти — у 12,7 % (95% ДІ 10,9–14,5), чотири ізоляти — у 2,2 % (95% ДІ 1,4–3,0) і п'ять ізолятів — у 0,6 % (95% ДІ 0,3–1,1) (рис. 3).

У посівах з ран найпоширенішими комбінаціями були моноізоляти *A. baumannii* — 16 % (95% ДІ, 14,0–18,0), *Klebsiella pneumoniae* — 12,7 % (95% ДІ 11,0–14,6) і *P. aeruginosa* — 7,2 % (95% ДІ, 5,9–8,7) (рис. 4). Спостерігалися окремі полімікробні комбінації: *A. baumannii* в комбінації з *K. pneumoniae* становили 6,6 % (95% ДІ 5,3–8,0), *K. pneumoniae* в комбінації з *P. aeruginosa* — 6,3 % (95% ДІ 5,0–7,7), а триада *A. baumannii*, *K. pneumoniae* і *P. aeruginosa* становила 1,7 % (95% ДІ, 1,1–2,5) випадків. Цікаво, що частота виявлення комбінації *A. baumannii* з *P. aeruginosa* була значно нижчою, ніж комбінації *A. baumannii* з *K. pneumoniae* — лише 1,3 % випадків (95% ДІ 0,9–2,0) проти 6,6 % відповідно, $p < 0,001$.

Проаналізовано різні профілі антибіотикорезистентності серед п'яти найпоширеніших видів бактерій. При множинному порівнянні виявлено, що *K.pneumoniae* мала найнижчу частоту чутливості до антибіотиків — 0,34 % (95% ДІ 0,03–0,97) і найвищу частоту виявлення антибіотикорезистентних штамів (MDR, XDR і PDR) — 99,7 % (95% ДІ 99–100) (табл. 1).

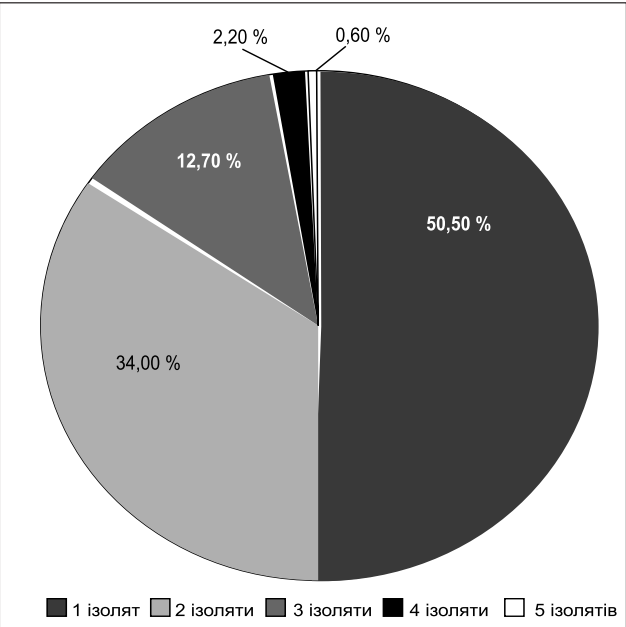


Рисунок 3. Розподіл за кількістю ізолятів у посівах (%)

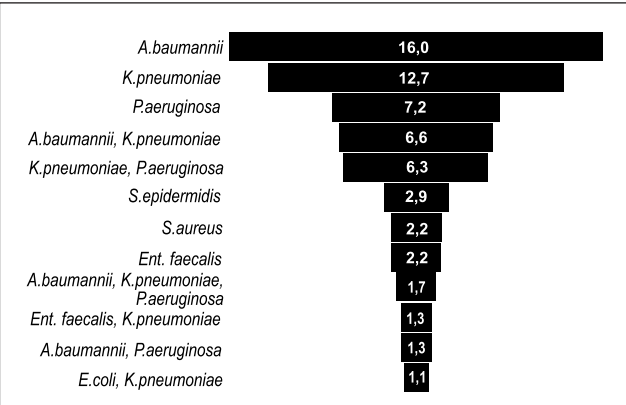


Рисунок 4. Найчастіші комбінації ізолятів у посівах (%)

Обговорення

З огляду на складність та актуальність ситуації в умовах повномасштабного вторгнення в цьому дослідженні проаналізовано мікробіологічний профіль ранових інфекцій у військовослужбовців у період з 2022 по 2024 рік. Основною метою було отримати уявлення про динаміку ранових інфекцій шляхом аналізу мікробіологічного складу ранових посівів для виявлення найбільш поширених комбінацій ізолятів та їхньої антибіотикорезистентності з метою посилення заходів контролю й підвищення ефективності лікування. Дане дослідження показало, що при ранових інфекціях переважають грамнегативні мікроорганізми. Це може мати важливі клінічні наслідки, оскільки грамнегативні мікроорганізми частіше асоціюються з тяжкими інфекційними ускладненнями й більшою стійкістю до антибіотиків, ніж грампозитивні бактерії [24, 25]. Грамнегативні бактерії часто потребують перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії, а пацієнти мають вищий ризик ускладнень і смерті [26, 27]. Дослідження поранених військовослужбовців в Афганістані показали сезонність грамнегативних бактерій: їх частіше виявляли в літні/осінні місяці. Однак у нашому дослідженні сезонності не було виявлено [20]. Ми припускаємо, що кілька факторів можуть впливати на цю розбіжність, включно з відмінностями в географічному розташуванні, демографічних характеристиках населення й умовах навколишнього середовища. Дослідження K. Mende et al. [9] показало, що ранові інфекції переважно спричиняються грамнегативними бактеріями (57 і 86 % мономікробних і полімікробних інфекцій відповідно), такими як *E.coli* та *Enterobacter* spp. У нашому дослідженні п'ятьма найпоширенішими мікроорганізмами були *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp. і *Escherichia coli*. У попередньому дослідженні ранових інфекцій, пов'язаних з бойовими діями в Україні, було показано, що майже третина вмісту ран була полімікробною [28]. У нашому дослідженні приблизно половина (49,5 %) була полімікробною. У ранових посівах найпоширенішими комбінаціями ізолятів були *A.baumannii*, *K.pneumoniae* і *P.aeruginosa*, які, зокрема, демонстрували високу стійкість до антибіотиків. L. Badger-Emeka et al. у своєму дослідженні повідомили, що інфекції, асоційовані з *A.baumannii* та *P.aeruginosa*, мали найвищий рівень медикаментозної резистентності [29]. Дещо відрізнялися результати, отримані в дослідженні S. Yaacoub et al. серед військовослужбовців на Близькому Сході, у якому

Таблица 1. Профілі резистентності різних видів бактерій, % (95% ДІ)

Профілі AP	<i>K.pneumonia</i>	<i>A.baumanii</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>E.coli</i>	P*
Non-MDR	0,34 (0,03–0,97)	2,6 (1,4–4,1)	15,3 (11,7–19,4)	22,6 (16,5–29,5)	13,1 (7,2–20,6)	p < 0,001
MDR	44,1 (40,1–48,1)	65,0 (60,8–69,1)	27,7 (23,1–32,6)	69,2 (61,8–76,1)	60,6 (50,7–70,1)	p < 0,001
XDR	53,9 (49,9–57,9)	32,2 (28,2–36,3)	50,4 (45,1–55,8)	8,2 (4,4–12,9)	25,3 (17,1–34,4)	p < 0,001
PDR	1,7 (0,8–2,9)	0,20 (0,00–0,77)	6,5 (4,1–9,4)	0,0 (0,0–1,2)	1,0 (0,0–4,0)	p < 0,001

Примітки: AP — антибіотикорезистентність; * — p-value вказує на рівень значущості; для аналізу використовувався метод множинних порівнянь і критерій хі-квадрат.

було виявлено вищий відсоток MDR у зразках, особливо представників *Enterobacteriales*, MRSA і *P.aeruginosa*. Окрім того, була виявлена різниця в профілях антибіотикорезистентності між сирійськими й іракськими пацієнтами, що свідчить про те, що демографічні й географічні чинники залишаються важливими для подальших досліджень [13].

Дане дослідження також має низку обмежень [30]. По-перше, воно проводилося в ретроспективному форматі, що може вносити упередженість у збір та аналіз даних через неможливість проконтролювати всі фактори, що впливають на досліджувані показники [31]. По-друге, збір та аналіз даних здійснювався вручну, що може призвести до потенційних помилок і неточностей через людський фактор. По-третє, дослідження проводилося виключно на базі клінічної лікарні «Феофанія», що створює обмеження репрезентативності. Окрім того, у закладах третинного рівня могла бути вища частка тяжких випадків. Також нами включалися повторні мікробіологічні дослідження пацієнтів під час їхнього лікування, що може надмірно репрезентувати збудники, стійкі до лікування. Ці обмеження слід враховувати при інтерпретації результатів дослідження.

Висновки

Ранова інфекція при мінно-вибуховій травмі характеризується значним переважанням грамнегативної мікрофлори зі значним поширенням антибіотикорезистентності. У половині випадків ранової інфекції виділялась полімікробна флора.

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

Інформація про фінансування. Дослідження проводилося в рамках дисертаційної роботи Н.А. Белея без окремого фінансування з державних чи приватних джерел.

Подяки. Висловлюємо найбільшу повагу та подяку нашим Захисникам, заради яких це дослідження було розпочате. Висловлюємо подяку пану Дмитру Михайленку за сприяння в науковому пошуку. Також висловлюємо подяку пані Людмилі Шевченко за сприяння в зборі матеріалу для цього дослідження. Окремо висловлюємо подяку Майї Альюсеф за оформлення ілюстрацій і допомогу в написанні рукопису цієї статті.

Внесок авторів. Белей Н.А. — дизайн дослідження, збір даних, аналіз та написання статті; Лоскутов О.А. — концепція дослідження, внутрішнє рецензування; Строкань А.М. — концепція дослідження, менеджмент збору даних; Ізмайлова О.Б. — менеджмент збору даних.

Список літератури

1. Tribble DR, Murray CK, Lloyd BA, Ganesan A, Mende K, Blyth DM, Petfield JL, McDonald J. After the Battlefield: Infectious Complications among Wounded Warriors in the Trauma Infectious Disease Outcomes Study. *Mil Med.* 2019 Nov 1;184(Suppl 2):18-

25. doi: 10.1093/milmed/usz027. PMID: 31778199; PMCID: PMC6886670.

2. Martin R, Taylor S, Palmieri TL. Mortality following combined burn and traumatic brain injuries: An analysis of the national trauma data bank of the American College of Surgeons. *Burns.* 2020 Sep;46(6):1289-1296. doi: 10.1016/j.burns.2020.06.022. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32680663; PMCID: PMC7529991.

3. Tribble DR, Krauss MR, Murray CK, Warkentien TE, Lloyd BA, Ganesan A et al. Epidemiology of Trauma-Related Infections among a Combat Casualty Cohort after Initial Hospitalization: The Trauma Infectious Disease Outcomes Study. *Surg Infect (Larchmt).* 2018 Jul;19(5):494-503. doi: 10.1089/sur.2017.241. Epub 2018 May 2. PMID: 29717911; PMCID: PMC6025694.

4. Komori A, Iriyama H, Kainoh T, Aoki M, Naito T, Abe T. The impact of infection complications after trauma differs according to trauma severity. *Sci Rep.* 2021 Jul 5;11(1):13803. doi: 10.1038/s41598-021-93314-5. PMID: 34226621; PMCID: PMC8257796.

5. Weintrob AC, Roediger MP, Barber M, Summers A, Fieberg AM, Dunn J et al. Natural history of colonization with gram-negative multidrug-resistant organisms among hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010 Apr;31(4):330-7. doi: 10.1086/651304. PMID: 20175687.

6. Mende K, Akers KS, Tyner SD, Bennett JW, Simons MP, Blyth DM et al. Multidrug-Resistant and Virulent Organisms Trauma Infections: Trauma Infectious Disease Outcomes Study Initiative. *Mil Med.* 2022 May 4;187(Suppl 2):42-51. doi: 10.1093/milmed/usab131. PMID: 35512375; PMCID: PMC9278338.

7. Frickmann H, Podbielski A, Kreikemeyer B. Resistant Gram-Negative Bacteria and Diagnostic Point-of-Care Options for the Field Setting during Military Operations. *Biomed Res Int.* 2018 Jun 12;2018:9395420. doi: 10.1155/2018/9395420. PMID: 30009178; PMCID: PMC6020508.

8. Lavryk G, Tymchuk I, Rumynska T, Pavli S, Herych G, Kornychuk O, Fedets A. Infection with *Klebsiella* and *Pseudomonas* in mine-blast wounds: frequency of their isolation at the third stage of evacuation; spectrum of their resistance; sensitivity to antimicrobial drugs; general rules of military medical care. *Lviv Clinical Bulletin.* 2024;3—4:29-36. DOI: 10.25040/lkv2023.03-04.029.

9. Mende K, Stewart L, Shaikh F, Bradley W, Lu D, Krauss MR et al. Microbiology of combat-related extremity wounds: Trauma Infectious Disease Outcomes Study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019 Jun;94(2):173-179. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.12.008. Epub 2018 Dec 29. PMID: 30691724; PMCID: PMC6520157.

10. Hauer T, Grobert S, Gaab J, Huschitt N, Willy C. Explosionstrauma Teil 2: Medizinische Behandlungsprinzipien [Blast injuries part 2: Principles of medical treatment]. *Unfallchirurg.* 2022 Mar;125(3):227-242. German. doi: 10.1007/s00113-021-01135-y. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35147710.

11. Sahli ZT, Bizri AR, Abu-Sittah GS. Microbiology and risk factors associated with war-related wound infections in the Middle East. *Epidemiol Infect.* 2016 Oct;144(13):2848-57. doi: 10.1017/S0950268816000431. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26931769; PMCID: PMC9150393.

12. Wallum TE, Yun HC, Rini EA, Carter K, Guymon CH, Akers KS et al. Pathogens present in acute mangled extremities from Afghanistan and subsequent pathogen recovery. *Mil Med.* 2015 Jan;180(1):97-103. doi: 10.7205/MILMED-D-14-00301. PMID: 25562864.

13. Yaacoub S, Truppa C, Pedersen TI, Abdo H, Rossi R. Antibiotic resistance among bacteria isolated from war-wounded patients

at the Weapon Traumatology Training Center of the International Committee of the Red Cross from 2016 to 2019: a secondary analysis of WHONET surveillance data. *BMC Infect Dis*. 2022 Mar 14;22(1):257. doi: 10.1186/s12879-022-07253-1. PMID: 35287597; PMCID: PMC8922823.

14. Pavlov S, Litvinova O, Mikhaylusov R, Negoduyko V, Kurchenko M, Semko N. Healing features of experimental injuries of soft tissues that contain foreign bodies in the form of fragments of military personnel uniforms. *BMJ Mil Health*. 2023 May;169(e1):e59-e63. doi: 10.1136/bmj-military-2020-001666. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33547193.

15. Higgins PG, Hagen RM, Podbielski A, Frickmann H, Warnke P. Molecular Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolated from War-Injured Patients from the Eastern Ukraine. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Sep 5;9(9):579. doi: 10.3390/antibiotics9090579. PMID: 32899463; PMCID: PMC7558915.

16. Petrosillo N, Petersen E, Antoniak S. Ukraine war and antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis*. 2023 Jun;23(6):653-654. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00264-5. Epub 2023 Apr 18. PMID: 37084755.

17. Pitfield JL, Lewandowski LR, Stewart L, Murray CK, Tribble DR. IDCRP Combat-Related Extremity Wound Infection Research. *Mil Med*. 2022 May 4;187(Suppl 2):25-33. doi: 10.1093/milmed/usab065. PMID: 35512376; PMCID: PMC9278329.

18. Petersen K, Riddle MS, Danko JR, Blazes DL, Hayden R, Tasker SA, Dunne JR. Trauma-related infections in battlefield casualties from Iraq. *Ann Surg*. 2007 May;245(5):803-11. doi: 10.1097/01.sla.0000251707.32332.c1. PMID: 17457175; PMCID: PMC1877069.

19. Bukowski J, Nowadly CD, Schauer SG, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Blast injuries. *Am J Emerg Med*. 2023 Aug;70:46-56. doi: 10.1016/j.ajem.2023.05.003. Epub 2023 May 5. PMID: 37207597.

20. Soderstrom MA, Blyth DM, Carson ML, Campbell WR, Yabes JM, Shaikh F et al. Seasonality of Microbiology of Combat-Related Wounds and Wound Infections in Afghanistan. *Mil Med*. 2023 Nov 8;188(Suppl 6):304-310. doi: 10.1093/milmed/usad115. PMID: 37948254; PMCID: PMC10637295.

21. Kondratyuk V, Kondratiuk V. Microbiological characteristic of infectious complications of war wounds in various armed conflicts. *Ukrains'kij žurnal medicini, biologii ta sportu*. 2018;3:219-226. doi: 10.26693/jmbs03.07.219.

22. Kritsotakis EI, Groves-Kozhageldiyeva A. A systematic review of the global seasonality of infections caused by *Acinetobacter* species in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2020 May;26(5):553-562. doi: 10.1016/j.cmi.2019.09.020. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31586659.

23. Гур'янов В.Г., Лях Ю.Є., Папіу В.Д., Короткий О.В., Чалий О.В., Чалий К.О., Цехмістер Я.В. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). Київ: Вістка, 2018.

24. Ljungquist O, Nazarchuk O, Kahlmeter G, Andrews V, Koithan T, Wasserstrom L et al. Highly multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in war victims in Ukraine, 2022. *Lancet Infect Dis*. 2023 Jul;23(7):784-786. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00291-8. Epub 2023 May 23. PMID: 37236220.

25. Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules*. 2020 Mar 16;25(6):1340. doi: 10.3390/molecules25061340. PMID: 32187986.

26. Oliveira J, Reygaert WC. Gram-Negative Bacteria. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30855801.

27. Calvo M, Stefani S, Migliorisi G. Bacterial Infections in Intensive Care Units: Epidemiological and Microbiological Aspects. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Mar 5;13(3):238. doi: 10.3390/antibiotics13030238. PMID: 38534673; PMCID: PMC10967584.

28. Nazarchuk O, Denysko T, Dmytriiev D, Chornopyshchuk N, Hruzevskyi O, Burkot V et al. In vitro evaluation of antimicrobial and anti-biofilm properties of antiseptics against multidrug resistant clinical *Escherichia coli* strains, isolated from combat wounds. *Paediatric Surgery (Ukraine)*. 2023;3(80):8-20. doi: 10.15574/PS.2023.80.8.

29. Badger-Emeka L, Al Rashed AS, Aljindan RY, Emeka PM, Quadri SA, Almutairi HH. Incidence of Drug-Resistant Hospital-Associated Gram-Negative Bacterial Infections, the Accompanying Risk Factors, and Clinical Outcomes with Treatment. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Sep 9;12(9):1425. doi: 10.3390/antibiotics12091425. PMID: 37760721; PMCID: PMC10525819.

30. Ott DE. Limitations in Medical Research: Recognition, Influence, and Warning. *JSLs*. 2024 Jan-Mar;28(1):e2023.00049. doi: 10.4293/JSLs.2023.00049. PMID: 38405216; PMCID: PMC10882193.

31. Talari K, Goyal M. Retrospective studies — utility and caveats. *J R Coll Physicians Edinb*. 2020 Dec;50(4):398-402. doi: 10.4997/JRCPE.2020.409. PMID: 33469615.

Отримано/Received 01.07.2024

Рецензовано/Revised 08.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 15.07.2024

Information about authors

Nazariy Beley, PhD-student, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: naccik@gmail.com; phone: +380 (63) 865-74-18; <https://orcid.org/0000-0001-9318-0386>

Oleg Loskutov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: doclosk@gmail.com; phone: +380 (50) 441-60-68, +380 (44) 518-41-57; <https://orcid.org/0000-0002-7646-9193>

Andrii Stokan, PhD in Medicine, Chief Medical Officer, Deputy Director, Feofaniya Clinical Hospital of the State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.stokan@gmail.com; Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Non-governmental organization "Ukrainian Association of Vascular Access", Head of the Association; <https://orcid.org/0000-0002-4544-7143>

Olha Izmaylova, Attendant Anesthesiologist, Feofaniya Clinical Hospital of the State Management of Affairs, Ukraine; e-mail: izmailovaoalha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0908-4573>

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

Information about funding. The study was conducted as part of the PhD thesis of N.A. Beley without specific funding from public or private sources.

Acknowledgments. We express our greatest respect and gratitude to our Patrons, for whose sake this study was initiated. We express our gratitude to Mr. Dmytro Mykhaylenko for his assistance in the scientific search. We also express our gratitude to Ms. Lyudmila Shevchenko for her assistance in collecting material for this study. Special thanks to Maya Alyusef for designing the illustrations and helping to write the manuscript of this article.

Authors' contribution. N.A. Beley — research design, data collection, analysis and article writing; O.A. Loskutov — research concept, internal review; A.M. Stokan — research concept, data collection management; O.B. Izmaylova — data collection management.

N.A. Beley¹, O.A. Loskutov¹, A.M. Strokan^{1,2}, O.B. Izmaylova²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Feofaniya Clinical Hospital of the State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine

Evolution of the microbiota of wound infections in military personnel during the full-scale russian invasion: a retrospective cohort study (2022–2024)

Abstract. Background. Infectious complications remain one of the main causes of mortality and morbidity in blast injury among military personnel. The prevalence of infectious complications in blast injury reaches 35 %, and often the causative agents of such infections are multidrug-resistant microorganisms. The purpose was to analyze the dynamics of causative agents of wound infections in military personnel during the full-scale russian invasion. **Materials and methods.** We conducted a retrospective cohort study of servicemen who were injured during hostilities and were treated at the Feofaniya Clinical Hospital from March 2022 to March 2024. Wound culture was mandatory for study inclusion. Samples were taken from wounds with signs of inflammation, and microbiological testing was carried out in the laboratory of Feofaniya Clinical Hospital. Cultures were conducted in accordance with standard methods of medical microbiology. The disc diffusion method was used to determine the sensitivity of isolates to antimicrobial drugs. **Results.** The study included 478 servicemen (mean age of 36.60 ± 0.42 years, range 18–67, 99.6 % were males) who have had 1441 wound cultures, and 2483 isolates were identified. No pathogen was detected in 289 cases (11.63 %), fungal isolates were detected in 59 (2.38 %) cases, and the remaining

isolates (2135; 85.98 %) were found to be bacterial. Gram-negative flora predominated among them — 80.2 % (95% confidence interval (CI) 78.4–81.8), while Gram-positive flora accounted for 19.8 % (95% CI 18.2–21.6), $p < 0.001$. The most common pathogens were *Klebsiella pneumoniae* (22.8 %; 95% CI 21.2–24.5), *Acinetobacter baumannii* (20 %; 95% CI 18.5–21.6), *Pseudomonas aeruginosa* (13.6 %; 95% CI 12.3–14.9) and *Enterococcus* spp. (6.2 %; 95% CI 5.3–7.2). Other pathogens were observed with a proportion of < 5 %. Monomicrobial cultures accounted for 50.5 % (95% CI 47.8–53.3), two isolates were found in 34.0 % (95% CI 31.4–36.6), three isolates — in 12.7 % (95% CI 10.9–14.5), four isolates — in 2.2 % (95% CI 1.4–3.0) and five isolates — in 0.6 % (95% CI 0.3–1.1) of all cultures. There was a significant level of antibiotic resistance — 99.7 % of *Klebsiella pneumoniae* isolates were multidrug-resistant. **Conclusions.** Wound infection in blast injury is characterized by a significant predominance of Gram-negative microflora with a high prevalence of antibiotic resistance. Polymicrobial flora was identified in half of the cases of wound infection.

Keywords: wound infection; blast injury; antibiotic resistance; Gram-negative bacterial infections

УДК 618.191-006.03-018.2-007.61-089

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.7.2024.1781>

Ігнат'єва А.Г., Юрчишин С.М.

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

Оптимізація хірургічних методів лікування гінекомастії

Резюме. Актуальність. Гінекомастія негативно впливає на психологічний стан чоловіків. Оптимізація хірургічного лікування гінекомастії, яку спрямовано на мінімізацію незадовільних косметичних наслідків операції, має суттєво поліпшити якість життя пацієнтів. **Мета:** удосконалення хірургічної техніки лікування гінекомастії шляхом оптимізації зони транскірної інтервенції з акцентом на мінімізацію післяопераційних ускладнень і рубців. **Матеріали та методи.** Прооперовано 132 пацієнти (середній вік $31,5 \pm 2,8$ року, індекс маси тіла (ІМТ) $25,2 \pm 3,4$, I–II за ASA) з приводу гінекомастії. Гінекомастектомію (ГМЕ) виконували хворим, які були рандомізовано розподілені на дві групи: контрольна (К) та основна (О). Пацієнтам групи К ($n = 80$) виконано стандартну ГМЕ напівмісяцевими розрізами довжиною 10–15 мм по окружності соска. Хворих групи О ($n = 52$) прооперовано вертикальними розрізами на сосково-ареолярному комплексі на умовні 12-ту та 6-ту год довжиною 5–7 мм. Статистичний аналіз результатів дослідження проведено за критеріями Пірсона, Фішера та Краскела — Уолліса (пакет Stata 12.1). Через 3 місяці було здійснено анкетування прооперованих. Використовували наступний метод оцінювання результатів операції: 1 бал — незадоволені, 2 бали — відносно задоволені, 3 бали — задоволені. **Результати.** Пацієнти групи О мали значно менше ускладнень і скорочення тривалості перебування у стаціонарі на 2 доби ($p < 0,001$). 94,2 % прооперованих з групи О при подальшому контролі методом анкетного інтерв'ю відмічали задоволення результатами ГМЕ, на відміну від групи К, у якій 38 % хворих висловили незадоволення наслідками ГМЕ. Техніка вертикальних розрізів висвітлює кращий косметичний ефект — вірогідне зменшення у 13,4 раза ($p < 0,001$) площі рубця ($174,0 \pm 12,0$ проти $13,0 \pm 2,0$ мм²). **Висновки.** Використання запропонованої ГМЕ продемонструвало кращу косметичну ефективність, а саме зменшення у 13,4 раза ($p < 0,001$) площі рубця до $13,0 \pm 2,0$ мм² порівняно зі стандартною ГМЕ ($174,0 \pm 12,0$ мм²). Також у пацієнтів з ГМЕ вертикальними розрізами фіксували скорочення тривалості перебування у стаціонарі на 2 доби ($p < 0,001$). Метод оптимізованої ГМЕ продемонстрував вищий рівень задоволеності пацієнтів результатами операції в 1,8 раза, згідно з даними анкетного інтерв'ю, проведеного через 3 місяці після ГМЕ. Використання компресійної білизни після операції було обов'язковим, що сприяло кращому відновленню.

Ключові слова: гінекомастія; гінекомастектомія

Вступ

Гінекомастія — це доброякісне збільшення молочних залоз у чоловіків, яке може бути симетричним або асиметричним [1–3]. Ця проблема зустрічається в усіх вікових групах і з'являється через дисбаланс між андрогенами й естрогенами, також механізмом розвитку є вживання відповідних ліків [4]. Гінекомастія призводить до суттєвого психологічного дискомфорту, що

впливає на якість життя та спонукає пацієнтів звертатися за медичною допомогою [5–8].

Стратегії лікування охоплюють спостереження та медикаментозну терапію, проте оперативне втручання залишається основним методом. Існує декілька хірургічних варіантів корекції гінекомастії, кожен з яких має свої переваги та ризики. Стандартні гінекомастектомії (ГМЕ) мають певний ризик ускладнень,

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojnij»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Ігнат'єва Анастасія Геннадіївна, лікар-хірург, аспірант, кафедра загальної та невідкладної хірургії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: doctorignatieva@icloud.com; тел.: +380 (50) 103-01-02

For correspondence: Anastasiia Ihnatieva, Surgeon, PhD-student, Department of General and Emergency Surgery, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: doctorignatieva@icloud.com; phone: +380 (50) 103-01-02

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



Рисунок 1. Оптимізована інтервенція на САК при ГМЕ



Рисунок 2. Стандартний доступ на САК при ГМЕ

як-от гематоми та значні післяопераційні рубці, що психологічно травмують пацієнтів через косметичні дефекти [9–11]. ГМЕ є найбільш поширеним способом лікування гінекомастії. Але, незважаючи на значний прогрес у хірургічних техніках, питання естетичного вигляду грудей і зменшення післяопераційних ускладнень залишаються актуальними. Традиційні методи горизонтальної ГМЕ часто призводять до утворення великих рубців та тривалого післяопераційного відновлення, що негативно впливає на якість життя пацієнтів [12, 13].

Мета дослідження — поліпшення косметичних результатів хірургічного лікування гінекомастії шляхом застосування техніки вертикальних розрізів.

Матеріали та методи

Обстежено 132 пацієнти з односторонньою та двосторонньою гінекомастією за фізичними параметрами: вік становив $31,5 \pm 2,8$ року, індекс маси тіла (ІМТ) $25,2 \pm 3,4$, I–II за ASA.

Усі пацієнти були рандомізовано розподілені на дві тотожні групи за фізичними ознаками: контрольна (К) і основна (О). Хворим групи К ($n = 80$) було виконано стандартну ГМЕ. До групи О ($n = 52$) ввійшли пацієнти, котрі були прооперовані запропонованим способом ГМЕ.

Хворі були обстежені лабораторними й інструментальними методами. Проведено гормональний скринінг, ультразвукове дослідження грудних залоз, за необхідності — магнітно-резонансну томографію. При ультразвуковому дослідженні у 82 пацієнтів виявлена справжня гінекомастія, розмір грудної залози в діапазоні від 1,4 до 8,4 см (у середньому 3,9 см).

Запропонований метод (рис. 1) має наступні відмінності від стандартної ГМЕ (рис. 2). Вертикальні розрізи виконуються на сосково-ареолярному комплексі на умовні 12-ту та 6-ту год довжиною 5–7 мм. Ця інтервенція менша, ніж та, яку використовують при стандартному методі (10–15 мм).

Через 3 місяці було здійснено анкетування прооперованих. Використовували наступний метод оцінювання результатів операції: 1 бал — незадоволені, 2 бали — відносно задоволені, 3 бали — задоволені.

Результати та обговорення

Виникнення змін молочних залоз у 31 % (41 пацієнт) було пов'язане з гормональним дисбалансом у період статевого дозрівання, що призвело до гінекомастії. У 65,1 % (86 осіб) застосування стероїдних препаратів для нарощування м'язів і формування тіла стало причиною справжньої гінекомастії. Псевдогінекомастія завжди була пов'язана з ожирінням і метаболічним синдромом. У 3,7 % (5 випадків) виявлено малігнізацію грудної залози.

Хиби стандартної ГМЕ наступні. Операція може призвести до суттєвих змін форми та розміру грудей. Видалення грудної залози та жирової тканини може спричинити деяку нерівномірність, асиметрію або втрату природного контуру тулуба.

Можливі наступні ускладнення: кровотеча, інфекція та погіршення загоєння ран. Призводить до рубців на грудях, які можуть створювати незадовільний косметичний ефект. Після стандартної ГМЕ необхідний певний час для повного загоєння ран, що обмежує активність пацієнта та змушує тривалий термін носити компресійний бандаж або грудний бюстгальтер.

Метод оптимізованої ГМЕ у групі О висвітлює значне зменшення післяопераційного рубця, що забезпечило кращі естетичні результати. У групі К площа післяопераційного рубця $174,0 \pm 12,0$ мм², а в групі О — $13,0 \pm 2,0$ мм², що у 13,4 раза переважало стандартну ГМЕ. У групі О фіксували скорочення тривалості перебування у стаціонарі на 2 доби ($p < 0,001$).

Техніка ГМЕ у групі О не потребувала післяопераційного дренивання рани. Також не відмічали розвитку інфекцій у рані. У 51 (98 %) прооперованого рана зажила первинним натягом, в 1 (1,9 %) хворого

утворилась одностороння гематома грудної залози, що супроводжувалася незначним асиметричним набряком. Усім пацієнтам протягом перших чотирьох днів проводили еластичне бинтування грудної клітки, після зняття якого призначали носіння компресійної білизни на два тижні. Жоден пацієнт не потребував хірургічної корекції рубців. У середньому через 2–4 місяці після операції був отриманий позитивний естетичний результат.

У групі К спостерігали наступні негативні результати. 30 (35,7 %) хворих були не задоволені естетичним результатом оперативного лікування. У 1 (1,1 %) пацієнта утворився келоїдний рубець, у 4 (4,7 %) — гіпертрофічні рубці, у 4 (4,7 %) — некроз соска, у 7 (8,3 %) — гематоми грудей, 6 (7,1 %) пацієнтів скаржилися на дискомфорт і порушення чутливості у грудях.

Через 3 місяці після ГМЕ анкетне інтерв'ю висвітлює наступне. У групі О отримано в 1,8 раза вищі бали задоволеності результатами операції, ніж у групі К ($2,9 \pm 0,1$ та $1,6 \pm 0,1$ відповідно). Анкетування пацієнтів показало, що ГМЕ з мінімальними рубцями має вірогідні переваги над стандартною ГМЕ ($p < 0,05$).

Висновки

1. Використання запропонованої ГМЕ продемонструвало кращу косметичну ефективність, а саме зменшення у 13,4 раза ($p < 0,001$) площі рубця до $13,0 \pm 2,0$ мм² порівняно зі стандартною ГМЕ ($174,0 \pm 12,0$ мм²).

2. У пацієнтів з модифікованою ГМЕ відмічали скорочення тривалості перебування у стаціонарі на 2 доби ($p < 0,001$).

3. Метод оптимізованої ГМЕ продемонстрував у 1,8 раза кращий рівень задоволеності пацієнтів результатами операції, за даними анкетного інтерв'ю, проведеного через 3 місяці після ГМЕ.

4. Використання компресійної білизни після операцій було обов'язковим, що сприяло кращому відновленню.

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

Інформація про фінансування. Надані рукописи роботи виконано за рахунок державного фінансування в межах науково-дослідної роботи.

Етичні норми. Автори дотримувалися норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. Надані рукописи роботи стосувалися пацієнтів і були підготовлені відповідно до етичних норм, схвалених Етичним комітетом Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Внесок авторів. Ігнат'єва А.Г. — відбір пацієнтів, виконання операцій, концепція та дизайн дослідження; Юрчишин С.М. — обробка клінічних і статистичних даних, написання статті.

Список літератури

1. Kanakis G.A., Nordkap L., Bang A.K. et al. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. *Epub* 2019 May 16. DOI: 10.1111/andr.12636.
2. Ayyavoo A. Gynecomastia. *Epub* 2023 Aug 18. DOI: 10.1007/s12098-023-04810-7.
3. Bräuner E.V., Uldbjerg C., Lim Y.-H. Is male gynaecomastia associated with an increased risk of death? A nationwide register-based cohort study. 2024 Jan 16;14(2):e076608. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-076608.
4. Berger O., Tzipi H.-L., Talisman R. Pubertal gynecomastia incidence among 530,000 boys: a cross sectional population-based study. 2024 Mar 6;12:1367550. DOI: 10.3389/fped.2024.1367550.
5. Vandeven H.A., Pensler J.M. Gynecomastia. *National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. Accessed* 25 Aug 2023. Pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613563/.
6. Ridha H., Colville R.J., Vesely M.J. How happy are patients with their gynecomastia reduction surgery? *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009. DOI: 10.1016/j.bjps.2008.04.042.
7. Kasielska-Trojan A., Antoszewski B. Gynecomastia surgery-impact on life quality: a prospective case-control study. *Ann Plast Surg.* 2017. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000860.
8. Faisal A.J., Zakaria O.M., Mulhim M.A., Alsuwailim A.M., Al Burshaid H. Gynecomastia: a study to assess how students perceive this disease. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW.* 2021;10. DOI: 10.3205/iprs000151.
9. Yvonne R.M., Rosen C. Surgical Management of Gynecomastia: A Review of the Current Insurance Coverage Criteria. *Plastic and reconstructive surgery.* 2019;143,5:1361-1368. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000526.
10. Simon B.E., Hoffman S., Kahn S. Classification and Surgical Correction of Gynecomastia. *Plastic and Reconstructive Surgery, U.S. National Library of Medicine. Accessed* 25 Aug 2023. Pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4687568/.
11. Dae H.K., Byun H., Won J.L., Dong K.R. et al. Surgical Management of Gynecomastia: Subcutaneous Mastectomy and Liposuction. 2016 Sep 27. PMID: 27679453. DOI: 10.1007/s00266-016-0705-y.
12. Knoedler L., Samuel K., Alfertshofer M. et al. Gynecomastia Surgery in 4996 Male Patients Over 14 Years: A Retrospective Analysis of Surgical Trends, Predictive Risk Factors, and Short-Term Outcomes. 2024 Mar 25. PMID: 38528130. DOI: 10.1007/s00266-024-03927-0.
13. Zavlin D., Jubbal T.K., Friedman J.D., et al. Complications and Outcomes After Gynecomastia Surgery: Analysis of 204 Pediatric and 1583 Adult Cases from a National Multi-center Database. 2017 Mar 24. PMID: 28341949. DOI: 10.1007/s00266-017-0833-z.

Отримано/Received 07.07.2024

Рецензовано/Revised 14.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 21.07.2024

Information about authors

Anastasiia Ihnatieva, Surgeon, PhD-student, Department of General and Emergency Surgery, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: doctorignatieva@icloud.com; phone: +380 (50) 103-01-02; <https://orcid.org/0000-0002-1598-2508>

Sofia Yurchyshyn, Surgeon, Department of General and Emergency Surgery, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: sofychyk07@gmail.com; phone: +380 (66) 714-92-88; <https://orcid.org/0000-0002-1225-1638>

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 provided manuscripts of the work were carried out at the expense of state funding within the scope of scientific research work.

Ethical norms. The authors followed the norms of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The provided manuscripts related to patients and were prepared in accordance with the ethical norms approved by the Ethics Committee of the National Medical University of Health of Ukraine named after P.L. Shupyka.

Authors' contribution. A.G. Ihnatieva — selection of patients, performance of operations, study concept and design; S.M. Yurchyshyn — processing of clinical and statistical data, writing an article.

A.G. Ihnatieva, S.M. Yurchyshyn

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Optimization of surgical methods for the treatment of gynecomastia

Abstract. Background. Gynecomastia has a negative impact on the psychological state of men. Optimisation of surgical treatment for gynecomastia, aimed at minimising unsatisfactory cosmetic consequences of operation, should significantly improve the quality of life of patients. The purpose of the study: to improve the surgical technique of treatment for gynecomastia by optimising the area of transdermal intervention with an emphasis on minimising postoperative complications and scars. **Materials and methods.** A total of 132 patients (mean age 31.5 ± 2.8 years, body mass index 25.2 ± 3.4 , I–II ASA) were operated for gynecomastia. Gynecomastectomy (GME) was performed in patients who were randomly divided into two groups: control (C) and main (M). Patients in group C ($n = 80$) underwent standard GME with 10–15-mm crescentic incisions along the nipple. Patients of group M ($n = 52$) were operated with vertical incisions on the nipple-areolar complex at the conditional 12th and 6th hours with a length of 5–7 mm. Statistical analysis of the study results was performed according to the criteria of Pearson, Fisher and Kruskal-Wallis (Stata 12.1 package). After 3 months, the patients were questioned. The following method was used to assess sur-

gical outcomes: 1 point — dissatisfied, 2 points — relatively satisfied, 3 points — satisfied. **Results.** Patients in group M had significantly fewer complications and a shorter hospital stay by 2 days ($p < 0.001$). 94.2 % of patients in group M at follow-up survey reported satisfaction with the results of GME in contrast to group C, where 38 % of respondents expressed dissatisfaction with the consequences of GME. The vertical incision technique showed a better cosmetic effect — a significant decrease by 13.4 times ($p < 0.001$) in the scar area (174.0 ± 12.0 mm² vs. 13.0 ± 2.0 mm²). **Conclusions.** The use of the proposed GME demonstrated better cosmetic efficacy, namely a 13.4-fold ($p < 0.001$) reduction in scar area to 13.0 ± 2.0 mm² compared with the standard GME (174.0 ± 12.0 mm²). In addition, GME patients with vertical incisions had a reduction in the length of hospital stay by 2 days ($p < 0.001$). The method of optimised GME demonstrated a 1.8-fold higher level of patient satisfaction with the results of the operation according to a survey conducted 3 months after GME. The use of compression garments after surgery was mandatory, which contributed to better recovery.

Keywords: gynecomastia; gynecomastectomy

УДК 616.61-78:616-08-039.74

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.7.2024.1782>Дубина В.М.¹, Кравець О.В.²¹Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова, м. Дніпро, Україна²Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Вплив дискретної веновенозної гемодіафільтрації на перебіг гострої ниркової недостатності у постраждалих з політравмою

Резюме. Актуальність. Гостре пошкодження нирок (ГПН) є поширеним ускладненням політравми, яке потребує замісної ниркової терапії (ЗНТ) у 10–28 % випадків. Методи ЗНТ можуть бути поділені на дискретні, або інтермітуючі, та тривалі. Чіткі рекомендації щодо вибору методу ЗНТ наразі відсутні. Метою нашого дослідження було вивчити вплив дискретної веновенозної гемодіафільтрації (ГДФ) на показники функції нирок, гемодинаміки, гомеостазу та запалення у постраждалих з політравмою, що ускладнена рабдоміолізом і ГПН. **Матеріали та методи.** Обстежено 50 постраждалих з політравмою, ускладненою рабдоміолізом і ГПН. Ми досліджували рівні загальної креатинінази та міоглобіну, показники функції нирок, частоту вазопресорної підтримки, показники загального аналізу крові, печінкового комплексу, коагулограми, кислотно-лужного та газового складу крові. Дослідження проводилося при надходженні, перед початком і після завершення кожного сеансу ГДФ та в останню добу лікування. **Результати.** Політравма з масивним рабдоміолізом призводила до ГПН, що проявлялося олігурією та гіперазотемією (а з 3-ї доби — гіперкаліємією), а також серцево-судинної недостатності, анемії, печінкової дисфункції та запальної відповіді. Наростання явищ ниркової недостатності на тлі консервативної терапії спонукало до початку ГДФ на $3,6 \pm 0,8$ добу перебування у стаціонарі. ГДФ дозволяла ефективно знизити показники ниркового комплексу й нормалізувати рівень калію та при цьому не чинила негативного впливу на гемостаз або інші показники гомеостазу. 72,9 % постраждалих потребували 2 сеансів ГДФ, 47,9 % — 3, 31,3 % — 4 і більше. Найбільш виражене зменшення гіперазотемії спостерігалось після другого сеансу. Серед тих, хто вижив, відновлення адекватного діурезу до 14-ї доби спостерігалось у 39,3 %. Летальність становила 34,0 %. Лабораторні маркери ниркової функції між тими, хто вижив, і померлими вірогідно не відрізнялися; різниця була в маркерах печінкової функції, коагулограмі та кислотно-лужному балансі, а також потребі у вазопресорній підтримці. Тобто летальність була зумовлена прогресуванням не тільки ниркової недостатності, скільки недостатності інших органів і систем. Слід також зауважити, що індекс тяжкості травми за шкалою ISS серед тих, хто вижив, становив $23,5 \pm 4,0$ бала, а серед померлих — $40,5 \pm 6,8$ бала ($p < 0,001$). **Висновки.** Політравма з масивним рабдоміолізом призводить до розвитку поліорганної недостатності. Дискретна ГДФ дозволяє швидко й ефективно знизити рівні азотемії та нормалізувати рівень калію без негативного впливу на коагуляцію або інші показники гомеостазу. Більшості постраждалих з політравмою потрібно 2 і більше сеанси ГДФ. Летальність залишається високою й у першу чергу залежить від тяжкості анатомічних ушкоджень та приєднання недостатності інших органів і систем.

Ключові слова: веновенозна гемодіафільтрація; гостре пошкодження нирок; замісна ниркова терапія; поліорганна недостатність; політравма; рабдоміоліз

Вступ

Гостре пошкодження нирок (ГПН) є поширеним ускладненням серед травмованих пацієнтів, яке незалежно асоціюється з негативними прогнозами та вищою летальністю [1]. При травмі факторами ризику ГПН є гіперперфузія нирок унаслідок геморагічного шоку, рабдоміоліз, безпосередня травма нирок, абдомінальний компартмент-синдром та застосування нефротоксичних препаратів [2]. Серед постраждалих від травм, які надходять до відділень інтенсивної терапії, ГПН зустрічається приблизно у 20 % і асоціюється зі зростанням відносного ризику смерті у 3,6 раза [3]. 10–28 % травмованих пацієнтів з ГПН потребують проведення замісної ниркової терапії (ЗНТ), при цьому летальність збільшується до 50 % [4, 5].

На сьогодні доказовими прийняті рекомендації KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012), згідно з якими ЗНТ необхідно розпочинати при розвитку III стадії ГПН за AKIN. Це відповідає підвищенню рівня креатиніну втричі від вихідного рівня чи понад 353,6 мкмоль/л (з гострим підвищенням більш ніж 44,2 мкмоль/л), або зниженню діурезу нижче ніж 0,3 мл/кг/год протягом 24 годин, або анурії протягом 12 годин. Також рекомендується розпочинати ЗНТ, якщо наявні життєзагрозливі зміни у рідинному статусі, електролітному або кислотно-лужному балансі [6].

Залежно від принципового підходу до стратегії проведення ЗНТ методи ЗНТ можуть бути поділені на дискретні, або інтермітуючі (intermittent renal replacement therapy, IRRT), та тривалі (continuous renal replacement therapy, CRRT) [7, 8]. Кожен із цих методів має свої переваги й недоліки. Так, IRRT характеризується меншими витратами [9], ефективним видаленням низькомолекулярних водорозчинних сполук і нижчою кількістю ускладнень, що обумовлено короткочасністю сеансу та меншою потребою в антикоагулянтах порівняно з CRRT [10]. Водночас IRRT частіше асоційована з великими коливаннями рівнів електролітів, азотемії та волемії, тоді як CRRT забезпечує менш агресивне, поступове видалення як рідини, так і розчинених у ній речовин [6].

Наразі відсутні чіткі рекомендації щодо вибору методу ЗНТ. KDIGO рекомендує застосовувати обидва методи у пацієнтів з ГПН, з перевагою CRRT у гемодинамічно нестабільних пацієнтів та пацієнтів із підвищеним внутрішньочерепним тиском [6].

Метою нашого дослідження було вивчити вплив IRRT, а саме дискретної веновенозної гемодіалізації на показники функції нирок, гемодинаміки, гомеостазу та запалення у постраждалих з політравмою, що ускладнена рабдоміолізом і ГПН.

Матеріали та методи

Нами обстежено 50 постраждалих з політравмою та масивним рабдоміолізом, які потребували ЗНТ і проходили лікування в КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР у 2022–2023 роках.

Критерії включення у дослідження:

— вік понад 18 років;

— травматичне пошкодження одного або більше сегментів тіла;

— ГПН стадії III за AKIN.

Критерії виключення з дослідження:

— вік до 18 років;

— травматичне пошкодження однієї або обох нирок;

— у край тяжка черепно-мозкова травма, < 4 балів за шкалою коми Глазго;

— хронічна ниркова недостатність, термінальна стадія;

— активна кровотеча;

— гіпотонія, яка не корегується.

Усі постраждалі отримували стандартну інтенсивну терапію за протоколом: інфузійно-трансфузійну, антибактеріальну й антипротозойну (у разі відкритих ран), антипаретичну, респіраторну, профілактику тромбоемболічних ускладнень і стрес-виразок шлунково-кишкового тракту [11]. Методом ЗНТ для цих хворих була обрана дискретна веновенозна гемодіалізація (ГДФ). ЗНТ здійснювалася за допомогою апарата Fresenius 5008 CorDiax (Німеччина).

Швидкість потоку крові (Qb) під час сеансу була $208,5 \pm 20,7$ мл/хв, швидкість потоку діалізату (Qd) — $283,1 \pm 57,8$ мл/хв; співвідношення Qd/Qb — $1,42 \pm 0,29$, об'єм субституату — $18,5 \pm 4,7$ л. Площа мембрани діалізатора становила $1,80 \pm 0,04$ м². Антикоагуляція забезпечувалася нефракціонованим гепарином у дозі $294,4 \pm 42,2$ ОД/год. Вірогідних відмінностей цих параметрів між сеансами виявлено не було.

Оцінку тяжкості травми проводили за шкалою ISS (Injury Severity Score), яка визначає інтегральний показник тяжкості травм декількох сегментів тіла [12]. Розрахунок об'єму крововтрати проводився за емпіричними даними відповідно до локалізації та характеру травми [11] і за формулою Moore [13].

Як біохімічні маркери рабдоміолізу використовувалися загальна креатинкіназа та міоглобін. У нормі ці речовини містяться у м'язовій тканині та за її пошкодження надходять до кровотоку. Нормою креатинкінази у сироватці крові вважається рівень до 200 ОД/л, міоглобіну — до 92 мкг/л [14].

Для визначення функції нирок ми оцінювали рівні сечовини та креатиніну у сироватці крові, а також темп діурезу у мл/кг/год. Інтерпретація отриманих результатів проводилася згідно з класифікацією AKIN [15]. Також виконували дослідження рівня електролітів крові, як-от натрій, калій, хлор та іонізований кальцій, і аналіз кислотно-лужного й газового складу крові.

Оцінку стану гемодинаміки проводили за потреби у вазопресорній підтримці, а також за дозою норадреналіну, необхідною для підтримки середнього артеріального тиску понад 65 мм рт.ст.

Для оцінки як величини крововтрати, так і адекватності її поповнення використовували загальний аналіз крові, зокрема показники гематокриту та гемоглобіну.

Функцію печінки досліджували за допомогою вивчення біохімічних показників загального білка, альбуміну, білірубину та трансаміназ (аланінамінотрансферази — АлТ, аспартатамінотрансферази — АсТ).

Досліджували рівень глюкози крові, який відображає вуглеводну функцію печінки, а також може бути маркером стресу та тяжкості травми [16].

Стан системи гемостазу оцінювали за кількістю тромбоцитів і показниками стандартної коагулограми (протромбіновий індекс — ПТІ, міжнародне нормалізоване відношення — МНВ, активований частковий тромбопластиновий час — АЧТЧ, фібриноген).

Для оцінки вираженості запального процесу й імунних реакцій, що супроводжують тяжку політравму, ми використовували кількість лейкоцитів та лейкоцитарну формулу.

Усі біохімічні показники визначалися апаратним методом за уніфікованими методиками [17].

Дослідження проводилося за такими етапами: при надходженні, перед початком 1-го сеансу ГДФ, після завершення 1-го сеансу ГДФ, перед початком 2-го сеансу ГДФ, після завершення 2-го сеансу ГДФ, перед початком та після завершення кожного з наступних сеансів ГДФ і в останню добу лікування перед переведенням або смертю хворого. Кінцевими точками при оцінці ефективності лікування були відновлення діурезу понад 0,5 мл/кг/год та рівень летальності у стаціонарі на 14-ту добу.

Аналіз отриманих результатів проводився за допомогою параметричних (ANOVA) і непараметричних методів статистики. Розрахунки виконувалися з використанням програмного пакета Microsoft Excel 2016.

Результати

Серед обстежених постраждалих 98,0 % ($n = 49$) становили чоловіки, 2 % ($n = 1$) — жінки. Середній вік обстежених постраждалих був $38,9 \pm 2,3$ року, індекс маси тіла — $26,3 \pm 1,0$ кг/м². Середній час від моменту отримання травми до надходження у стаціонар становив $34,8 \pm 15,2$ год. Середній час експозиції турнікета — $8,8 \pm 6,3$ год. Середня тяжкість травми за шкалою ISS була $30,2 \pm 4,4$ бала. При цьому травми м'яких тканин спостерігалися у 94,7 % постраждалих, голови — 21,1 %, грудей — 39,5 %, живота — 44,7 %, кінцівок — 86,8 %. Емпірично розрахований об'єм крововтрати становив $2741,2 \pm 372,7$ мл, об'єм крововтрати за формулою Moore — $2002,8 \pm 215,7$ мл ($33,4 \pm 3,0$ % ОЦК).

Пошкодження тканин призводило до рабдоміолізу, який при надходженні проявлявся лабораторно підвищенням рівня міоглобіну у сироватці крові до $1324,6 \pm 72,3$ мкг/л, креатинкінази — до $3215,0 \pm 1483,4$ Од/л. Ці показники перевищували норму відповідно у 14,4 та 16,1 раза.

Ознаки ГПН у постраждалих з політравмою, ускладненою рабдоміолізом, спостерігалися вже при надходженні. У першу добу лікування в стаціонарі діурез становив у середньому $0,43 \pm 0,20$ мл/кг/год, незважаючи на стимуляцію фуросемідом у дозі $105,9 \pm 19,1$ мг/добу. Вихідний рівень сечовини крові становив $18,1 \pm 3,5$ ммоль/л, а креатиніну — $417,5 \pm 92,4$ мкмоль/л, що відповідало 3-й стадії за AKIN. Утім, рівні електролітів крові в середньому залишалися в межах норми.

Вазопресорної підтримки при надходженні потребували 57,8 % постраждалих. Доза норадреналіну для

підтримки середнього артеріального тиску понад 65 мм рт.ст. становила $0,51 \pm 0,21$ мкг/кг/хв.

Незважаючи на поповнення крововтрати на попередніх етапах евакуації, спостерігалися ознаки постгеморагічної анемії зі зниженням рівня гематокриту до $30,0 \pm 1,4$ %, гемоглобіну до $103,0 \pm 4,7$ г/л, еритроцитів до $3,8 \pm 0,8 \times 10^{12}$ /л. Кількість тромбоцитів знижувалася до $135,5 \pm 16,8 \times 10^9$ /л. Крововтрата та рабдоміоліз призводили до печінкової дисфункції з гіперглікемією (рівень глюкози крові — $7,6 \pm 1,0$ ммоль/л), гіпопротеїнемією (рівень загального білка — $44,2 \pm 2,9$ г/л, альбуміну — $27,3 \pm 1,8$ г/л), гіпербілірубінемією за рахунок прямої фракції (загальний білірубін — $23,2 \pm 8,7$ ммоль/л, прямий — $10,1 \pm 3,2$ ммоль/л), цитолітичним синдромом (АлТ — $311,5 \pm 153,0$ Од/л, АсТ — $555,0 \pm 205,0$ Од/л) і гіпокоагуляцією зі зниженням ПТІ до $84,3 \pm 7,7$ % та підвищенням МНВ до $1,5 \pm 0,4$. АЧТЧ та рівень фібриногену залишалися у межах норми. Запальна реакція проявлялася підвищенням кількості лейкоцитів до $15,7 \pm 2,0 \times 10^9$ /л, нейтрофілів — до $84,2 \pm 1,6$ %. При аналізі кислотно-лужного стану крові спостерігався субкомпенсований змішаний ацидоз ($\text{pH} = 7,29 \pm 0,05$, $\text{pCO}_2 = 49,8 \pm 4,0$ мм рт.ст., $\text{V} = -2,6 \pm 2,7$ ммоль/л).

Перший сеанс ГДФ проводився на $3,6 \pm 0,8$ доби перебування у стаціонарі. На момент початку ЗНТ, незважаючи на стимуляцію діурезу та деяке його зростання до $0,52 \pm 0,21$ мл/кг/год, рівень сечовини крові зростав у середньому до $30,9 \pm 3,7$ ммоль/л, креатиніну — до $630,2 \pm 72,7$ мкмоль/л, що перевищувало вихідні показники на 70,6 % ($p < 0,001$) та 50,9 % ($p < 0,001$) відповідно. Рівні натрію, хлору й іонізованого кальцію вірогідно не змінювалися, тоді як калій підвищувався на 13,6 % ($p = 0,049$) понад вихідний і досягав $5,6 \pm 0,3$ ммоль/л, що загрожувало розвитком аритмій. Це свідчило про неефективність консервативного лікування та подальший розвиток недостатності ниркової функції. При цьому потреба у вазопресорній підтримці знижувалася на 6,6 %, без вірогідної відмінності в дозі норадреналіну. Показники печінкового комплексу, коагулограми, кислотно-лужного та газового складу крові вірогідно не змінювалися. У загальному аналізі крові посилювалися прояви анемії (зниження рівня гемоглобіну на 5,4 % ($p = 0,008$), гематокриту — на 5,1 %, $p = 0,009$), що пояснювалося перерозподілом крові та повільними втратами через дренажі й пов'язки. На 51,5 % ($p = 0,002$) підвищувався рівень фібриногену, що пояснювалося одночасно зменшенням коагулопатії на тлі поповнення дефіциту факторів згортання й розвитком запалення.

Тривалість першого сеансу ГДФ становила в середньому $2,1 \pm 0,2$ год, з балансом рідини — $822,2 \pm 111,1$ мл. У результаті цього рівень сечовини крові знижувався на 19,0 % ($p < 0,001$), креатиніну — на 17,3 % ($p < 0,001$), калію — на 8,4 % ($p = 0,047$). Частота вазопресорної підтримки знижувалася на 9,31 %, хоча дози норадреналіну залишалися попередніми. Показники загального аналізу крові, печінкового комплексу, коагулограми, кислотно-лужного та газового складу крові після ГДФ вірогідно не змінювалися. Таким чином, дискретна ГДФ

ефективно зменшувала гіперазотемію, гіперкаліємію та дозволяла створити негативний водний баланс, водночас вірогідно не впливаючи на інші параметри гомеостазу. У 9,31 % хворих це дозволило стабілізувати гемодинаміку.

Утім, для 72,9 % постраждалих одного сеансу було недостатньо. До $4,3 \pm 0,5$ доби, коли проводився другий сеанс, діурез залишався в середньому на рівні $0,45 \pm 0,15$ мл/кг/добу, незважаючи на стимуляцію. Як наслідок спостерігалось повторне зростання рівня сечовини крові до $33,4 \pm 4,2$ ммоль/л, креатиніну — до $689,1 \pm 78,7$ мкмоль/л, що перевищувало вихідні показники на 84,5 % ($p < 0,001$) та 65,0 % ($p < 0,001$) відповідно, показники попереднього етапу — на 33,5 % ($p < 0,001$) та 32,3 % ($p < 0,001$). Повторне підвищення калію було не настільки значним: середнє значення цього показника перед другим сеансом ГДФ становило $5,3 \pm 0,4$ ммоль/л, що вірогідно не відрізнялося ні від вихідного рівня, ні від попереднього етапу. Показники загального аналізу крові, печінкового комплексу, кислотно-лужного та газового складу крові вірогідно не змінювалися. Спостерігалось деяке зменшення потреби у вазопресорах (на 4,4 %), а також збільшення ПТІ на 7,9 % ($p = 0,011$) з відповідним зменшенням МНВ на 9,2 % ($p = 0,032$), тобто у процесі лікування коагулопатія продовжувала зменшуватися.

Другий сеанс ГДФ тривав у середньому $2,3 \pm 0,2$ год, з водним балансом у середньому $143,0 \pm 156,6$ мл (на 39,0 % нижче, ніж при першому сеансі, $p = 0,002$). Ефективність другого сеансу була більш вираженою, ніж першого: рівень сечовини знижувався на 23,1 % ($p < 0,001$), креатиніну — на 23,2 % ($p < 0,001$), калію — на 11,2 % ($p = 0,007$), без вірогідних змін в інших показниках гомеостазу. Паралельно з цим відбувалося підвищення кількості: еритроцитів — на 4,8 % ($p = 0,003$), гемоглобіну — на 5,0 % ($p = 0,002$), гематокриту — на 4,2 % ($p = 0,006$), що пояснювалося гемотрансфузіями, які отримували на цьому етапі 51,6 % постраждалих. Також другий сеанс ГДФ дозволив додатково стабілізувати гемодинаміку у 5,0 % хворих, без вірогідних змін дози норадреналіну у решті.

47,9 % постраждалих потребували третього сеансу ГДФ, який у середньому проводився на 6-ту добу. Серед цих постраждалих спостерігалось прогресування ниркової недостатності з подальшим зниженням діурезу до $0,37 \pm 0,14$ мл/кг/год, зростанням рівня сечовини до $30,6 \pm 3,9$ ммоль/л, креатиніну — до $665,2 \pm 82,5$ мкмоль/л, калію — до $5,1 \pm 0,5$ ммоль/л. Спостерігалась самостійна стабілізація гемодинаміки у 7,2 % хворих. Вірогідних змін показників загального аналізу крові, печінкового комплексу, коагулограми, кислотно-лужного та газового складу крові виявлено не було. Третій сеанс тривав у середньому $2,5 \pm 0,2$ год із водним балансом $-1062,5 \pm 343,4$ мл. У результаті проведеної ГДФ рівень сечовини знижувався на 19,3 % ($p < 0,001$), креатиніну — на 20,1 % ($p < 0,001$). Рівень калію вірогідно не змінювався. Показники загального аналізу крові, печінкового комплексу, коагулограми, кислотно-лужного стану та газового складу крові після сеансу вірогідно не змінювалися.

31,3 % постраждалих потребували від 4 до 13 сеансів ГДФ. Серед цих постраждалих діурез знижувався до $0,15 \pm 0,07$ — $0,12 \pm 0,07$ мл/кг/добу, на тлі чого між сеансами спостерігалось підвищення рівня сечовини до $25,6 \pm 10,6$ — $30,8 \pm 5,5$ ммоль/л, креатиніну до $671,0 \pm 62,4$ — $723,8 \pm 179,9$ мкмоль/л, без вірогідних змін рівня калію. Сеанси тривали в середньому $2,5 \pm 0,1$ год, із водним балансом $-1079,8 \pm 103,1$ мл, без вірогідної різниці цих параметрів між сеансами. Після кожного сеансу рівень сечовини серед цієї групи постраждалих знижувався на 15,2–32,4 % ($p = 0,007$ – $0,047$), креатиніну — на 14,3–30,6 % ($p = 0,002$ – $0,02$). Інші показники гомеостазу від сеансу до сеансу вірогідно не змінювалися.

Заключні результати лікування значно коливалися між хворими залежно від перебігу хвороби. Серед 66,7 % постраждалих, які вижили, при виписці на наступний етап надання допомоги діурез дещо підвищувався — до $0,61 \pm 0,20$ мл/кг/год. Рівень сечовини крові на момент виписки становив $23,9 \pm 2,9$ ммоль/л, креатиніну — $508,9 \pm 70,5$ мкмоль/л, калію — $4,2 \pm 0,3$ ммоль/л (на 15,0 % нижче від вихідного, $p = 0,031$). Лише 25,0 % постраждалих на момент виписки потребували вазопресорної підтримки в дозі $0,36 \pm 0,13$ мкг/кг/хв. Зберігалися анемія та лейкоцитоз без вірогідних відмінностей від вихідних значень. Кількість тромбоцитів нормалізувалася. Серед ознак печінкової дисфункції зберігалися гіперглікемія, гіпопротеїнемія та цитолітичний синдром, без вірогідних відмінностей відносно вихідного етапу. Нормалізувався рівень загального білірубину при збереженні прямого білірубину на вихідних значеннях. Нормалізувалася коагуляція зі збереженням гіперфібриногенемії ($5,4 \pm 0,6$ г/л), що пояснювалося активним запальним процесом. Кислотно-лужний та газовий склад крові також на момент виписки нормалізувався.

Інша картина спостерігалась у 33,3 % постраждалих, які померли. Незважаючи на стимуляцію, діурез на момент загибелі залишався на рівні $0,29 \pm 0,16$ мл/кг/год (на 51,9 % нижче, ніж серед тих, хто вижив, $p = 0,008$). Незважаючи на сеанси гемодіалізу, рівень сечовини крові становив $32,0 \pm 4,9$ ммоль/л (на 33,8 % вище, ніж серед тих, хто вижив ($p = 0,009$), та на 166,2 % вище від вихідного етапу, $p = 0,002$), креатиніну — $513,8 \pm 114,5$ мкмоль/л (на 111,5 % вище від вихідного, $p = 0,026$), калію — $5,9 \pm 1,0$ ммоль/л (на 41,0 % вище, ніж серед тих, хто вижив ($p = 0,006$), та на 21,1 % вище за вихідний, $p = 0,029$). 93,8 % померлих загинули на тлі триваючої вазопресорної підтримки. Анемія на момент загибелі посилювалася зі зниженням відносно вихідного етапу гематокриту на 10,3 % ($p = 0,014$), гемоглобіну — на 11,5 % ($p = 0,009$), еритроцитів — на 11,9 % ($p = 0,009$). Лейкоцитоз зменшувався на 40,1 % ($p = 0,012$), але не за рахунок виснаження ресурсів і формування у 36,8 % хворих лейкопенії ($< 4 \times 10^9$ /л). Тромбоцитопенія посилювалася і досягала кількості тромбоцитів $63,1 \pm 31,3 \times 10^9$ /л ($p < 0,001$ відносно тих, хто вижив). Гіперглікемія, гіпопротеїнемія, гіпербілірубінемія та печінкові ферменти зберігалися на вихідних значеннях і не мали вірогідної відмінності від групи тих,

хто вижив. Зберігалася гіпокоагуляція із поверненням ПТІ та МНВ до вихідних рівнів (на 21,9 % ($p = 0,004$) нижче та на 40,9 % ($p = 0,018$) вище, ніж у групі тих, хто вижив) та деякою гіперфібриногенемією ($4,8 \pm 1,1$ г/л). При дослідженні кислотно-лужного та газового складу крові відзначався декомпенсований змішаний ацидоз із вірогідними відмінностями рН, pCO_2 , BE та SB від тих, хто вижив ($p = 0,001-0,021$).

Середня кількість проведених сеансів ГДФ серед усіх постраждалих становила $3,3 \pm 0,8$. Вірогідної відмінності кількості сеансів серед тих, хто вижив, і померлих виявлено не було. Середній час проведення кожного сеансу наведений на рис. 1.

Госпітальна летальність становила 34,0 %. Серед постраждалих, які вижили, відновлення діурезу понад 0,5 мл/кг/год спостерігалось у 39,3 %.

Обговорення

Таким чином, політравма з масивним рабдоміолізом призводила до розвитку ниркової недостатності, що проявлялося олігурією та гіперазотемією, а також серцево-судинної недостатності, що потребувала вазопресорної підтримки, анемії, порушення білково-синтетичної функції печінки, масивного цитолізу та запальної відповіді.

Незважаючи на стимуляцію діурезу, протягом перших 3 діб від надходження явища олігурії та гіперазотемії зростали, до них приєднувалася гіперкаліємія. Це спонукало до початку ГДФ на $3,6 \pm 0,8$ добу перебування у стаціонарі. ГДФ дозволяла ефективно знизити показники ниркового комплексу та нормалізувати рівень калію, і при цьому не чинила негативного впливу на гемостаз або інші показники гомеостазу.

72,9 % постраждалих потребували 2 сеансів ГДФ, 47,9 % — 3, 31,3 % — 4 і більше. Найбільш виражене зменшення гіперазотемії спостерігалось після другого сеансу. Серед тих, хто вижив, відновлення адекватного діурезу до 14-ї доби спостерігалось у 39,3 %.

Летальність становила 34,0 %. Незважаючи на проведене лікування, серед цих хворих ниркова недостатність прогресувала, і ГДФ ефективною не була. При цьому лабораторні маркери ниркової функції між тими, хто вижив, і померлими вірогідно не відрізнялися; різниця була у маркерах печінкової функції, коагулограмі та кислотно-лужному балансі, а також потребі у вазопресорній підтримці. Тобто летальність була зумовлена не стільки прогресуванням ниркової недостатності, скільки прогресуванням недостатності інших органів і систем. Слід також зауважити, що індекс тяжкості травми за шкалою ISS серед тих, хто вижив, становив $23,5 \pm 4,0$ бала, а серед померлих — $40,5 \pm 6,8$ бала ($p < 0,001$). Шкала ISS є незалежним предиктором летальності [12], що було підтверджено даними нашого дослідження.

Висновки

Політравма з масивним рабдоміолізом призводить до тяжкого порушення функцій організму та розвитку поліорганної, у першу чергу ниркової, недостатності. Дискретна гемодіафільтрація дозволяє швидко й ефек-

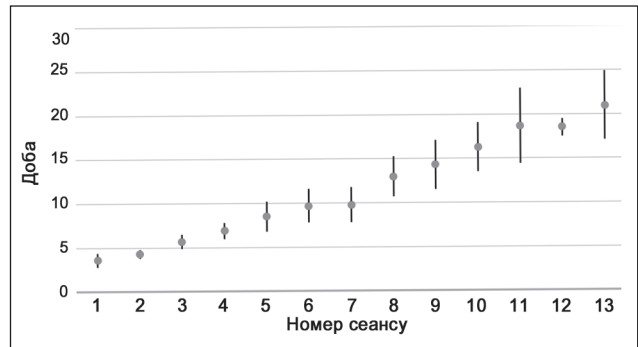


Рисунок 1. Середній час проведення сеансів ГДФ ($M \pm SD$)

тивно знизити рівні азотемії та нормалізувати рівень калію без негативного впливу на коагуляцію або інші показники гомеостазу. Переважній більшості постраждалих з політравмою потрібно 2 і більше сеанси ГДФ, перш ніж відновиться функція нирок. Летальність залишається високою та в першу чергу залежить безпосередньо від тяжкості анатомічних ушкоджень і приєднання недостатності інших органів і систем.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Етичні норми. Всі процедури, які виконувалися, відповідали етичним стандартам закладу щодо клінічної практики, Гельсінській декларації 1964 р. з поправками і «Загальній декларації про біоетику та права людини» (ЮНЕСКО). Робота схвалена комісією з питань біомедичної етики ДДМУ (протокол № 2 від 26.10.2021 р.).

Внесок авторів. Дубина В.М. — концептуалізація, ресурси, формальний аналіз, написання оригінального тексту; Кравець О.В. — концептуалізація, методологія, редагування.

Список літератури

1. Perkins Z.B., Captur G., Bird R., Gleeson L., Singer B., O'Brien B. Trauma induced acute kidney injury. *PLoS One*. 2019. Vol. 14(1). Article No. e0211001. Published 2019 Jan 25. doi: 10.1371/journal.pone.0211001.
2. Harrois A., Libert N., Duranteau J. Acute kidney injury in trauma patients. *Curr Opin Crit Care*. 2017. Vol. 23(6). P. 447-456. doi: 10.1097/MCC.0000000000000463.
3. Haines R.W., Fowler A.J., Kirwan C.J., Prowle J.R. The incidence and associations of acute kidney injury in trauma patients admitted to critical care: A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019. Vol. 86(1). P. 141-147. doi: 10.1097/TA.0000000000002085.
4. Søvik S., Isachsen M.S., Nordhuus K.M., et al. Acute kidney injury in trauma patients admitted to the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2019. Vol. 45(4). P. 407-419. doi: 10.1007/s00134-019-05535-y.
5. Zyada A.M., Mohammed H.A., Salah A.A., Elharrisi M.A., Halim S.M. Incidence and risk factors of acute kidney injury in trauma patients in Zagazig University Hospital. *Research and Opinion in An-*

esthesia and Intensive Care. 2019. Vol. 6(1). P. 95–107. doi: 10.4103/roaia.roaic_51_17.

6. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*. 2012. Vol. 2. P. 124–138. doi: 10.1038/kisup.2012.2.

7. Ethgen O., Schneider A.G., Bagshaw S.M., Bellomo R., Kelum J.A. Economics of dialysis dependence following renal replacement therapy for critically ill acute kidney injury patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2015. Vol. 30(1). P. 54–61. doi: 10.1093/ndt/gfu314.

8. Nosé Y. Dr. Willem J. Kolff: the godfather of artificial organ technologies (February 14, 1911–February 11, 2009). *Artif Organs*. 2009. Vol. 33(5). P. 389–402. doi: 10.1111/j.1525-1594.2009.00828.x.

9. Farese S., Jakob S.M., Kalicki R., Frey F.J., Uehlinger D.E. Treatment of acute renal failure in the intensive care unit: lower costs by intermittent dialysis than continuous venovenous hemodiafiltration. *Artif Organs*. 2009. Vol. 33(8). P. 634–640. doi: 10.1111/j.1525-1594.2009.00794.x.

10. Vinsonneau C., Camus C., Combes A., et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2006. Vol. 368(9533). P. 379–385. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69111-3.

11. Усенко Л.В., Царьов О.В., Петров В.В., Кобеляцький Ю.Ю. Сучасні принципи інфузійно-трансфузійної терапії

крововтрати при політравмі та протокол масивної гемотрансфузії. *Гематологія. Трансфузіологія. Східна Європа*. 2016. Т. 2, № 1. С. 64–75.

12. American College of Surgeons Committee on Trauma. *Advanced trauma life support: student course manual (10th ed)*. Illinois: American College of Surgeons, 2016. 474 p.

13. Усенко Л.В., Шифрін Г.А. Інтенсивна терапія при крововтраті. Дніпропетровськ, 2007. 290 с.

14. Chavez L.O., Leon M., Einav S., Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care*. 2016. Vol. 20(1). P. 135. doi: 10.1186/s13054-016-1314-5.

15. Lopes J.A., Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J*. 2013. Vol. 6(1). P. 8–14. doi: 10.1093/ckj/sfs160.

16. Marik P.E., Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care*. 2013. № 17(2). P. 305. doi: 10.1186/cc12514.

17. Про затвердження методик виконання вимірювань медико-біологічних показників: Наказ МОЗ № 417 від 15.11.2002 [Електронний ресурс]. URL: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=1960>.

Отримано/Received 06.07.2024

Рецензовано/Revised 13.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 20.07.2024

Information about authors

Volodymyr Dubyna, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care 1 of a General Profile, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine; e-mail: dubynavn@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0003-4324-1285>

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

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

Information about funding. The research has no external funding.

Ethical norms. All procedures performed were in accordance with the institution's ethical standards for clinical practice, the Helsinki Declaration of 1964, as amended, and the Universal Declaration of Bioethics and Human Rights (UNESCO). The work was approved by the commission on biomedical ethics of the Dnipro State Medical University (protocol No. 2 dated October 26th, 2021).

Authors' contribution. V.M. Dubyna — conceptualization, resources, formal analysis, writing — original draft; O.V. Kravets — conceptualization, methodology, writing — review & editing.

V.M. Dubyna¹, O.V. Kravets²

¹Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

²Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

The influence of intermittent venovenous hemodiafiltration on the course of acute kidney injury in multiple trauma victims

Abstract. Background. Acute kidney injury (AKI) is a common complication of polytrauma that requires renal replacement therapy (RRT) in 10 to 28 % of cases. RRT methods can be divided into discrete, or intermittent, and continuous. There are currently no clear recommendations regarding the choice of the RRT method. The purpose was to study the effect of intermittent venovenous hemodiafiltration (HDF) on indicators of renal function, hemodynamics, homeostasis and inflammation in multiple trauma victims with rhabdomyolysis and AKI. **Materials and methods.** Fifty victims with multiple trauma complicated by rhabdomyolysis and AKI were examined. We investigated the levels of total creatine kinase and myoglobin, indicators of kidney function, frequency of vasopressor support, indicators of general blood analysis, liver complex, coagulogram, acid-base and gas composition of blood. The study was conducted upon admission, before the start and after the end of each HDF session and on the last day of treatment. **Results.** Multiple trauma with massive rhabdomyolysis led to AKI, manifested by oliguria and hyperazotemia (and from the 3rd day, by hyperkalemia), as well as cardiovascular failure, anemia, liver dysfunction, and inflammatory response. AKI progression to renal failure despite conservative therapy led to the beginning of HDF on 3.6 ± 0.8 days of hospital stay. HDF allowed to effectively reduce indicators of the renal complex and normalize the potassium level, and at the same time did not have a negative effect on

hemostasis or other indicators of homeostasis. 72.9 % of victims needed two HDF sessions, 47.9 % — three, 31.3 % — four or more. The most pronounced reduction of hyperazotemia was observed after the second session. Among the survivors, restoration of adequate diuresis by the day 14 was observed in 39.3 % of cases. The mortality rate was 34.0 %. Laboratory markers of renal function were not significantly different between survivors and deceased; the difference was in markers of liver function, coagulogram and acid-base balance, as well as the need for vasopressor support. That is, the mortality was due to the progression not so much of kidney failure, but of the failure of other organs and systems. It should also be noted that the injury severity score among survivors was 23.5 ± 4.0 points, and among non-survivors — 40.5 ± 6.8 points (p < 0.001). **Conclusions.** Multiple trauma with massive rhabdomyolysis leads to the development of multiple organ failure. Intermittent HDF allows to quickly and effectively reduce azotemia and normalize potassium levels without adversely affecting coagulation or other indicators of homeostasis. Most multiple trauma victims need 2 or more sessions of HDF. Mortality remains high and primarily depends on the severity of anatomical injuries and the addition of other organs and systems failure. **Keywords:** venovenous hemodiafiltration; acute kidney injury; renal replacement therapy; multiple organ failure; multiple trauma; rhabdomyolysis

УДК 616.718.4-001.5-031.25-089-009.7

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.7.2024.1783>

Семенко Н.М., Кучин Ю.Л., Белка К.Ю., Франк М.С.

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

Порівняння регіонарної та загальної анестезії як фактора ризику розвитку періопераційних порушень ритму: двогрупове обсерваційне дослідження

Резюме. Актуальність. Регіонарна анестезія набула значного поширення в рутинній анестезіологічній практиці, вважається більш безпечним вибором при анестезіологічному забезпеченні у пацієнтів старшого віку та з супутньою патологією. Тим не менш як загальна, так і регіонарна анестезія мають свої побічні ефекти на серцево-судинну систему. Кардіотоксична дія анестезії так чи інакше наявна при будь-якому варіанті анестезіологічного забезпечення. Одним з найбільш транспарентних ознак є порушення ритму на ЕКГ. Зміни можуть виникати не лише інтраопераційно, а й у ранньому післяопераційному періоді, мати безсимптомний клінічний перебіг. Але наявність таких ознак може мати негативний вплив на прогноз пацієнта. Саме тому ми провели добовий холтер-моніторинг пацієнтам, яким виконувалося хірургічне втручання травматологічного профілю. **Метою** дослідження було порівняння регіонарної та загальної анестезії як фактора ризику розвитку періопераційних порушень ритму. **Матеріали та методи.** Проведено двогрупове обсерваційне дослідження. У дослідження було включено 120 пацієнтів травматологічного профілю, яким виконувалося хірургічне втручання із використанням загальної (група ЗА) або регіонарної анестезії (група РА). Післяопераційний холтер-моніторинг тривав 24 години. Подальший аналіз запису включав оцінку наявності ішемічних змін або ж наявності екстрасистол. **Результати.** Питома вага епізодів депресії ST протягом 24 періопераційних годин становила 10 % у групі ЗА порівняно з 3 % у групі РА. У групі ЗА відсоток екстрасистолії був вірогідно вищий порівняно з групою РА і становив $1,5 \pm 2,1$ % проти $0,7 \pm 1,3$ % ($p = 0,0145$). Збільшення Qtd було значно вищим у групі ЗА через 15 хвилин після початку анестезії ($51,31 \pm 23,09$) порівняно з групою РА ($40,7 \pm 19,97$) ($p = 0,008$). Водночас дисперсія QT була статистично значимо вищою в групі РА через 1 годину після початку анестезії порівняно з групою ЗА — $38,22 \pm 12,3$ проти $50,1 \pm 19,5$ ($p = 0,04$). Інтервал QT був вірогідно довший у групі ЗА через 15 хвилин після початку анестезії і становив $440,00 \pm 33,09$ проти $400,70 \pm 23,18$ у групі РА ($p = 0,04$). Через 1 годину після початку анестезії QTt був довший у групі РА і становив $390,22 \pm 23,6$ проти $410,1 \pm 30,1$ у групі ЗА ($p = 0,05$). **Висновки.** Регіонарна анестезія має менші гемодинамічні ефекти і є опцією вибору в пацієнтів з коморбідністю з боку серцево-судинної системи. Однак з огляду на можливість кардіотоксичності через резорбтивну дію місцевого анестетика у пацієнтів старшого віку та з наявними факторами ризику необхідно враховувати аритмогенну дію місцевих анестетиків і коригувати дозу.

Ключові слова: регіонарна анестезія; кардіотоксичність; порушення ритму; загальна анестезія

Вступ

Регіонарна анестезія набула значного поширення в рутинній анестезіологічній практиці [1, 2]. Ця стратегія є складовою низькоопіоїдної мультимодальної аналгезії [3]. Вона значно збільшує задоволеність пацієнтів анестезією [4], пришвидшує активізацію та початок ен-

терального харчування, знижує тривалість перебування пацієнта в стаціонарі [5].

Тим не менш як загальна, так і регіонарна анестезія мають свої негативні побічні ефекти на серцево-судинну систему. У періопераційному періоді найчастішими ускладненнями, що призводять до смерті пацієнтів,

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanj»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Семенко Наталія Миколаївна, аспірант, кафедра хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії, Інститут післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: natashasemenko@gmail.com; тел.: +380 (68) 678-34-12

For correspondence: Nataliia Semenکو, PhD-student, Department of Surgery, Anesthesiology and Intensive Care, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: natashasemenko@gmail.com; phone: +380 (68) 678-34-12

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

є серцево-судинні захворювання. Зокрема, значною проблемою є післяопераційне міокардіальне пошкодження (MINS), що, згідно з останніми дослідженнями, є вірогідним предиктором 30-денної та річної летальності [6].

Компоненти загальної анестезії мають кардіодепресивний ефект, впливають на системний периферійний опір, серцевий викид, перфузію міокарда. Водночас регіонарна блокада спричиняє вазодилатацію та зниження загального периферійного опору судин в ділянці, на яку поширюється загальна анестезія, що, у свою чергу, може призводити до зниження артеріального тиску. Також завжди наявний ризик внутрішньосудинного введення місцевого анестетика і, як наслідок, розвитку синдрому системної токсичності місцевого анестетика (LAST) [7]. Можливою є токсична дія через резорбтивний ефект при перевищенні максимальної допустимої дози та у пацієнтів з наявною гіпоальбумінемією, анемією, мальнутрицією та нирковою недостатністю.

У результаті кардіотоксична дія анестезії так чи інакше наявна при будь-якому варіанті анестезіологічного забезпечення. Одним з найбільш транспарентних ознак є порушення ритму на ЕКГ. Тому наявність кардіомоніторингу є невід’ємною частиною контролю пацієнта в операційній у ранньому періопераційному періоді, що затверджено Гельсінською декларацією у 2010 році [8]. Може відзначатися поява депресії сегмента ST, суправентрикулярна та вентрикулярна екстрасистолія, Бругада-подібний патерн (що є характерною ознакою LAST) [9]. Подібні зміни можуть виникати не лише інтраопераційно, а й у ранньому післяопераційному періоді, мати безсимптомний клінічний перебіг. Але

наявність таких ознак може мати негативний вплив на прогноз пацієнта [10]. Саме тому ми прийняли рішення провести добовий холтер-моніторинг пацієнтам, яким виконувалося хірургічне втручання травматологічного профілю із використанням загальної або регіонарної анестезії.

Метою дослідження було порівняння регіонарної та загальної анестезії як фактора ризику розвитку періопераційних порушень ритму; визначення більш безпечного методу анестезіологічного забезпечення, особливо у пацієнтів з мінно-вибуховою травмою, які потребують щоденних болючих перев’язок та хірургічної обробки ран.

Матеріали та методи

Проведено двогрупове обсерваційне дослідження. У дослідження було включено 120 пацієнтів травматологічного профілю, яким виконувалося хірургічне втручання із використанням загальної (група ЗА) або регіонарної анестезії (група РА). Критеріями включення були: згода пацієнта на дослідженні, вік від 18 до 60 років, потреба в хірургічному втручанні, ASA I–III. Критеріями виключення були: відмова пацієнта від участі в дослідженні, наявність попередньо діагностованих порушень ритму, клапанних патологій, гострого коронарного синдрому та інфаркту міокарда в анамнезі, ASA IV–V, наявність штучного водія ритму та кардіостимулятора.

За 2 години до початку анестезії пацієнтам обох груп був підключений холтер-монітор у 6 відведеннях (апарат TL 9800). Стандартний інтраопераційний моніторинг включав неінвазивний моніторинг артеріального тиску, пульсоксиметрію, ЕКГ-моніторинг у 3 відведеннях та



Рисунок 1. Дизайн дослідження

капнографію у випадку втрати продуктивного контакту з пацієнтом. Анестезія проводилася залежно від обраного методу за стандартною методикою із дотриманням доз препаратів відповідно до інструкції.

Післяопераційний холтер-моніторинг тривав 24 години.

Додатково оцінювався больовий синдром у післяопераційному періоді за числовою нумерологічною шкалою (ЧНШ), інцидентність інтраопераційної гіпотензії, задоволеність пацієнта анестезією за допомогою 6-бальної шкали Лайкерта (рис. 1).

Статистичний аналіз отриманих результатів був виконаний за допомогою програмного забезпечення EZR. Під час аналізу використовувалися методи непараметричної статистики. Для оцінки варіабельності показників визначали стандартне (середнє квадратичне) відхилення (SD). Для кількісних параметрів на попередньому етапі аналізу визначали оцінку нормальності розподілу за критерієм Шапіро — Уїлка. Враховуючи, що дослідження було проведено на вибірковій сукупності, для аналізу статистичної значимості клінічних результатів та оцінки 95% довірчого інтервалу визначалася середня похибка середніх величин (m).

Для порівняння кількісних показників у незалежних групах (за видом анестезії) використовувались критерій Манна — Уїтні та критерій Вілкоксона для аналізу показників у динаміці. Порівняння груп за якісними характеристиками, враховуючи мале число спостережень в окремих підгрупах, проводилося за допомогою критерію Фішера. Статистична оцінка різниці між порівнюваними показниками проводилася при заданому рівні похибки першого роду (α) не вище за 5 % — $p < 0,05$ (статистична значимість не нижче за 95 %).

Результати

Питома вага епізодів депресії ST (більше ніж 1 мм) протягом 24 періопераційних годин становила 10 % у групі ЗА порівняно з 3 % у групі РА (табл. 1). Різниця між досліджуваними групами була статистично невірогідною ($p = 0,272$).

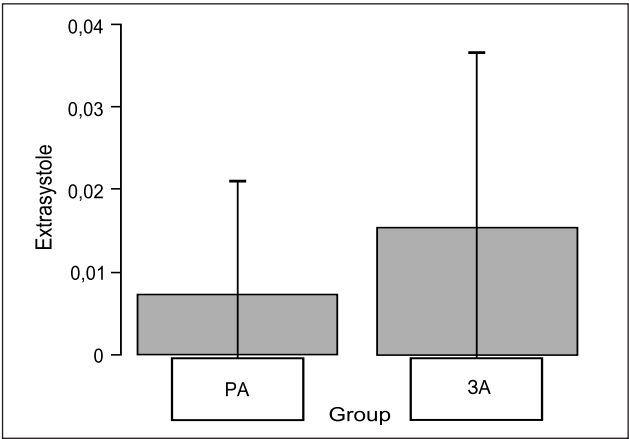


Рисунок 2. Питома вага екстрасистол у пацієнтів при загальній та регіонарній анестезії у 24 періопераційні години

Оцінка інцидентності екстрасистолії розраховувалася як відсоток екстрасистол за 24 години у загальній кількості серцевих скорочень за зазначений час.

Питома вага екстрасистол = $\frac{\text{Число екстрасистол}}{\text{Загальна частота серцевих скорочень}}$.

У групі ЗА відсоток екстрасистолії був вірогідно вищий порівняно з групою РА і становив $1,5 \pm 2,1$ % проти $0,7 \pm 1,3$ % ($p = 0,0145$).

У структурі різних типів екстрасистол переважали суправентрикулярні екстрасистолі.

Інцидентність періопераційної гіпотензії була вірогідно вища в групі ЗА порівняно з РА і становила 23,3 проти 8,3 % ($p = 0,043$). Не було статистично значущої різниці в частоті брадикардії під час і в перші 24 години після загальної або регіонарної анестезії (8,3 проти 6,7 %, $p = 0,743$). Епізоди брадикардії були пов’язані з гіперфузією міокарда та могли спричинити аритмію й депресію ST.

Збільшення дисперсії QT (Qtd) вказує на неоднорідність реполяризації шлуночків, що пов’язано з підвищеним ризиком шлуночкової аритмії та раптової серцевої

Таблиця 1. Зміни гемодинаміки та даних холтер-моніторингу в періопераційному періоді

Група	Епізоди депресії ST	Відсоток екстрасистол за 24 год	Епізоди брадикардії (ЧСС < 40 уд/хв)	Епізоди гіпотензії (CAT < 65 мм рт.ст.)
ЗА (n = 60)	6	1,5 ± 2,1	4	14
РА (n = 60)	2	0,7 ± 1,3	5	5
P	0,272	0,0145	0,743	0,043

Таблиця 2. Дисперсія QT в періопераційному періоді, мс

Група	QTd, 15 хвилин	QTd, 1 година	QTd, 6 годин	QTd, 12 годин	QTd, 24 години
ЗА (n = 60)	51,31 ± 23,09	38,22 ± 12,30	54,20 ± 19,35	48,22 ± 18,30	35,1 ± 18,3
РА (n = 60)	40,70 ± 19,97	50,1 ± 19,5	35,3 ± 18,3	38,1 ± 10,1	37,1 ± 15,3
P	0,008	0,04	0,1	0,043	0,25

Таблиця 3. Інтервал QT в періопераційному періоді, мс

Група	QTd, 15 хвилин	QTd, 1 година	QTd, 6 годин	QTd, 12 годин	QTd, 24 години
ЗА (n = 60)	440,00 ± 33,09	390,22 ± 23,60	380,42 ± 32,35	382,0 ± 12,3	371,0 ± 34,3
РА (n = 60)	400,70 ± 23,18	410,1 ± 30,1	373,0 ± 20,3	401,0 ± 19,2	381,0 ± 25,3
P	0,04	0,05	0,2	0,13	0,27

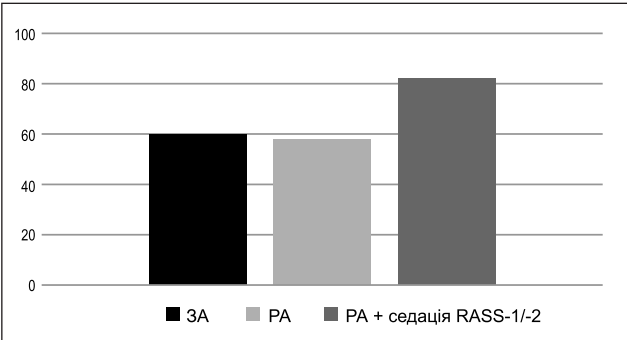


Рисунок 3. Задоволеність пацієнтів анестезією, %

смерті. Усі пацієнти, що взяли участь у дослідженні, мали нормальний рівень дисперсії QT. Але збільшення QTd було значно вищим у групі ЗА через 15 хвилин після початку анестезії ($51,31 \pm 23,09$) порівняно з групою РА ($40,7 \pm 19,97$) ($p = 0,008$). Водночас дисперсія QT була статистично значимо вищою в групі РА через 1 годину після початку анестезії порівняно з групою ЗА — $38,22 \pm 12,30$ проти $50,1 \pm 19,5$ ($p = 0,04$). Це можна пояснити резорбцією місцевого анестетика після регіонарної анестезії. Через 6–24 години після початку знеболювання статистичної різниці між загальною та регіонарною анестезією не було (табл. 2).

Така ж тенденція спостерігалася при оцінці інтервалу QT (QTt). Інтервал QT був вірогідно довший у групі ЗА через 15 хвилин після початку анестезії і становив $440,00 \pm 33,09$ проти $400,70 \pm 23,18$ у групі РА ($p = 0,04$). Через 1 годину після початку анестезії QTt був довший у групі РА і становив $390,22 \pm 23,60$ проти $410,1 \pm 30,1$ у групі ЗА ($p = 0,05$).

Немає статистичної різниці між загальною та регіонарною анестезією протягом 6–24 годин після анестезії. Не спостерігалися патологічні QTt у жодного з учасників дослідження (табл. 3).

Під час дослідження також оцінювалася задоволеність пацієнтів анестезією. Найвищу задоволеність анестезією виявляли пацієнти з регіонарною анестезією з помірною седацією на рівні RASS-1/-2. Найменш задоволеними були пацієнти з регіонарною анестезією в ясній свідомості (рис. 3).

Обговорення

Основною метою дослідження було порівняти частоту субклінічних порушень ритму у пацієнтів, яким виконувалися хірургічні втручання травматологічного профілю, та визначити більш безпечний у контексті кардіотоксичності метод анестезії.

Під час аналізу результатів було отримано достатньо високі значення епізодів депресії сегмента ST в обох

групах. Можна припустити, що причиною цього можуть бути відстрочені наслідки забою міокарда вибуховою хвилею та період анемії, який супроводжував травму в значній частки пацієнтів у ранньому періоді. Варто зазначити, що більша частина пацієнтів, що були залучені у дослідження, мали мінно-вибухову травму або уламкове ураження кінцівок, грудної та черевної порожнини. Епізоди брадикардії та гіпотензії в інтраопераційному періоді при проведенні загальної анестезії могли спричинити гіперперфузію міокарда і також могли спровокувати частину випадків екстрасистолії та депресії ST.

Вища частота екстрасистолії в періопераційному періоді може бути пов'язана з кардіодепресивним ефектом севофлурану та пропофолу, тоді як кардіодепресивні ефекти регіонарної анестезії вірогідно нижчі.

Періодично тренди спеціальності схиляються то в бік регіонарних блокад, то в бік загальної анестезії. У цілому ж на даному етапі розвитку анестезіології і загальна, і регіонарна анестезія є достатньо безпечною для пацієнтів та з мінімізованими системними впливами. Тому дискусії й клінічні дослідження щодо вибору оптимального методу анестезіологічного забезпечення досі тривають.

Зокрема, у дослідженні загальної та регіонарної анестезії у контексті короткочасних ускладнень після артропластики коліна, проведеному в Південній Кореї у 2023 році [11], продемонстровано, що вибір методики анестезії не вплинув на смертність, рівень гемотрансфузій або тривалість перебування в стаціонарі. Однак серйозні ускладнення, зокрема інфаркт міокарда та гостре пошкодження нирок, госпіталізація до відділення інтенсивної терапії та загальна вартість втручання були вищими в групі загальної анестезії порівняно з групою регіонарної анестезії. Таким чином, регіонарна анестезія була визнана методом вибору у пацієнтів із супутніми захворюваннями, високими ризиками інфаркту міокарда та гострого пошкодження нирок. Окрім того, є дані, що загальна анестезія може бути пов'язана з ранньою інфекцією післяопераційної рани в ортопедичних пацієнтів [12]. Навіть при порівнянні загальної та спінальної анестезії, яка також має виражені гемодинамічні ефекти, низка досліджень демонструє, що загальна анестезія може бути пов'язана з дещо збільшеним часом у палаті пробудження, післяопераційним перебуванням у стаціонарі, частотою гемотрансфузій та частотою інфекцій у місці хірургічного втручання при операціях травматологічного профілю [13–16].

Тому в цілому, якщо брати до уваги публікації за останні 10 років, можна дійти висновку, що при виконанні анестезії для пацієнтів травматологічного та

хірургічного профілю переваг регіонарної анестезії все ще значно більше.

Водночас, якщо брати до уваги задоволення пацієнтів анестезією та рівень періопераційного стресу, то значна кількість опублікованих досліджень демонструють кращі показники у групі, де була комбінація седації з регіонарною анестезією або ж навіть загальна анестезія з мультимодальним післяопераційним знеболюванням. Усе-таки для пацієнта навіть детальна психопрофілактика не зменшує той факт, що анксиолізис та відсутність свідомості в операційній краще впливають на отриманий суб'єктивний періопераційний досвід [4, 17]. Таким чином, у пацієнтів з коморбідністю вибір анестезії перш за все визначається медичними показаннями, тоді як пацієнти молодого віку не матимуть суттєвих негативних ефектів, якщо віддадуть перевагу загальній анестезії чи принаймні седації в комбінації із регіонарною анестезією.

Висновки

Регіонарна анестезія має менші гемодинамічні ефекти і є опцією вибору в пацієнтів з коморбідністю з боку серцево-судинної системи. Водночас у субмаксимальних дозах місцевий анестетик може спричинити подовження інтервалу QT та дисперсію QT, що може збільшити ризик серцево-судинних катастроф та ранньої серцевої смерті. Тому у пацієнтів старшого віку та з наявними факторами ризику необхідно враховувати аритмогенну дію місцевих анестетиків і коригувати дозу.

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

Інформація про фінансування. Стаття написана в межах виконання прикладної науково-дослідної роботи «Оптимізація алгоритму проведення регіонарних технік знеболення у пацієнтів з травмою з метою зниження ризиків системної токсичності місцевих анестетиків та пошкоджень нервових сплетень». Номер державної реєстрації 0123U101090.

Список літератури

1. Azma T, Kawai K, Okida M, Okada K, Tamura H. Use of the laryngeal mask airway in combination with regional anesthesia facilitates induction and emergence from general anesthesia in patients undergoing colorectal surgery. *Hiroshima J Med Sci*. 2002 Dec;51(4):89-92. PMID: 12587616.
2. Goeller JK, Bhalla T, Tobias JD. Combined use of neuraxial and general anesthesia during major abdominal procedures in neonates and infants. *Paediatr Anaesth*. 2014 Jun;24(6):553-60. doi: 10.1111/pan.12384. Epub 2014 Mar 10. PMID: 24612266.
3. Toleska M, Dimitrovski A, Dimitrovska NT. Comparison Among Opioid-Based, Low Opioid and Opioid Free Anesthesia in Colorectal Oncologic Surgery. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2023 Mar 29;44(1):117-126. doi: 10.2478/prilozi-2023-0013. PMID: 36987755.
4. Greimel F, Maderbacher G, Baier C, Keshmiri A, Schwarz T, Zeman F, Meissner W, Grifka J, Benditz A. Multicenter cohort-study of 15326 cases analyzing patient satisfaction and perioperative pain

management: general, regional and combination anesthesia in knee arthroplasty. *Sci Rep*. 2018 Feb 27;8(1):3723. doi: 10.1038/s41598-018-22146-7. PMID: 29487361; PMCID: PMC5829078.

5. Huang W, Yu TY, Long WF, Xiao JB. [Application of Transcutaneous Electrical Acupoint Stimulation Combined with Transversus Abdominis Plane Block to Enhanced Recovery After Surgery in Patients Undergoing Laparoscopic Colorectal Cancer Resection: A Randomized Controlled Clinical Trial]. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2018 Oct 25;43(10):611-5. Chinese. doi: 10.13702/j.1000-0607.180005. PMID: 30365254.

6. Writing Committee for the VISION Study Investigators; Devereaux PJ, Biccard BM, Sigamani A, Xavier D, Chan MTV, Srinathan SK, et al. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels with Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA*. 2017 Apr 25;317(16):1642-1651. doi: 10.1001/jama.2017.4360. PMID: 28444280.

7. Wolfe JW, Butterworth JF. Local anesthetic systemic toxicity: update on mechanisms and treatment. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011 Oct;24(5):561-6. doi: 10.1097/ACO.0b013e32834a9394. PMID: 21841477.

8. Issue Information-Declaration of Helsinki. *J Bone Miner Res*. 2019 Feb;34(2):BM i-BM ii. doi: 10.1002/jbmr.3489. PMID: 30762930.

9. Bozkurt P, Süzer O, Ekici E, Demirci O, Kaya G, Hacıbekiroğlu M. Effects of bupivacaine used with sevoflurane on the rhythm and contractility in the isolated rat heart. *Eur J Anaesthesiol*. 2003 Mar;20(3):199-204. doi: 10.1017/s0265021503000346. PMID: 12650490.

10. Thomas S, Borges F, Bhandari M, De Beer J, Urrutia Cuch G, Adili A, et al.; VISION Investigators. Association Between Myocardial Injury and Cardiovascular Outcomes of Orthopaedic Surgery: A Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Substudy. *J Bone Joint Surg Am*. 2020 May 20;102(10):880-888. doi: 10.2106/JBJS.18.01305. PMID: 32118652.

11. Lee S, Kim MK, Ahn E, Jung Y. Comparison of general and regional anesthesia on short-term complications in patients undergoing total knee arthroplasty: A retrospective study using national health insurance service-national sample cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Feb 22;102(8):e33032. doi: 10.1097/MD.00000000000033032. PMID: 36827051.

12. Scholten R, Leijten B, Hannink G, Kamphuis ET, Somford MP, van Susante JLC. General anesthesia might be associated with early periprosthetic joint infection: an observational study of 3,909 arthroplasties. *Acta Orthop*. 2019 Dec;90(6):554-558. doi: 10.1080/17453674.2019.1644069. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31339401; PMCID: PMC6844397.

13. Park YB, Chae WS, Park SH, Yu JS, Lee SG, Yim SJ. Comparison of Short-Term Complications of General and Spinal Anesthesia for Primary Unilateral Total Knee Arthroplasty. *Knee Surg Relat Res*. 2017 Jun 1;29(2):96-103. doi: 10.5792/ksrr.16.009. PMID: 28545173; PMCID: PMC5450584.

14. Pugely AJ, Martin CT, Gao Y, Mendoza-Lattes S, Callaghan JJ. Differences in short-term complications between spinal and general anesthesia for primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Feb 6;95(3):193-9. doi: 10.2106/JBJS.K.01682. PMID: 23269359.

15. Paziuk TM, Luzzi AJ, Fleischman AN, Goswami K, Schwenk ES, Levicoff EA, Parvizi J. General vs Spinal Anesthesia for Total Joint Arthroplasty: A Single-Institution Observational Review. *J Arthroplasty*. 2020 Apr;35(4):955-959. doi: 10.1016/j.arth.2019.11.019. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31983564.

16. Berstock JR, Beswick AD, López-López JA, Whitehouse MR, Blom AW. Mortality After Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review of Incidence, Temporal Trends, and Risk Factors. *J Bone Joint Surg Am.* 2018 Jun 20;100(12):1064-1070. doi: 10.2106/JBJS.17.00249. PMID: 29916935.

17. Berninger MT, Friederichs J, Leidinger W, Augat P, Bühren V, Fulghum C, Reng W. Effect of local infiltration analgesia, pe-

ripheral nerve blocks, general and spinal anesthesia on early functional recovery and pain control in total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018 Jul 18;19(1):232. doi: 10.1186/s12891-018-2154-z. PMID: 30021587; PMCID: PMC6052689.

Отримано/Received 14.07.2024

Рецензовано/Revised 21.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 28.07.2024 ■

Information about authors

Nataliia Semenka, PhD-student, Department of Surgery, Anesthesiology and Intensive Care, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: natashasemenko@gmail.com; phone: +380 (68) 678-34-12; <https://orcid.org/0000-0001-8235-386X>

Iurii Kuchyn, MD, DSc, PhD, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Professor at the Department of Surgery, Anesthesiology and Intensive Care, Director of the Postgraduate Education Institute, Rector of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: kuchyn2@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9667-1911>

Kateryna Bielka, PhD in Medicine, Doctoral Student, Associate Professor, Department of Surgery, Anesthesiology and Intensive Care, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Ukraine; e-mail: ekateryna.bielka@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1185-6835>

Michael Frank, Anesthesiologist, PhD-student, Department of Surgery, Anesthesiology and Intensive Care, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: mlfrank300@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-6693-1202>

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. This study is a part of the research programme funded by the Ministry of Health of Ukraine "Optimization of the algorithm for performing regional analgesia techniques in trauma patients in order to reduce the risks of systemic toxicity of local anesthetics and damage to nerve plexuses." Registration number 0123U101090.

N.M. Semenka, Iu.L. Kuchyn, K.Yu. Bielka, M.S. Frank
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Comparison of the regional and general anesthesia as a risk factor of perioperative arrhythmia: a two-group observational study

Abstract. Background. Regional anesthesia has become widely used in routine anesthesiology practice, it is considered a safer method of anesthesia in older patients and those with concomitant pathology. Nevertheless, both general and regional anesthesia have side effects on the cardiovascular system. The cardiotoxic effect of anesthesia in one way or another is present with any variant of anesthesia. One of the most transparent signs is rhythm alterations on the ECG. These changes can occur not only intraoperatively, but also in the early postoperative period, have an asymptomatic clinical course. But the presence of these signs can have a negative impact on the patient's prognosis. That is why we performed daily Holter monitoring for patients undergoing trauma surgery. The purpose of the study was to compare regional and general anesthesia as a risk factor for perioperative rhythm disturbances. **Materials and methods.** It was a 2-group observational study that included 120 trauma patients undergoing surgery using general (group GA) or regional anesthesia (group RA). Postoperative Holter monitoring lasted 24 hours. Further analysis of the recording included the assessment of the presence of ischemic changes or extrasystoles. **Results.** The incidence of ST-depression episodes within 24 perioperative hours was 10 % in

the GA group compared to 3 % in the RA group. In the GA group, the percentage of extrasystole was significantly higher compared to the RA group: 1.5 ± 2.1 % versus 0.7 ± 1.3 % ($p = 0.0145$). An increase in Qtd was significantly higher in the GA group 15 minutes after the start of anesthesia (51.31 ± 23.09) compared to the RA group (40.70 ± 19.97 ; $p = 0.008$). At the same time, QT dispersion was statistically significantly higher in the RA group 1 hour after the start of anesthesia compared to the GA group — 38.22 ± 12.30 versus 50.1 ± 19.5 ($p = 0.04$). The QT interval was significantly longer in the GA group 15 minutes after the start of anesthesia: 440.00 ± 33.09 versus 400.70 ± 23.18 in the RA group ($p = 0.04$). One hour after the start of anesthesia, QTt was longer in the RA group: 390.22 ± 23.60 versus 410.1 ± 30.1 in the GA group ($p = 0.05$). **Conclusions.** Regional anesthesia has less hemodynamic effects and is the method of choice in patients with cardiovascular comorbidity. However, given the risk of cardiotoxicity due to the resorptive effect of the local anesthetic, in older patients and with existing risk factors, it is crucial to account for the arrhythmogenic effects of local anesthetics and adjust the dosage accordingly.

Keywords: regional anesthesia; cardiac toxicity; rhythm alterations; general anesthesia

Минка Н.В.¹, Тютюнник А.Г.¹, Минка В.Ю.^{1,2}, Кобеляцький Ю.Ю.¹¹Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна²Клініка «МДЕНТ», м. Дніпро, Україна

Анестезія стовбура головного мозку як ускладнення ретробульбарного блока (клінічний випадок)

Резюме. Метою цієї статті є наведення клінічного випадку виникнення анестезії стовбура головного мозку у пацієнта після виконання ретробульбарного блока. Місцева анестезія є надзвичайно поширеною та ефективною при знеболюванні пацієнтів офтальмохірургічного профіля. Це пов'язано з відносною простотою виконання блоків та їх безпечністю. Проте при використанні місцевої анестезії можливе виникнення ускладнень, як локальних, так і системних. Анестезія стовбура головного мозку є одним з варіантів системного ускладнення ретробульбарного блока, що може загрожувати життю пацієнта. Виконання описаних в цій статті заходів дозволяє знизити ймовірність виникнення цього тяжкого ускладнення, а невідкладна інтенсивна терапія при розвитку анестезії стовбура головного мозку — зберегти здоров'я та життя пацієнту.

Ключові слова: травма ока; ретробульбарна блокада; анестезія стовбура головного мозку

Вступ

Місцева анестезія є дуже поширеною в офтальмохірургічній практиці [1]. Не існує цілком безпечної методики офтальмохірургічної анестезії. Можливі ускладнення можуть бути пов'язані з самим анестетиком або технікою блока. Також ускладнення поділяються на місцеві (хемоз, крововилив, перфорація очного яблука, ураження зорового нерва, птоз) та системні (у результаті анафілактичної реакції на місцевий анестетик, ненавмисної ін'єкції або дифузії в системний кровообіг, ін'єкції в субарахноїдальний простір) [2].

Частота ускладнень з боку ЦНС при ретробульбарній анестезії (РБА) у літературі варіює. Серед 6000 пацієнтів, які перенесли РБА, Nicoll та ін. повідомили, що у 1 з 375 (0,27 %) пацієнтів розвинулися ускладнення з боку ЦНС, і 1 із 700 з них було описане як небезпечне для життя. Гамільтон описав три випадки анестезії стовбура головного мозку (brainstem anesthesia — BSA) з 1500 послідовних випадків [1].

Серед факторів ризику виникнення BSA в літературі описуються анатомічні варіації будови орбіти

пацієнта, проте основною причиною є неправильна техніка блокади. Під час офтальмологічної блокади місцевий анестетик може досягати ЦНС двома шляхами: шляхом випадкового проколу очної артерії або випадкового проколу мозкових оболонок, які оточують зоровий нерв (рис. 1), з наступним розсіюванням анестетика до субарахноїдального простору [13]. У цьому випадку, залежно від об'єму та концентрації діючої речовини, може розвинутися двосторонній мідріаз, сплутаність свідомості та симпатична гіперактивність, а також блокада стовбура мозку (рис. 2) із зупинкою дихання; або, рідко, анестетик може досягати розширення спинного мозку, додаючи гіпотензію, брадикардію та квадриплегію до описаних вище симптомів [3].

Клінічна картина BSA серед описаних у літературі випадків значно варіює. Повідомляється про виникнення у пацієнтів втрати свідомості, апное та брадикардії [4–6]. Задokumentовані також випадки дизартрії [7], пареза око рухового нерва [8], двобічної втрати слуху [9], локалізованих судом з наступним геміпарезом [10].

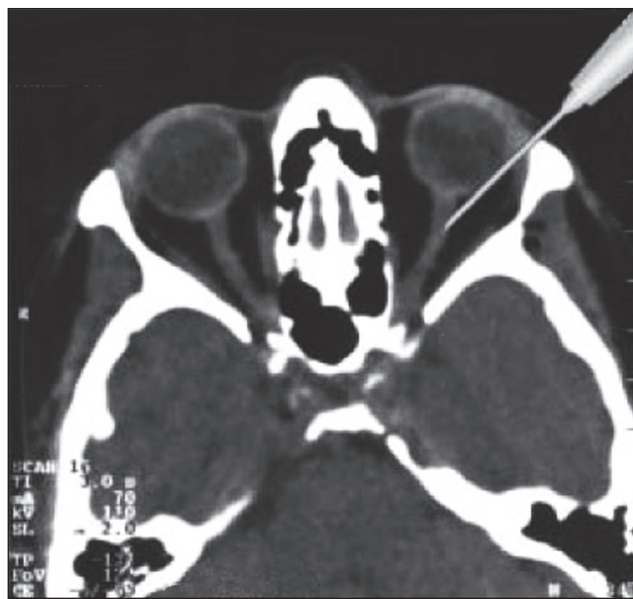


Рисунок 1. КТ-знімок, що демонструє пошкодження голкою оболонки зорового нерва. Clinical Informations. Rev. Bras. Anesthesiol. 57 (4). Aug 2007; <https://doi.org/10.1590/S0034-70942007000400006>

Найважливішим моментом залишається раннє розпізнавання ускладнення та негайне призначення відповідного лікування. Рекомендується спостерігати за пацієнтом протягом перших 15 хвилин після ін'єкції. Лікування включає базове та розширене життєзабезпечення у вигляді контролю прохідності дихальних шляхів і респіраторної підтримки з уведенням 100% кисню. За необхідності можуть бути додані інтубація трахеї та серцево-легенева реанімація, зокрема введення інфузійних розчинів, вазопресорна підтримка кровообігу та підтримання показників життєдіяльності й насичення киснем. Також рекомендується проводити моніторинг за допомогою пульсоксиметрії, ЕКГ та вимірювання АТ у всіх пацієнтів, яким заплановано великі операції на очах, як під час офтальмологічної блокади, так і під час оперативного втручання. Якщо розпочато негайну медичну допомогу, результат зазвичай сприятливий [1].

Для зниження ризику виникнення BSA:

1. Адекватне передопераційне консультування пацієнтів з описом процедури блокади допоможе поліпшити їх співпрацю та утримання погляду у визначеному положенні. Пацієнту потрібно дати вказівку дивитись прямо перед собою.
2. Добре володіння методикою виконання блокади та знання лікарем анатомії орбіти.
3. Використання голок відповідного розміру з правильним розташуванням вістря під час процедури (рекомендується, щоб довжина голки не перевищувала 31 мм, щоб запобігти перфорації нерва) [11]. У наш час для ретро- та перибульбарних блокувань рекомендовано використовувати голки 25G і довжиною 31 мм.
4. Вважається, що голки без ріжучого вістря і з тупим заокругленим кінцем відштовхують судини, а не врізаються в них.
5. Рекомендовано використання невеликого об'єму анестетика (зазвичай достатньо від 2 до 5 мл для отримання необхідного анестезуючого ефекту).

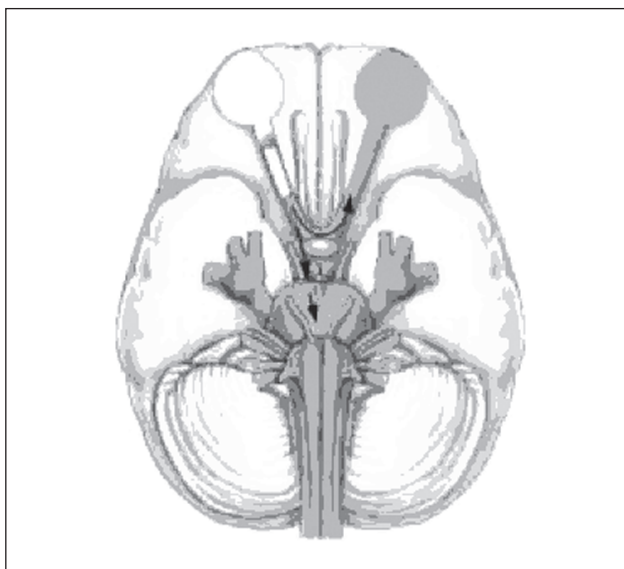


Рисунок 2. Шлях поширення місцевого анестетика при введенні в оболонку зорового нерва (він поширюється до контралатерального ока, через перехрест зорових нервів до ЦНС). Clinical Informations. Rev. Bras. Anesthesiol. 57 (4). Aug 2007; <https://doi.org/10.1590/S0034-70942007000400006>

6. Під час ін'єкції можливо виконувати «тест на погодювання». У цьому тесті після того, як голка знаходиться в орбіті, але до введення анестетика, вона переміщується з боку в бік. Будь-який поворот ока свідчить про можливу перфорацію склери, зорового нерва або екстраокулярного м'яза. Якщо цей тест позитивний, рекомендується видалити голку до ін'єкції [1, 12].

Клінічний випадок

Пацієнт Л., 1987 року народження, доставлений в КП «ДОКОЛ» з діагнозом «проникне поранення ока» з метою проведення ургентного оперативного втручання в обсязі ПХО поранення склери з видаленням стороннього тіла орбіти лівого ока.

При госпіталізації оглянутий лікарем-анестезіологом. З анамнезу відомо, що пацієнт військовослужбовець. Травма отримана під час бойових дій. Хронічні захворювання та алергічні реакції на лікарські засоби в анамнезі пацієнт заперечив.

Для виконання оперативного втручання пацієнту була зроблена ретробульбарна блокада голкою 21G (25 мм, гостра одноразова голка) за стандартною методикою із введенням 4 мл лідокаїну 2%. Можливе внутрішньосудинне введення анестетика було виключено шляхом аспіраційної проби. Особливостей або ускладнень під час виконання блокади не спостерігалось. Через 5 хвилин після виконання анестезії пацієнт поскаржився на відчуття оніміння губ та язика, спостерігалось виникнення зорових і слухових галюцинацій, порушення артикуляції, паралітичне розширення зіниць з відсутністю реакції на світло. У подальшому стан пацієнта швидко погіршувався через втрату свідомості та зупинку дихання. Негайно розпочато ручну вентиляцію 100% киснем за допомогою лицьової маски. У зв'язку з виникненням ускладнення пацієнту виконане

встановлення ларингеальної маски та розпочато МРП у режимі SIMV. Пацієнта переведено до реанімаційного відділення та призначено КТ-дослідження ГМ для виключення ГПМК. Через 60 хвилин після появи перших симптомів пацієнт опритомнів. На фоні позитивної динаміки після видалення ларингеальної маски пацієнт у свідомості, доступний продуктивному контакту, неврологічний статус без особливостей, вітальні функції стабільні. КТ головного мозку в межах вікової норми.

Висновки

З огляду на вищенаведену клінічну картину, швидкий регрес симптоматики та дані КТ-сканування ГМ було зроблено висновок про виникнення у пацієнта ускладнення ретробульбарного блока у вигляді анестезії стовбура головного мозку. БСА була розцінена як найбільш імовірне системне ускладнення через відсутність в анамнезі пацієнта даних про непереносимість лікарських засобів (що могло би свідчити на користь анафілаксії) та відсутність вираженої брадіаритмії (що вказувало би на виникнення окулокардіального рефлексу або на ненавмисне внутрішньосудинне введення місцевого анестетика).

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

Внесок авторів. Минка Н.В. — збір даних та аналіз; Тютюнник А.Г. — написання тексту; Минка В.Ю. — літературний огляд; Кобеляцький Ю.Ю. — остаточне затвердження статті.

Список літератури

1. Tolesa K, Gebreal GW. Brainstem Anesthesia after Retrobulbar Block: A Case Report and Review of Literature. *Ethiop J Health Sci.* 2016;26(6):589-594. doi: 10.4314/ejhs.v26i6.13.

2. Hamilton RC. A discourse on the complications of retrobulbar and peribulbar blockade. *Can J Ophthalmol.* 2000;35:363-372.

3. Carneiro HM, Oliveira B, Avila MP, Alves Neto O. Anestesia do tronco encefálico após bloqueio retrobulbar extraconal: é possível evitar? Relato de caso [Brainstem anesthesia after extraconal retrobulbar block: can it be avoided? Case report]. *Rev Bras Anestesiol.* 2007 Aug;57(4):391-400. Portuguese. doi: 10.1590/s0034-70942007000400006. PMID: 19462114.

4. Gunja N, Varshney K. Brainstem anaesthesia after retrobulbar block: A rare cause of coma presenting to the emergency department. *Emerg Med Australas.* 2006;18:83-85.

5. Schönfeld CL, Brinkschmidt T. Brainstem anesthesia with respiratory arrest after retrobulbar block — a case report with a review of literature. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2000;217(2):130-132.

6. Ashaye AO, Ubah JN, Sotumbi PT. Respiratory arrest after retrobulbar anaesthesia. *Est Afr J Med.* 2002;21(4):343-344.

7. Rosen WJ. Brainstem anesthesia presenting as dysarthria. *J Cataract Refract Surg.* 1999;25:1170-1171.

8. Aranda Calleja MA, Martinez Pueyo A, Bellido Cuellar S, Garcia Ruiz P. III cranial nerve palsy and brainstem disfunction following retrobulbar anaesthesia. *Neurologia.* 2011;26(9):563-564.

9. George RB, Hackett J. Bilateral hearing loss following a retrobulbar block. *Can J Anaesth.* 2005;52(10):1054-1057.

10. Pragt E, van Zundert AA, Kumar CM. Delayed convulsions and brief contralateral hemiparesis after retrobulbarblock. *Reg Anesth Pain Med.* 2006;31(3):275-278.

11. Kostadinov I, Hostnik A, Cvenkel B, Potočník I. Brainstem Anaesthesia after Retrobulbar Block. *Open Med (Wars).* 2019;14:287-291.

12. Wang YL, Lan GR, Zou X, Wang EQ, Dai RP, Chen YX. Apnea caused by retrobulbar anesthesia: A case report. *World journal of clinical cases.* 2022;10(31):11646-11651. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i31.11646>.

Отримано/Received 12.07.2024

Рецензовано/Revised 19.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.07.2024

Information about authors

Nadiya V. Mynka, PhD in Medicine, Assistant, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: nice.barannik@gmail.com, 410_07@dmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5024-911X>

Andriy Tutunyk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 410_05@dmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0594-0889>

Volodymyr Yu. Mynka, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: nice.barannik@ukr.net; Anesthesiologist, MDENT Clinic, Dnipro, Ukraine

Yuriy Kobelyatsky, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: kobelyatsky@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8504-6125>

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. N.V. Mynka — data collection and analysis; A.G. Tutunyk — writing text; V.Yu. Mynka — literature review; Yu.Yu. Kobelyatsky — final approval of the article.

N.V. Mynka¹, A.G. Tutunyk¹, V.Yu. Mynka^{1,2}, Yu.Yu. Kobelyatsky¹

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²MDENT Clinic, Dnipro, Ukraine

Brainstem anesthesia as a complication of retrobulbar block (a case report)

Abstract. The aim of this article is to present a clinical case of brainstem anesthesia after retrobulbar block. Local anesthesia is widely used and an effective method in ophthalmic surgery. It's based on relatively simple technique of nerve blocks and their safety. However, there is a risk of both local and systemic complications after local anesthesia. Brainstem anesthesia is one of

life-threatening systemic complications after retrobulbar block. Implementation of preventive measures described in this article can decrease the risk of this severe complication and emergency care in brainstem anesthesia can save patient's health and life.

Keywords: ocular trauma; retrobulbar block; brainstem anesthesia

УДК 616.366-089.87-089.817:611.366

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.7.2024.1785>

Чуклін С.М., Чуклін С.С.

Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

Як безпечно виконати лапароскопічну холецистектомію: анатомічні орієнтири

Резюме. Рівень ушкодження жовчних проток при лапароскопічній холецистектомії залишається вищим, ніж при відкритій холецистектомії. Інтраопераційні пошкодження здебільшого є результатом неправильної інтерпретації анатомічних структур через серйозне запалення або топографічні зміни. Стандартна лапароскопічна холецистектомія потребує правильної дисекції трикутника Calot для досягнення критичного погляду на безпеку (CVS — critical view of safety). CVS є кінцевим продуктом процесу дисекції, і пошкодження жовчних проток виникають до завершення цього процесу. CVS не завжди можна досягти у випадках тяжкого холециститу через технічні труднощі. Повна стратегія безпеки повинна включати раннє розпізнавання труднощів та ідентифікацію холецистектомій у випадках, коли неможливо досягти CVS, щоб використовувати нові інтраопераційні технології для уточнення анатомії. Фіксовані анатомічні орієнтири можуть допомогти в орієнтації для правильного визначення хірургічної анатомії під час операції. У цьому огляді міститься інформація про критичні орієнтири для оцінки розташування життєво важливих структур у скомпрометованих анатомічних умовах.

Ключові слова: лапароскопічна холецистектомія; критичний погляд на безпеку; анатомічні орієнтири

Лапароскопічна холецистектомія (ЛХЕ) є однією з найчастіше виконуваних хірургічних операцій у Європі [1]. Повідомляється, що частота пошкоджень жовчних проток при ній становить 0,4–1,5 % [2–4]. Ця тенденція зберігається, незважаючи на численні спроби зменшити кількість інтраопераційних інцидентів шляхом використання кращої підготовки, удосконалених хірургічних інструментів, методів візуалізації або стратегічних концепцій, таких як критичний погляд на безпеку (CVS — critical view of safety) [5].

Найважливішим інструментом хірурга для безпечно-го виконання ЛХЕ є знання анатомії та використання правильної техніки [5, 6]. Безпека ЛХЕ залежить від правильної дисекції печінково-міхурового трикутника (ПМТ), яка може бути складною через спайковий процес унаслідок попередньої операції, аномальної анатомії та тяжкого запалення [7]. Помилкова ідентифікація збільшує частоту ушкоджень жовчних проток (УЖП): загальну жовчну протоку (ЗЖП) часто приймають за міхурову (МП) і, рідше, аберантні печінкові протоки помилково приймають за міхурові [8]. Отже,

точна ідентифікація анатомії жовчних шляхів, часто мінливої, є ключовим чинником у профілактиці УЖП під час ЛХЕ [9]. Встановлено, що CVS зменшує частоту, а часом і усуває УЖП [5]. Проте на CVS може вплинути серйозний запальний процес, що охоплює жовчний міхур (ЖМ) і прилеглий трикутник Calot. Це підкреслює потребу в анатомічному орієнтирі, який би дозволяв безпечну дисекцію під час ЛХЕ, незважаючи на запалення і фіброз. У літературі описано декілька різних методів орієнтування [10]. Також було запропоновано низку досліджень, таких як контрастна інтраопераційна холангіографія, флуоресцентна холангіографія з використанням ін'єкції індоціанінового зеленого для безпечнішої ЛХЕ [11].

У цій статті ми розглядаємо сучасні підходи для правильної анатомічної орієнтації при ЛХЕ, особливо в тяжких випадках. Для цього ми використали літературні джерела, отримані при пошуку в базах даних MedLine і Scopus.

Sutherland писав про важливість когнітивних інструментів для запобігання пошкодженням жовчних

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojnij»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Чуклін Сергій Миколайович, доктор медичних наук, професор, кафедра хірургії, Медичний центр Святої Параскеви, вул. Софії Яблонської, 7, м. Львів, 79019, Україна; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; тел.: +380 (50) 989-25-59

For correspondence: Serge M. Chooklin, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Surgery, Saint Paraskeva Medical Center, Sophia Yablonska st., 7, Lviv, 79019, Ukraine; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; phone: +380 (50) 989-25-59

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

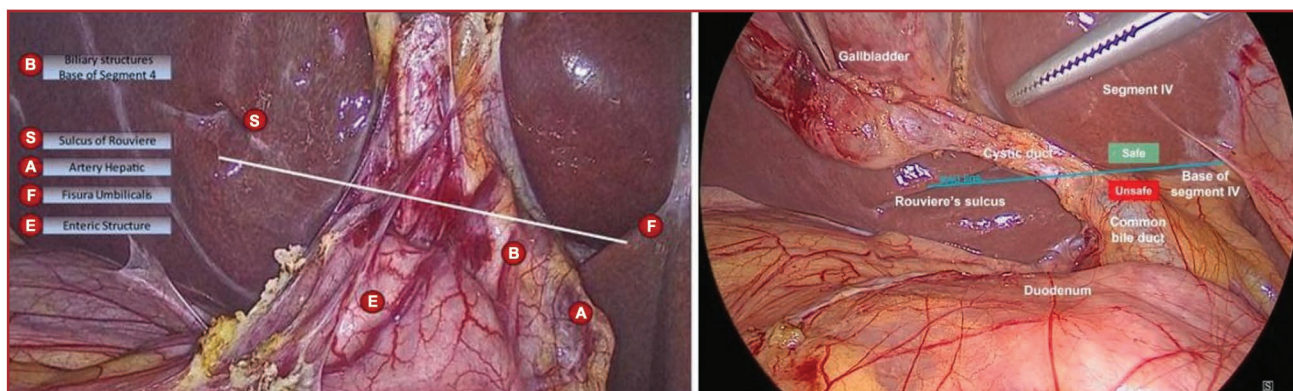


Рисунок 1. B-SAFE: B — жовчні структури та основа IV сегмента; S — борозна Rouvière; A — печінкова артерія; F — fisura umbilicalis; E — кишкова структура. Біла лінія — лінія R4U ([13, 14], відкритий доступ)

проток і визначив «повільний аналітичний режим» і «швидкий режим мислення» під час операції на ЖМ. Автор запропонував акронім ситуаційної обізнаності — B-SAFE, припускаючи, що хірурги повинні використовувати постійний тайм-аут і підтвердження анатомічних «безпечних» орієнтирів [12] (рис. 1). Найважливішими орієнтирами є борозна Rouvière (RS — Rouvière's sulcus), лінія R4U, ЗЖП, власна/ліва печінкова артерія, IV сегмент печінки, пупкова щілина і кишкові структури (шлунок, дванадцятипала кишка і товста кишка) (рис. 1) [13].

Фіксовані анатомічні орієнтири можуть допомогти в правильній орієнтації хірургічної анатомії під час ЛХЕ. Хірург повинен знати їх, оскільки вони можуть допомогти точно визначити «безпечну зону», особливо в складних випадках.

Борозна Rouvière

Борозна Rouvière, яку також називають incisura hepatis dextra або Gans incisura, — це похила борозна діаметром 2–5 см, яка проходить праворуч від воріт печінки над хвостатою часткою і містить праву задню портальну ніжку (рис. 2) [15]. Вона становить значний інтерес як корисний анатомічний орієнтир для запобігання УЖП [16, 17].

Номенклатура різних візерунків RS не була стандартизована анатомами. Сучасні терміни, які використовуються для опису структур RS, походять з лапароскопічних досліджень, під час яких існує максимальна потреба в запобіганні УЖП [16, 18]. Залежно від зовнішнього вигляду RS було виділено чотири її типи (табл. 1, рис. 3) [19].

Kumar зі співавторів [20] анатомічно класифікували RS як глибоку, вузьку (щілинну) або рубцеву. Якщо RS була глибокою і достатньо широкою (сантиметровою), її описували як глибоку. Крім того, було зроблено примітку щодо того, відкритою (рис. 4A) чи закритою (рис. 4B) була глибока борозна, залежно від того, яким був її медіальний кінець у бік воріт печінки. При відкритому типі ворітні структури є видимими. Якщо RS була занадто малою за своєю глибиною та шириною (субсантиметрова), так що можна було виміряти лише довжину, її називали щілиною (рис. 4C). Іноді RS може виглядати тільки як рубець і навіть бути відсутньою (рис. 4D).

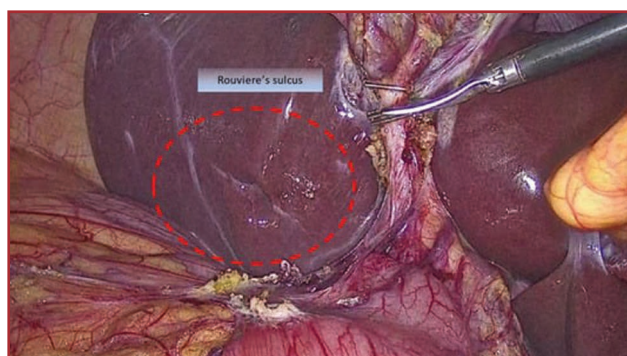


Рисунок 2. Інтраопераційне зображення борозни Rouvière (обведене червоною пунктирною лінією). Ділянка над площиною, яка перетинає RS під четвертим сегментом печінки в напрямку пупкової зв'язки, має бути безпечною для дисекції ([14], відкритий доступ)

У своєму дослідженні Wang зі співавторів [21] використовували класифікацію, яка включала відкритий, злитий тип і відсутність RS (рис. 5–7).

Abdelfattah у своєму дослідженні при проведенні ЛХЕ у 86 % випадків виявив RS з певними анатомічними характеристиками [16] (рис. 8).

Міхурова протока й міхурова артерія (МА) розташовані передньоверхньо від RS, тоді як ЗЖП знаходиться під нею [22]. Jha та співавторів [23] повідомили, що рівень ЗЖП був нижчим за рівень RS приблизно у 80 % випадків. Борозна знаходиться на одній лінії з МП і МА після завершення дисекції трикутника Calot [17]. Lockhart і Singh-Ranger [17] виявили, що при відтягненні ЖМ під час ЛХЕ RS зазвичай «вказує» на шийку ЖМ (частину, яка потім звужується до МП), і тоді її можна використовувати як орієнтир для полегшення ідентифікації та дисекції в трикутнику Calot, тим самим безпечно ідентифікуючи МП і МА (рис. 9), як прелюдію до досягнення CVS. Вони запропонували просту ознаку RANGERS (Rouvière's At Neck of Gallbladder Eases Recognition of Structures) під час ЛХЕ: Rouvière на шийці ЖМ полегшує розпізнавання структур.

Однак RS не завжди можна розпізнати, оскільки вона може бути закрыта через зрощення сальника або запальні зміни при гострому холециститі, саме тоді,

коли це найбільш необхідно. Також вона не завжди помітна через жовчні камені, що вражають шийку ЖМ.

У медичній літературі є незначні варіації в повідомленнях про частоту RS. Повідомляється, що вона візуалізується в 75–90 % пацієнтів. Про найвищу частоту випадків RS (> 90 % візуалізації) повідомили Singh зі співавт. [18] і Kumar зі співавт. [20]. Метааналіз 4495 випадків (трупних і лапароскопічних)

виявив поширеність RS у 83 % з двома типами морфології: відкритою та зрощеною [15]. Площина, що перетинає борозну, повинна бути вище від ЗЖП, що робить дисекцію попереду цієї ділянки безпечною [24]. Хірургічна дисекція починається із серозного розрізу над вентральним краєм RS для ідентифікації внутрішнього шару субсерози, визнаного безпечним орієнтиром шару дисекції під час ЛХЕ [25].

Таблиця 1. Борозна Rouvière: різні типи за класифікацією Ibrarullah і Sikora [19]

Тип	Опис
0	Відсутня або рудиментарна борозна (рис. 3а)
1	Глибока борозна:
	а) медіальний кінець борозни відкритий (рис. 3b);
	б) медіальний кінець борозни зрощений (рис. 3c);
	в) борозна зрощена посередині (рис. 3d)
2	Щілина — невелика і неглибока (< 1 см) борозна від воріт печінки (рис. 3d)
3	Рубець — повністю зрощена борозна, виглядає як білий лінійний рубець (рис. 3f)
4	Подвійна борозна (рис. 3g)
NI	Борозна не ідентифікується через підпечінкові спайки (рис. 3h)

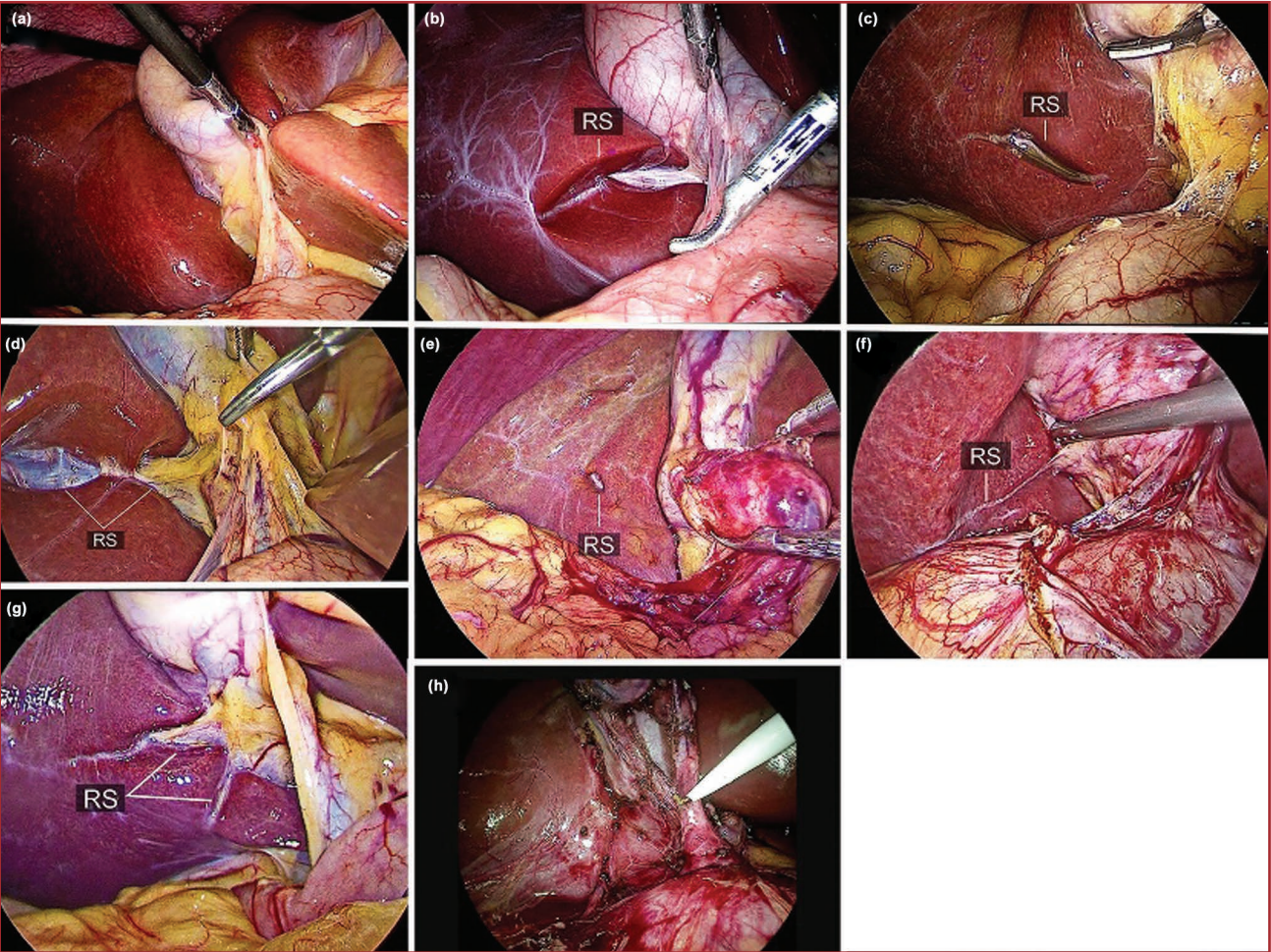


Рисунок 3. Типи борозни Rouvière: а) відсутня або рудиментарна борозна; б) медіальний кінець борозни відкритий; в) медіальний кінець зрощений; г) борозна зрощена посередині; е) щілина — невелика і неглибока (< 1 см) борозна, віддалена від воріт печінки; ф) повністю зрощена борозна, яка виглядає як білий лінійний рубець; г) подвійна борозна; h) борозна не ідентифікується ([19], з дозволу авторів)

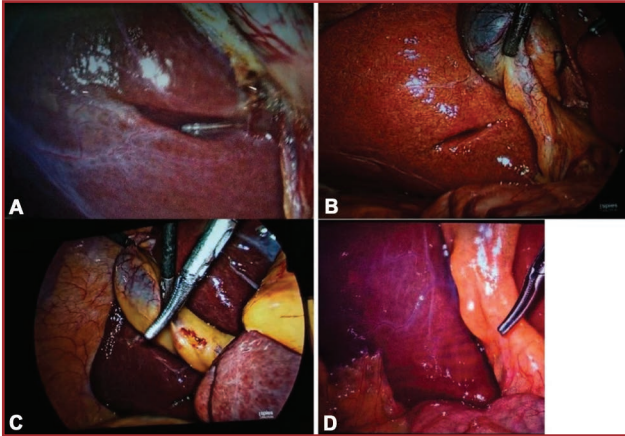


Рисунок 4. Типи борозни Rouvière: А) відкритий тип, поперечна RS; В) закритий тип, коса RS; С) щілинний тип, коса RS; D) відсутність RS ([20], відкритий доступ)

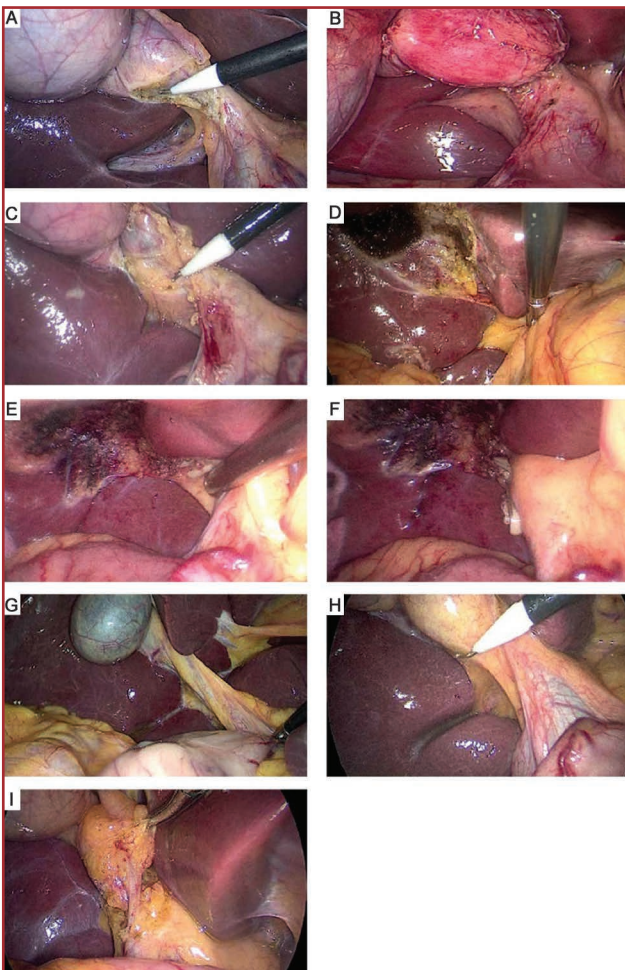


Рисунок 5. RS відкритого типу: А, В) печінкову ніжку можна побачити прямо або відокремивши верхню і нижню губи (як відкритий рот); В) дистальна частина RS частково зрощена (шрам); С) подальше зрощення в дистальній частині, яке важко відрізнити від відсутності RS без ретельної ідентифікації; D, E) ще один поширений відкритий тип RS, печінкову ніжку побачити важко, тому що RS має товсту верхню і нижню губи (як закритий рот); E, F) подальше злиття товстих губ; G-I) з подальшим потовщенням верхньої та нижньої губи дно борозни зажило раніше, ніж відкриття (перше базальне зрощення) ([21], відкритий доступ)

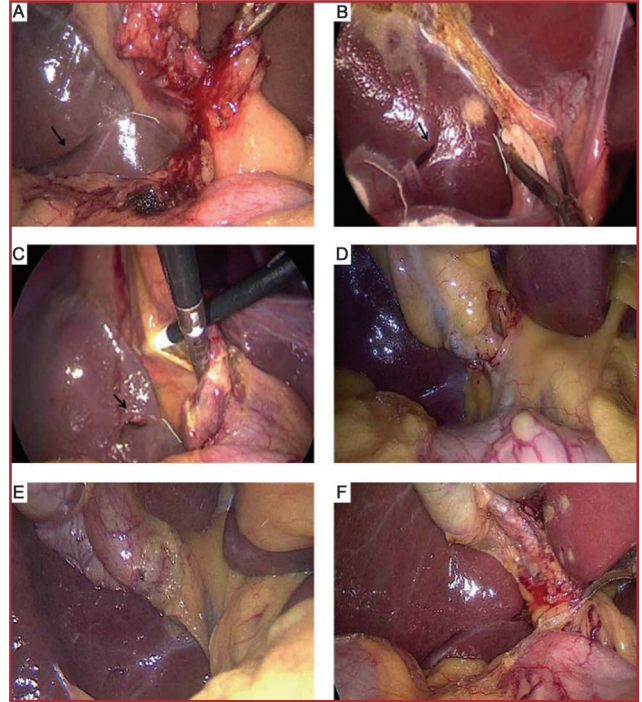


Рисунок 6. Злитий тип RS: А-С) три види злитого типу RS, отвір або щілина тягнеться від дугового вирізу правої задньої печінкової ніжки (білі лінії), далеко або поблизу, незалежно від того, чи видно печінкову ніжку в RS; D, E) дуже неглибока виїмка або отвір, що важко класифікувати як зрощений тип, але виглядає на лінії дугового вирізу правої задньої печінкової ніжки; F) наявність як проксимальних, так і дистальних тріщин може ускладнити класифікацію як відкритого або зрощеного типу ([21], відкритий доступ)

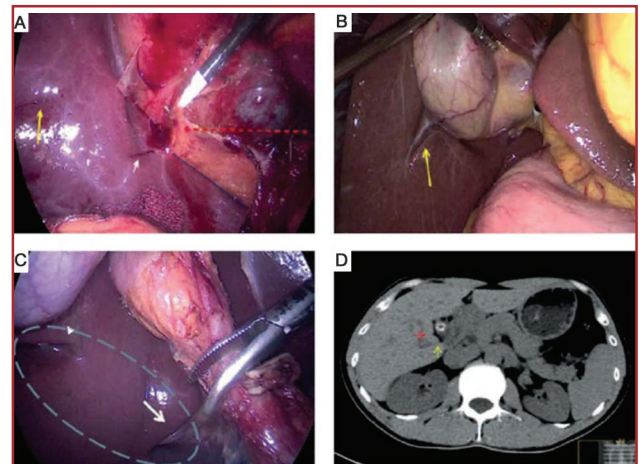


Рисунок 7. Фальшива RS: А, В) крихітна щілина (біла стрілка) тягнеться від дугового вирізу правої задньої ніжки печінки (чорна лінія); важко сказати, до якого типу вона належить. Червона пунктирна стрілка вказує на розріз заднього трикутника жовчного міхура, що належить до початкової лінії. Жовті стрілки вказують на додаткову щілину, а її кінчик не вказує на ворота печінки і не відходить від правої задньої печінкової ніжки. Це може призвести до неправильної оцінки хірургом; C, D) інтраопераційні дані та КТ того самого пацієнта; довга біла стрілка показує відкритий тип RS, який також можна спостерігати на КТ (жовта стрілка), у той час як додаткову тріщину (коротка біла стрілка) також можна спостерігати на КТ (червона стрілка). КТ показує праву задню ніжку печінки на дні RS, але немає ніжки в додатковій щілині. Ділянку, схожу на пагорб, позначено синьою пунктирною лінією з правого боку жовчного міхура, також можна побачити на КТ ([21], відкритий доступ)

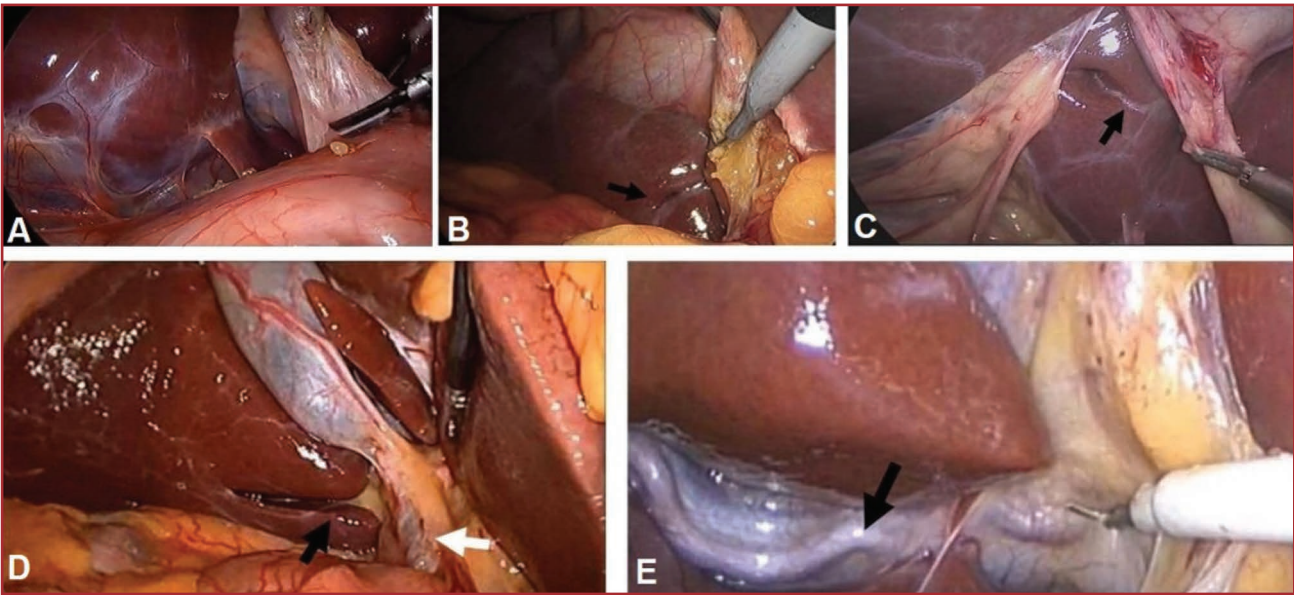


Рисунок 8. Види борозни Rouvière: А) рубцевий тип; В) щілинний тип (стрілка); С) закритий тип (стрілка показує закритий медіальний кінець); D) відкритий тип (чорна стрілка — відкритий медіальний бік борозни, біла стрілка — загальна жовчна протока); Е) відкритий тип з візуалізацією правої печінкової артерії на її дні (чорна стрілка) ([16], відкритий доступ)

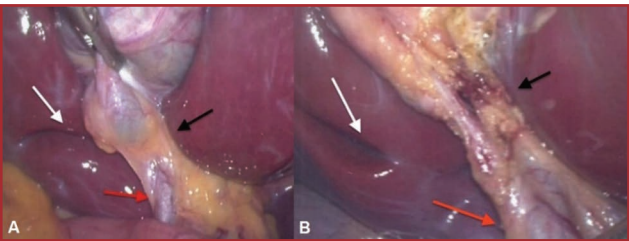


Рисунок 9. А) борозна Rouvière (біла стрілка), що вказує на шийку жовчного міхура зі структурами у вигляді трикутника Calot трохи нижче (чорна стрілка) і загальної жовчної протоки значно нижче (червона стрілка); В) борозна Rouvière (біла стрілка) під час дисекції трикутника Calot, міхурова протока й артерія чітко видні (чорна стрілка), борозна на одній лінії з ними і загальна жовчна протока значно нижче (червона стрілка) ([17], відкритий доступ)

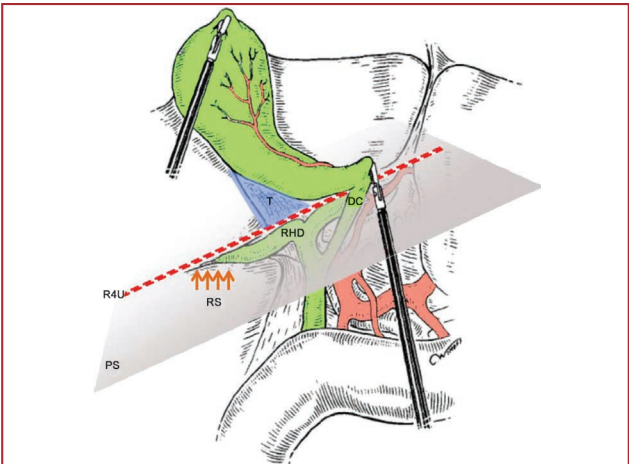


Рисунок 11. Безпечна зона дисекції при лапароскопічній холецистектомії: DC — міхурова протока; RHD — права печінкова протока; PS — площина для безпечної операції; RS — борозна Rouvière ([27], відкритий доступ)

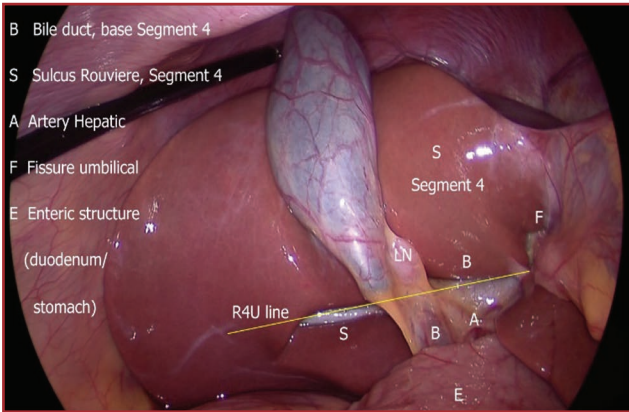


Рисунок 10. Анатомічні орієнтири B-SAFE і безпечна лінія R4U. Якщо борозна Rouvière відсутня, то уявну лінію, що проходить через основу IV сегмента печінки від пупкової щілини, можна продовжити вправо через печінково-дванадцятипалу зв'язку ([26], відкритий доступ)

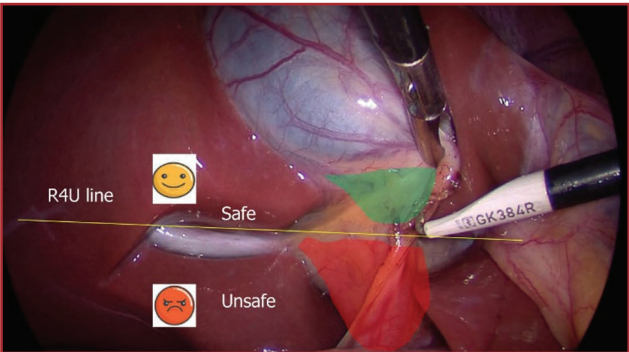


Рисунок 12. Хірургічне поле інтересу під час лапароскопічної холецистектомії. Важливо ідентифікувати безпечні (зелений) і небезпечні (червоний) зони дисекції, які розмежовані лінією R4U ([26], відкритий доступ)

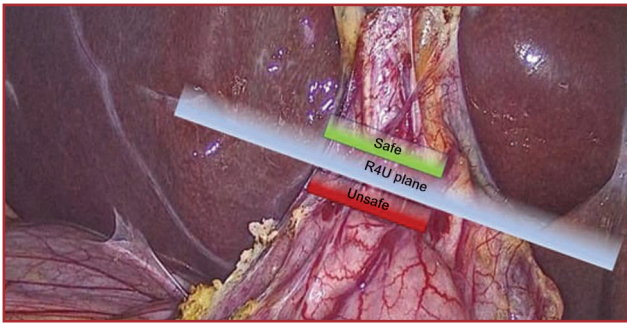


Рисунок 13. Зображення площини R4U (синій) і зон безпеки (зелений — безпечна площина, червоний — небезпечна площина) ([14], відкритий доступ)

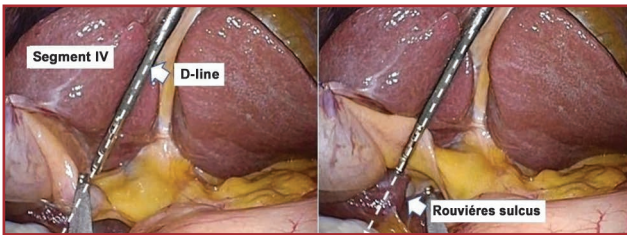


Рисунок 15. Борозна Rouvière і D-лінія ([30], відкритий доступ)]

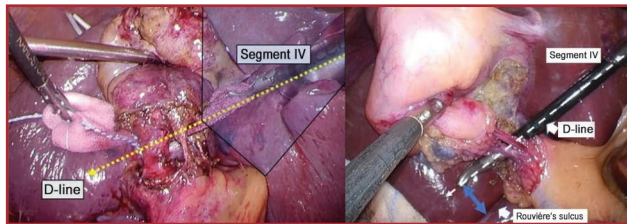


Рисунок 17. Критичний погляд на безпеку (CVS) забезпечується за допомогою підходу IV сегмента. Міхурову структуру дисектують після ізоляції шийки жовчного міхура за допомогою хірургічної марлі для досягнення CVS ([30], відкритий доступ)]

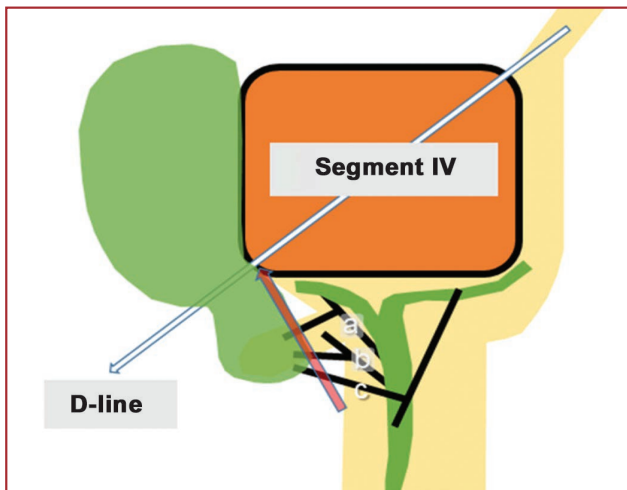


Рисунок 18. Схематичне зображення підходу IV сегмента. Жовчний міхур спочатку виділяється по діагональній лінії (D-лінія) IV сегмента печінки (біла стрілка). Потім міхурову структуру дисектують в напрямку D-лінії, щоб отримати CVS (червона стрілка). Аномальні міхурові протоки відгалужуються від аберантної передньої печінкової (a), аберантної задньої печінкової (b) і аберантної лівої печінкової протоки (c) відповідно ([31], відкритий доступ)]

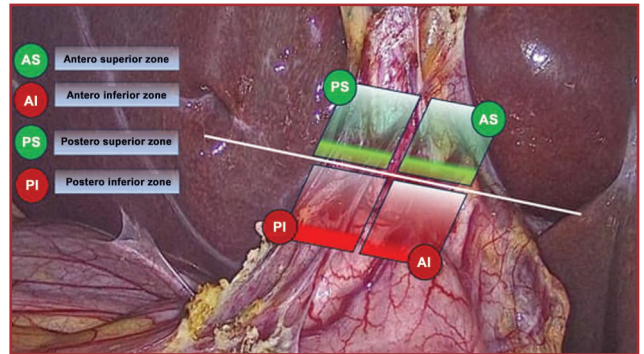


Рисунок 14. Зональна демаркація для безпечної дисекції з чотирма зонами: AS — передньоверхня зона; AI — передньонижня зона; PS — задня верхня зона; PI — задня нижня зона. Безпечні зони забарвлені зеленим кольором, небезпечні — червоним ([14], відкритий доступ)

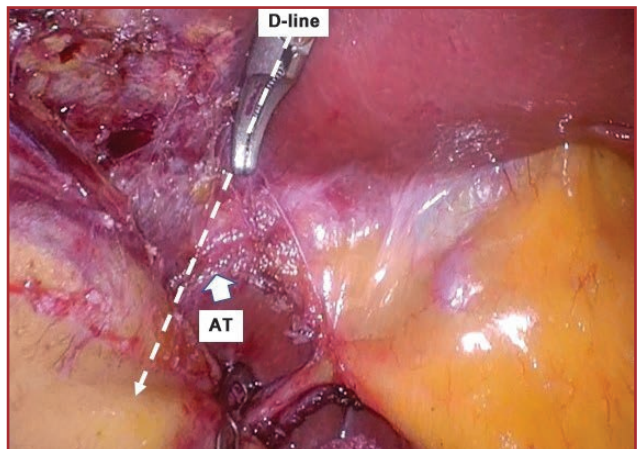


Рисунок 16. D-лінія на краю великої позапечінкової судинно-біліарної оболонки ([30], відкритий доступ)]

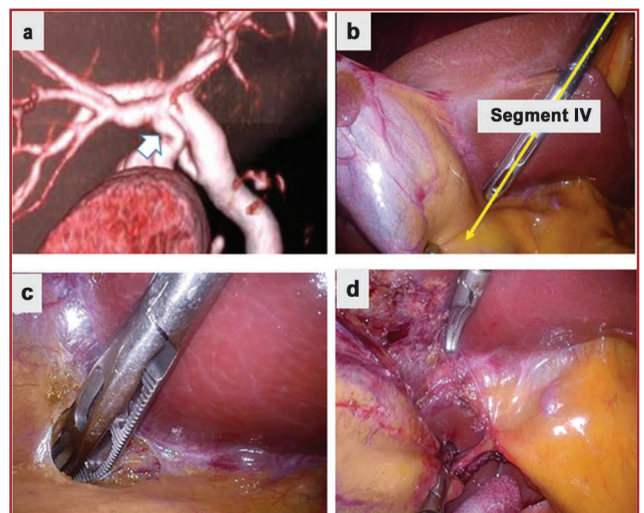


Рисунок 19. Випадок 1. Міхурова протока відгалужується від аберантної передньої печінкової протоки: a) передопераційна KIX-КТ, біла стрілка вказує на міхурову протоку, що відгалужується від аберантної правої печінкової протоки; b) уявна діагональна лінія (D-лінія) сегмента IV печінки (жовта стрілка) була ідентифікована вперше; c) серозну оболонку жовчного міхура розрізали, а підсерозний шар стінки жовчного міхура дисектували по D-лінії; d) згодом було досягнуто CVS ([31], відкритий доступ)

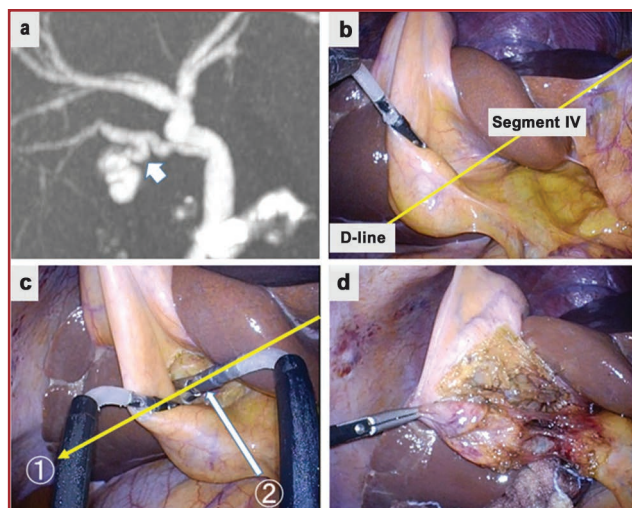


Рисунок 20. Випадок 2: а) КТ-зображення передопераційної КІХ, біла стрілка вказує на міхурову протоку, що відгалужується від аберантної задньої секційної протоки; б) визначено уявну діагональну лінію (D-лінія) IV сегмента печінки (жовта стрілка); с) дисекція жовчного міхура проходила по D-лінії (жовта стрілка), міхурова структура була дисектована в напрямку D-лінії (біла стрілка); д) досягнуто CVS ([31], відкритий доступ]

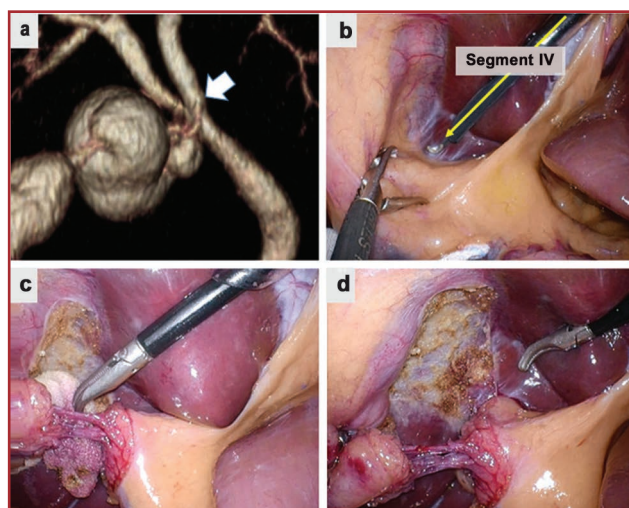


Рисунок 21. Випадок 3: а) КТ-зображення передопераційної КІХ, біла стрілка вказує на міхурову протоку, що відгалужується від лівої печінкової протоки; б) визначено уявну діагональну лінію (D-лінія) IV сегмента печінки (жовта стрілка); с) дисекція міхурової структури продовжувалася по D-лінії; д) досягнуто CVS ([31], відкритий доступ]

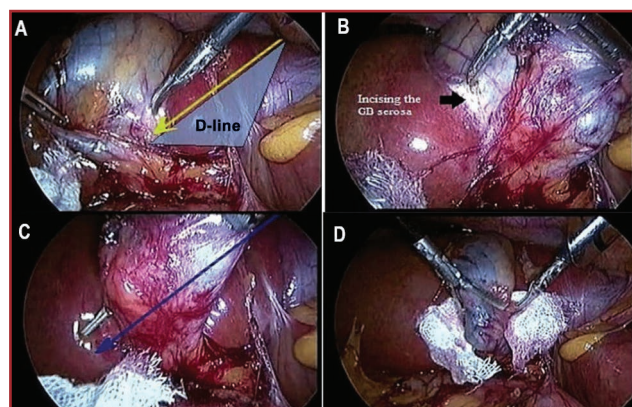


Рисунок 22. А) дисекція передньої серозної оболонки ЖМ по лінії D IV сегмента печінки; В) розріз задньої серози ЖМ по D-лінії; С) нижня частина ЖМ успішно ізолювана; Д) хірургічну марлю вводять позаду нижньої частини ЖМ по D-лінії ([32], відкритий доступ)

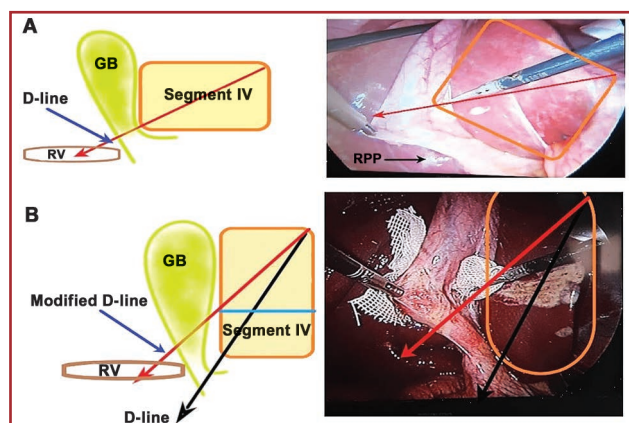


Рисунок 24. Схема й інтраопераційні фотографії нижньої поверхні IV сегмента та її відношення до уявної D-лінії: А) IV сегмент має майже квадратну або горизонтально прямокутну форму (медіолатеральні розміри є такими ж або довшими за передньо-задні); В) нижня поверхня IV сегмента має вертикальну прямокутну форму (передньо-задній розмір довший за медіолатеральний), а уявна D-лінія проходить нижче від RS. D-лінія — діагональна лінія сегмента; GB — жовчний міхур; RPP — права задня ніжка; RV/RS — борозна Rouvière ([32], відкритий доступ)

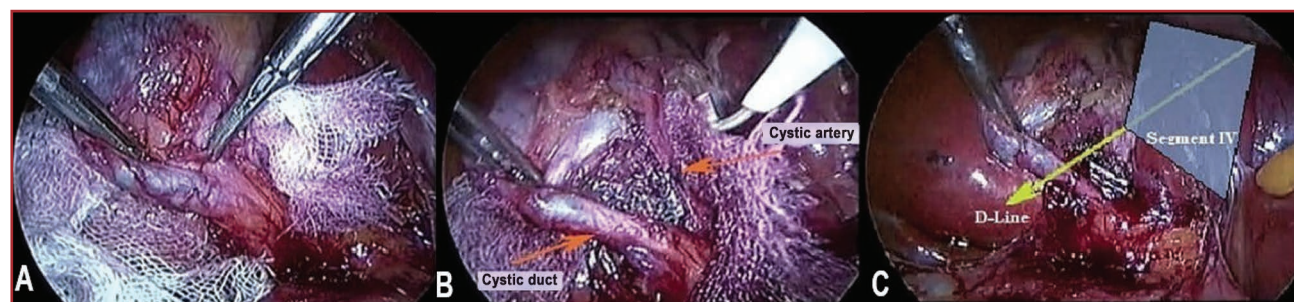


Рисунок 23. А) дисекція міхурових структур перед хірургічною марлею; В) досягнення CVS; С) площина вздовж D-лінії віддалена від будь-яких судинно-біліарних структур ([32], відкритий доступ)

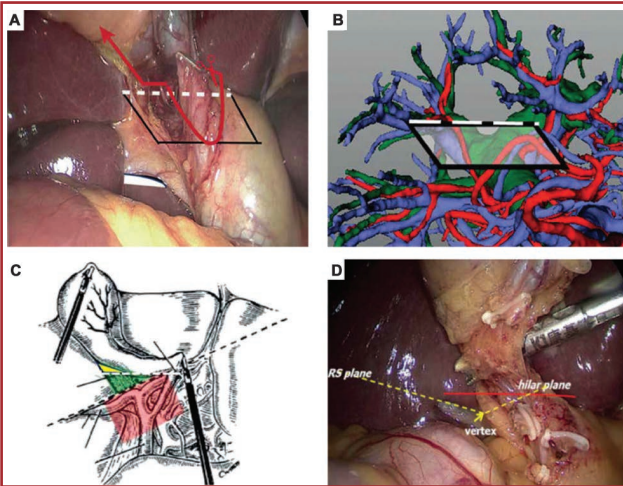


Рисунок 25. Площина воріт і площина борозни Rouvière: A, B) схема площини воріт; чорна дугоподібна лінія позначає дугову вирізку правої задньої печінкової ніжки, що впадає в печінку; біла пунктирна — лінію старту, а чорна рамка показує площину воріт; червона дуга позначає початок дисекції очеревини переднього і заднього трикутників жовчного міхура в одній площині; C) класична принципова діаграма площини борозни Rouvière, жовтий трикутник утворений лінією старту (біла пунктирна лінія); D) коли орієнтація борозни Rouvière похила і спрямована вище або дах борозни Rouvière (жовта пунктирна лінія) значно нижчий за лінію старту (червона лінія), борозна Rouvière має бути кривою лінією, а не прямою ([21], відкритий доступ)

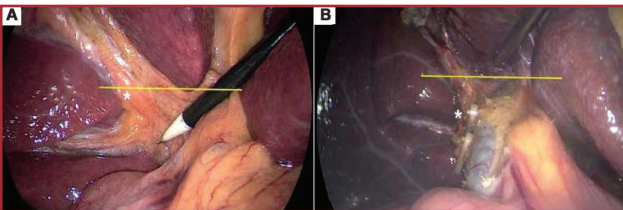


Рисунок 27. А) гільярна площина і площина борозни Rouvière утворюють подібний трикутник. Борозна Rouvière нагадує відкритий рот, який має помітну структуру верхньої губи (дах борозни Rouvière) і вершину (*) борозни Rouvière на лінії старту (жовта лінія); B) вершина (*) даху борозни Rouvière значно нижча за лінію старту ([21], відкритий доступ)

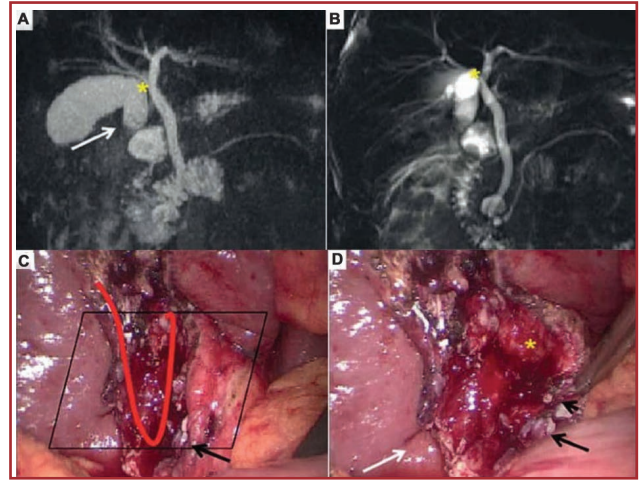
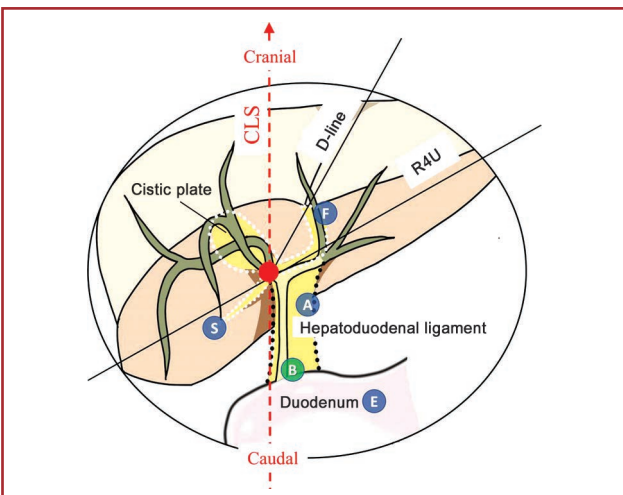


Рисунок 26. Оголення внутрішнього субсерозного шару на вентральній межі площини воріт. При перекритті тканин, спричиненому калькульозним холециститом, збереглася очеревина під площиною воріт. Жовта зірочка показує складчасте тіло жовчного міхура, що перекривається правою печінковою протокою; чорним паралелограмом зображена площина воріт, червоною дугою — траєкторія розрізу очеревини. Довга чорна стрілка показує міхурову протоку, яка низько впадає в ЖЗП. Біла стрілка показує борозну Rouvière; її кінчик спрямований не на міхурову протоку, а на шийку жовчного міхура ([21], відкритий доступ)

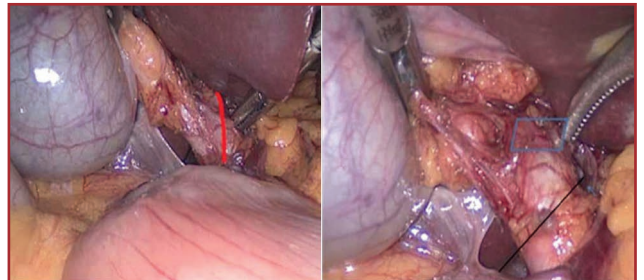


Рисунок 28. Загальна жовчна протока (червона лінія) відокремлена через неналежну дисекцію. Загальну жовчну протоку можна прийняти за міхурову, спираючись виключно на площину борозни Rouvière (чорна лінія). Синя рамка показує гільярну площину, яка сама по собі може забезпечити безпечну анатомічну ділянку ([21], відкритий доступ)

Рисунок 29. Анатомічні орієнтири для запобігання травмі жовчних проток: B — жовчна протока; S — борозна Rouvière; A — печінкова артерія; F — пупкова щілина; E — тонка кишка або дванадцятипала кишка. Лінія з чорною точкою позначає край гепатодуоденальної зв'язки, а червона — з'єднання міхурово-гільярної пластинки, яке є тією самою точкою вектора D-лінії та початку правої протоки. Каудокраніальна лінія вздовж латерального краю гепатодуоденальної зв'язки, починаючи від дванадцятипалої кишки до з'єднання міхурово-гільярної пластинки, є критичною лінією безпеки (CLS), яка є теоретичним орієнтиром гепатикохоledoха ([34], відкритий доступ)

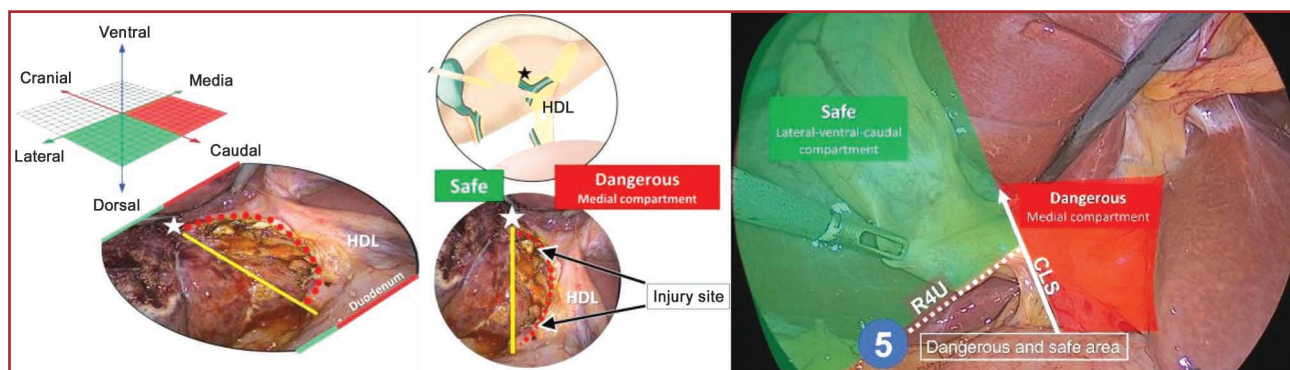


Рисунок 30. Тривимірне розуміння критичної лінії безпеки. CLS проходить уздовж каудокраніального напрямку (жовта лінія) до з'єднання міхурово-гілярної пластинки (зірочка) і використовується для поділу медіального й латерального відділів. Медіальний відділ (червона ділянка) містить життєво важливі структури, огорнуті гепатодуоденальною зв'язкою. Дисекція/резекція будь-яких структур у цьому відсіку є небезпечною, тому фактично безпечною зоною дисекції є латерально-вентрально-каудальна ділянка (зелена зона). Зверніть увагу, що дисекція (червона пунктирна лінія) вторглася в медіальний відділ, таким чином, можна запобігти пошкодженню жовчної протоки, якщо дисекцію проводити латеральніше від CLS ([34], відкритий доступ)

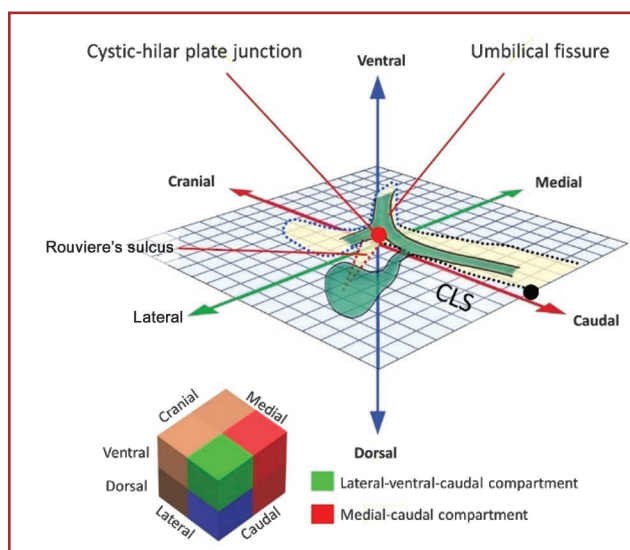


Рисунок 31. Ілюстрація анатомічних орієнтирів і критичної лінії безпеки: CLS — це лінія від латерального краю гепатодуоденальної зв'язки (чорна крапка) до з'єднання міхурово-гілярної пластинки (червона крапка). CLS функціонує як прямий орієнтир жовчної протоки; по-друге, це вказує на небезпечний медіальний відсік, що містить жовчну протоку (червоний квадрат), і фактично безпечну зону дисекції, вільну від жовчної протоки (зелений квадрат), щодо тривимірної анатомії ([34], відкритий доступ)

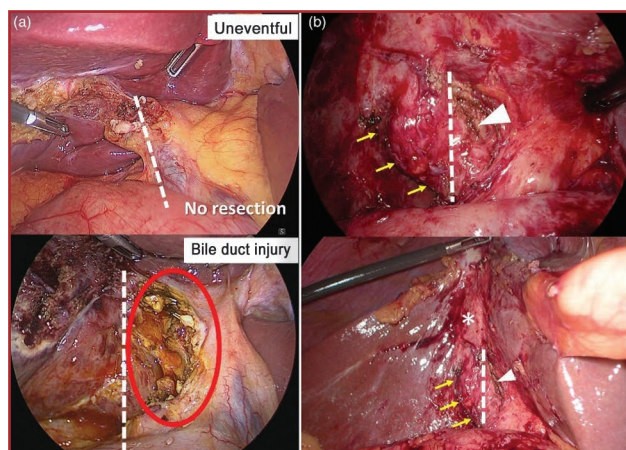


Рисунок 32. Застосування критичної лінії безпеки за різних обставин: а) верхня панель: у випадку лапароскопічної холецистектомії без ускладнень не було спроб дисекції або розсічення медіально від CLS (пунктирна лінія); а) нижня панель: у випадку травми жовчної протоки дисекція, яка спричинила травму (червоний овал), охопила ділянку медіально від CLS; б) верхня панель: у випадку хронічного холециститу початкова фаза дисекції виявила структуру, схожу на жовчний міхур (жовта стрілка), однак для завершення тотальної холецистектомії необхідна дисекція структури за межами CLS (наконечник стрілки), що вказує, коли і де припинити спробу тотальної холецистектомії; б) нижня панель: повторна оцінка виявила звужений жовчний міхур (зірочка) з підозрою на викривлення й розширення позапечінкової жовчної протоки (жовта стрілка) ([34], відкритий доступ)

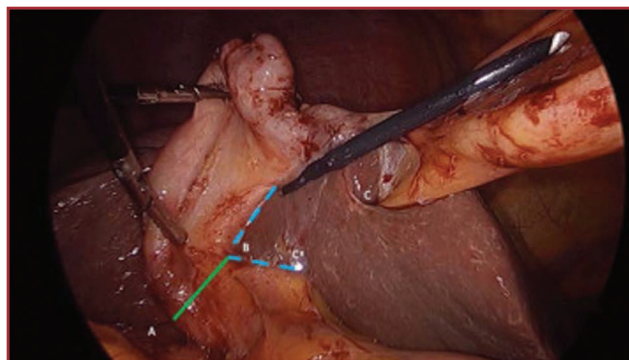


Рисунок 33. Суцільною зеленою лінією позначено нижню межу дисекції між борозною Rouviere (A) і місцем з'єднання очеревини, що перекриває міхурову й гілярну пластинки (B). Синя пунктирна лінія відповідає очеревині над міхуровою та гілярною пластинками, що стикається з печінкою. Кут «L» форми пластинок є ключовою точкою відліку для з'єднання. Пупкова щілина (C) може бути корисною заміною місця з'єднання міхурової пластинки та гілярної пластинки у випадках, коли остання закрита ([36], відкритий доступ)

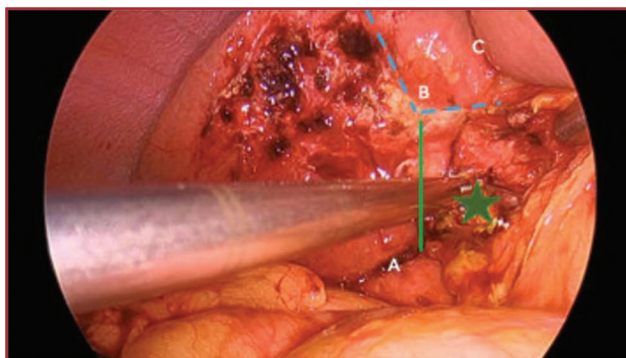


Рисунок 34. Суцільна зелена лінія позначає нижню межу розсічення між борозною Rouvière (A) і місцем з'єднання міхурової та гілярної пластинок (B). Синя пунктирна лінія — це, імовірно, колишній край міхурової та гілярної пластинок. Кут «L» форми пластинок забезпечує ключову точку відліку для з'єднання. Зелена зірка позначає пошкоджену жовчну протоку над борозною Rouvière, де вона традиційно вважається безпечною. Якщо межа проведена від А до С (пупкова щілина), пошкоджена жовчна протока знаходиться нижче від цієї лінії в небезпечній зоні ([36], відкритий доступ)]

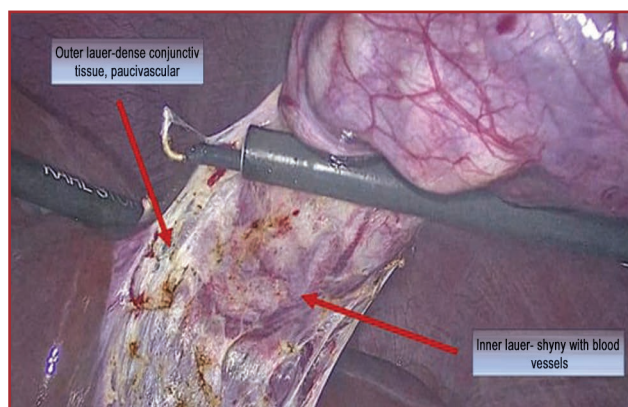


Рисунок 35. Інтраопераційний вигляд двох підсерозних шарів (позначені стрілками) ([14], відкритий доступ)]



Рисунок 37. Показання до техніки першої артерії ([37], з дозволу авторів)

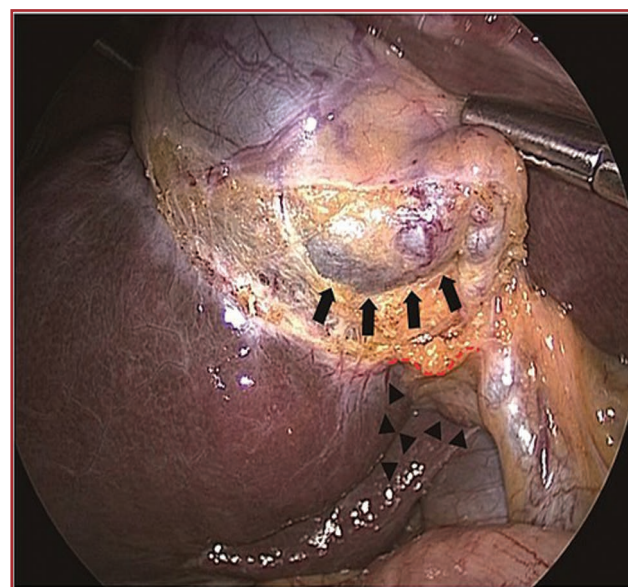


Рисунок 36. Схематичне зображення двох субсерозних шарів. Стрілки визначають напівкруглу ділянку для розрізу очеревини й дисекції зовнішнього шару, що дозволяє візуалізувати внутрішній шар (наконечники стрілок — борозна Rouvière) ([25], відкритий доступ)

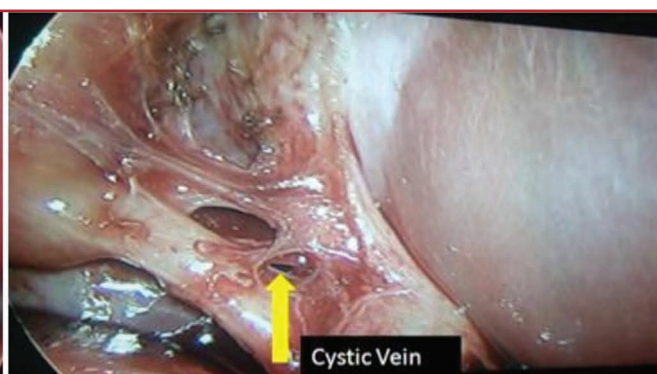
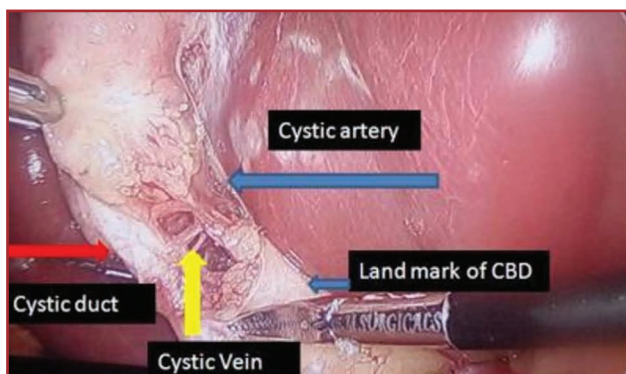


Рисунок 38. Лапароскопічний вигляд трикутника Calot з міхуровою веною в критичній точці ([40], відкритий доступ)

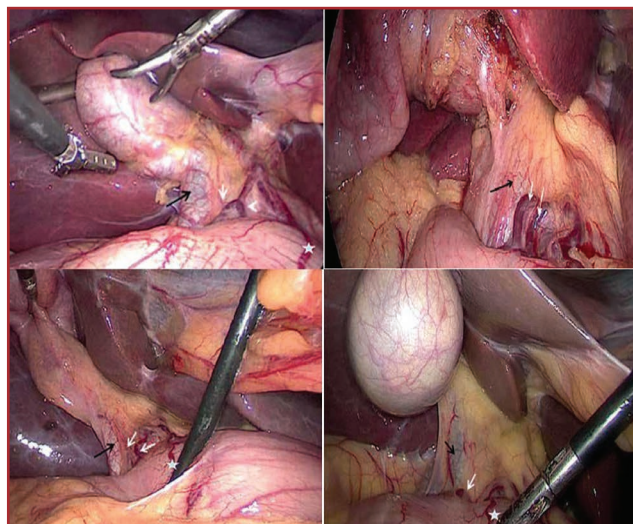


Рисунок 39. Білими стрілками показано різні типи супрадуоденальної ніжки. ЗЖП (чорні стрілки) розташована в правій і дорсальній ділянці крайньої правої гілки супрадуоденальної ніжки. Пятикутна зірка показує препілоричну вену ([42], відкритий доступ)

Концепція однієї лінії (лінія R4U), двох площин (площини R4U) і чотирьох зон

Gupta і Jain описали лінію R4U (лінія, що проходить від даху RS через основу IV сегмента до пупкової щілини) на підставі її топографії, щоб визначити «безпечну зону дисекції» над нею (рис. 10) [26].

Лінія R4U (рис. 11) утворена RS (RS — чотири стрілки) і проходить від основи IV сегмента печінки до печінкової зв'язки (R4U — червона пунктирна лінія)

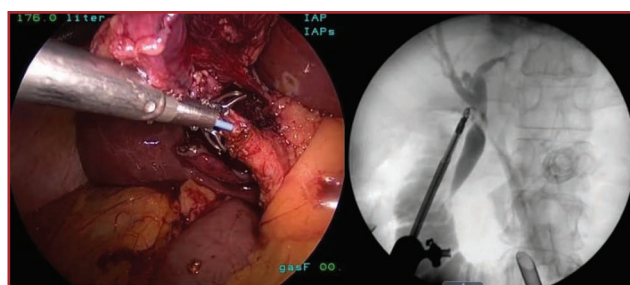


Рисунок 41. Інтраопераційна холангіографія при лапароскопічній холецистектомії ([44], відкритий доступ)

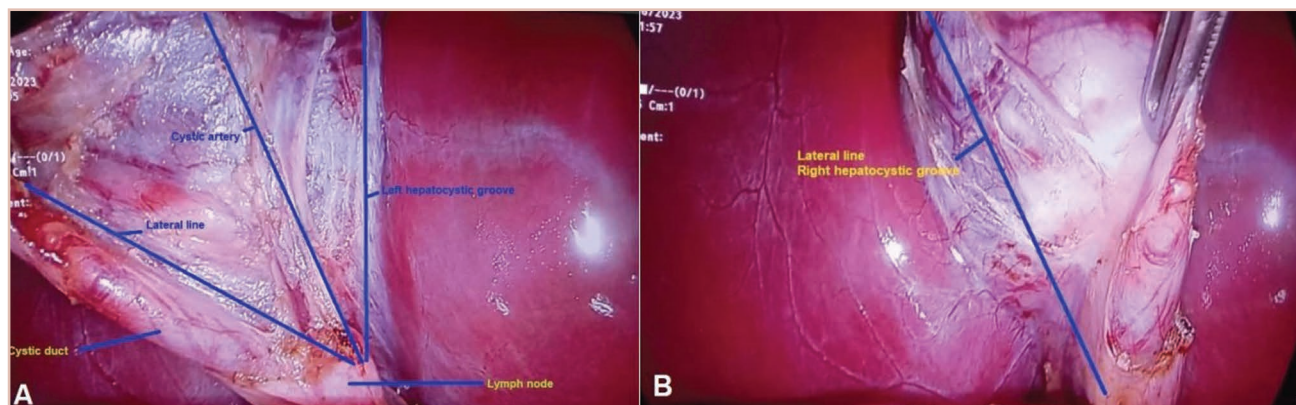


Рисунок 40. А) ліва печінково-міхурова борозна; В) права печінково-міхурова борозна ([43], відкритий доступ)]

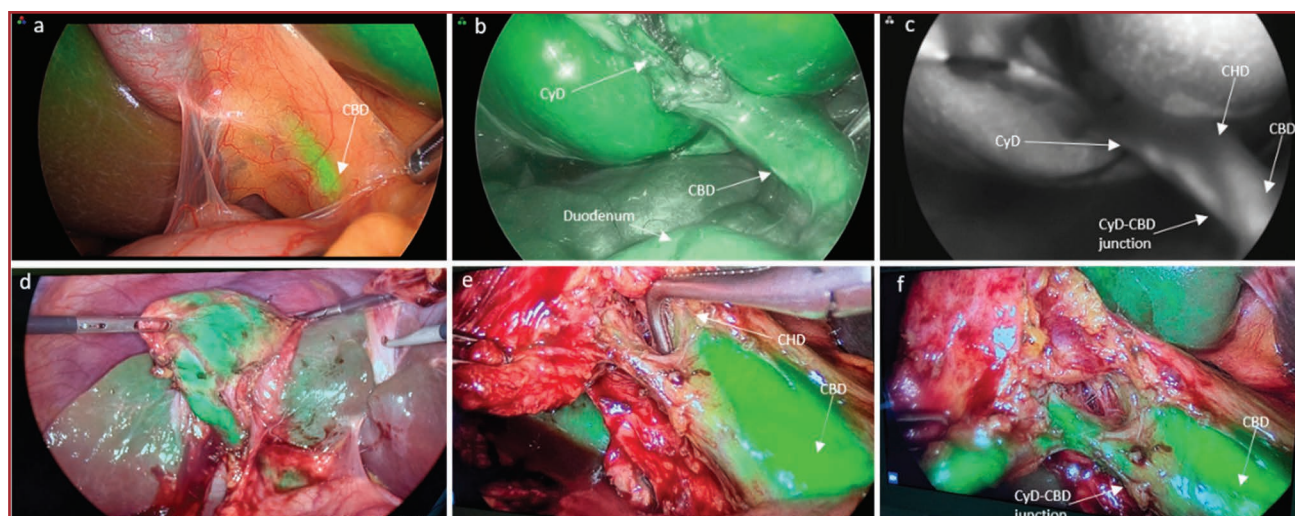


Рисунок 42. Внутрішньовенне введення ICG: а) початковий вид ICG-холангіографії до дисекції; б) візуалізація міхурової протоки після дисекції; с) перегляд у режимі SPY; d) чітке окреслення жовчного міхура; e, f) міхурова й загальна жовчна протока з мінімальною флуоресценцією печінки (CyD — міхурова протока; CyA — міхурова артерія; CBD — загальна жовчна протока; CHD — загальна печінкова протока) ([54], відкритий доступ)

[27]. Ця площа є каудальною межею безпечної зони дисекції. Над нею також розташований безпечний трикутник дисекції (Т). Препарування вище цієї площини забезпечує безпечну відстань до спільної печінкової протоки (СПП), її правої гілки та першої біфуркації, а також правої печінкової артерії.

Лінію R4U легко побачити в більшості (80 %) випадків, коли вона залишається відкритою (частково або повністю), зазвичай вона містить праву портальну ніжку або її гілки [17, 22]. Під час ЛХЕ це найкраще видно, коли шийка ЖМ відтягнута до пупкової щілини (рис. 12).

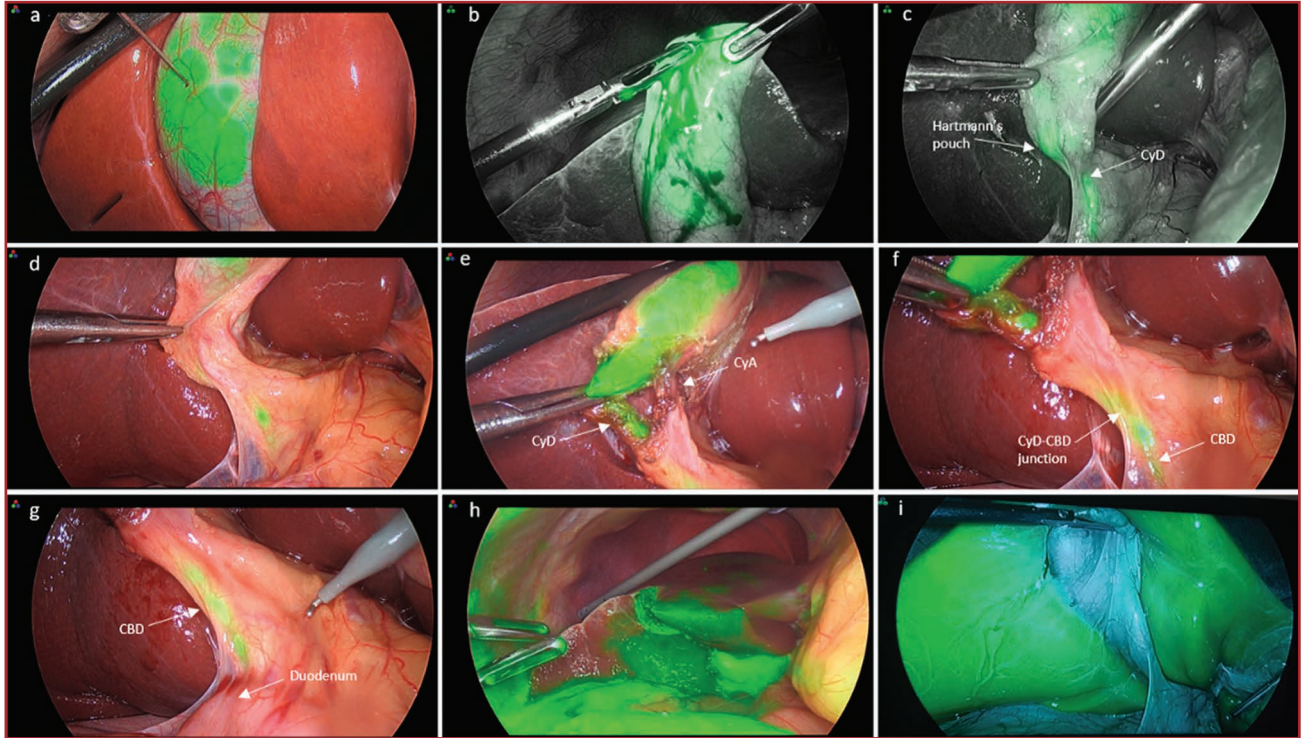


Рисунок 43. Внутрішньоміхурова ін'єкція ICG: а) ін'єкція ICG шляхом прямої пункції жовчного міхура голкою 27-го калібру; б) мінімальний розлив ICG на рівні місця проколу, яке легко захопити для запобігання подальшому розливу; с) видювання жовчного міхура для визначення меж дистальних жовчних проток; d) візуалізація ICG до дисекції трикутника Calot; e, f) візуалізація ICG після дисекції трикутника Calot; g) загальна жовчна протока чітко візуалізується також у її дистальному відділі; h) вид черевної порожнини після випадку значного розливу ICG; i) помилкове введення ICG у стінку жовчного міхура, а не в його просвіт, що спричинило один випадок печінкової флуоресценції в IC-ICG (CyD — міхурова протока; CyA — міхурова артерія; CBD — загальна жовчна протока) ([54], відкритий доступ)

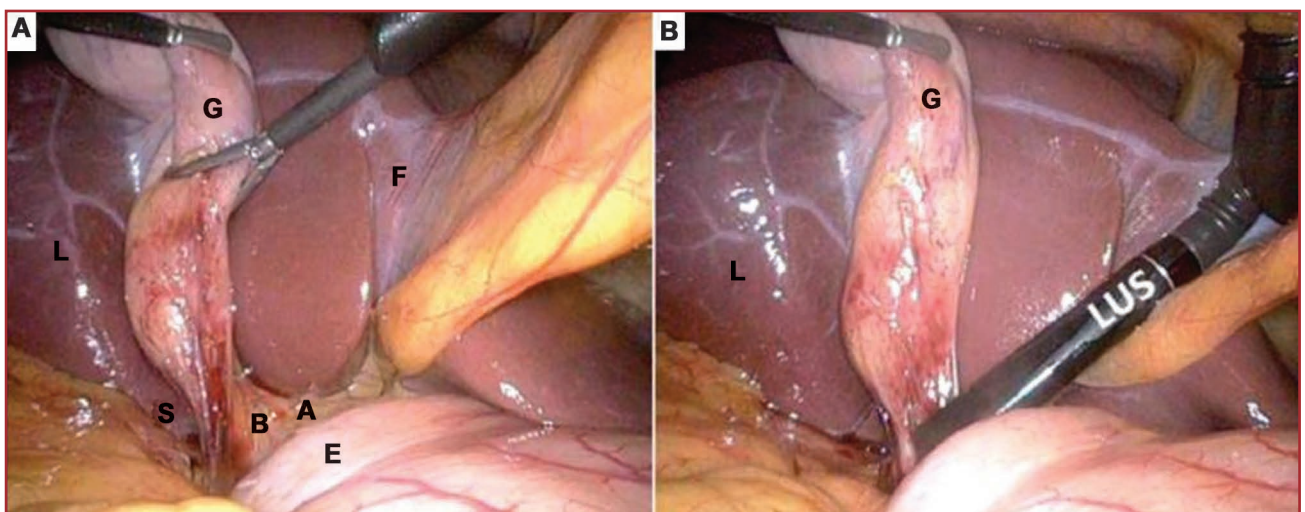


Рисунок 44. А) B-SAFE орієнтири, видимі під час лапароскопічної холецистектомії; В) LUS використовується для отримання ультразвукових орієнтирів (А — артеріальна пульсація; В — жовчна протока; Е — дванадцятипала кишка; F — пупкова щілина; G — жовчний міхур; S — борозна Rouviere; L — печінка) ([35], відкритий доступ)

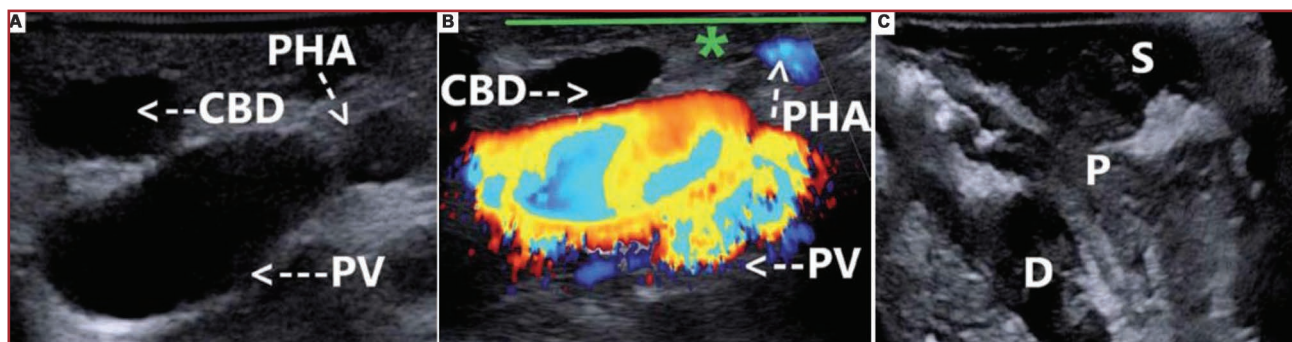


Рисунок 45. А) ознака Mickey Mouse (LUS); В — ознака Mickey Mouse і функція кольорового доплера; зелена лінія (*) визначає майбутню площину безпечної дисекції (LUS); С) LUS візуалізує кишкові структури: шлунок, пілорус і дванадцятипалу кишку (CBD — загальна жовчна протока; D — дванадцятипала кишка; P — pylorus; RHA — власна печінкова артерія; PV — ворітна вена; S — шлунок) ([35], відкритий доступ)

Однак ділянку над цією лінією не можна вважати цілком безпечною, оскільки важливі жовчні/судинні структури також можуть бути присутніми в цій зоні. Тому Gupta зі співавт. описали техніку зонального розмежування операційного поля під час ЛХЕ на підставі концепції однієї лінії, двох площин і чотирьох зон, що головним чином спрямована на ідентифікацію «безпечної зони» для дисекції та уникнення травм для досягнення CVS [28]. Автори [28] запропонували поперечну площину, що проходить через лінію R4U, і вертикальну площину, перпендикулярну щодо неї (рис. 13, 14).

Поперечна і вертикальна площини окреслюють чотири зони (рис. 14). Передньоверхня зона є безпечною, задньоверхня — потенційно небезпечною, тоді як обидві нижні є абсолютно небезпечними. Ця техніка зонального розмежування корисна під час інтраопераційної орієнтації, але слід пам'ятати, що структури в кожній із чотирьох зон можуть бути відтягнуті до небезпечних ділянок через патологічне вкорочення або інтраопераційну тракцію.

Передньоверхня зона містить трикутник Calot, ділянку дисекції [28]. При правильному відсуненні шийки ЖМ вгору весь трикутник Calot потрапляє в неї. Ця зона вважається безпечною для дисекції. Задньоверхня зона містить решту ПМТ. У ній може бути аберантна жовчна протока, права печінкова артерія або її гілка, що робить її потенційно небезпечною для дисекції. Хірург повинен бути обережним під час дисекції в цій зоні й уникати глибокої частини ПМТ. Обидві нижні зони містять гепатодуоденальну зв'язку, ЗЖП і СПП, судинні (ворітна вена, печінкова артерія), кишкові та інші структури, що робить їх небезпечними для дисекції.

Щоб оцінити ці площини, правильне відтягнення ЖМ має вирішальне значення [28]. Шийку ЖМ потрібно відтягнути вгору і вліво, щоб відкрити RS і задню частину ПМТ. Після правильної орієнтації за допомогою цих площин різні ділянки й зони можна правильно ідентифікувати. Після цього хірург може почати дисекцію в передньоверхній зоні і продовжувати обережно розсікати в задньоверхній — для досягнення CVS.

Передньоверхня зона є зеленою для дисекції, оскільки містить трикутник Calot, ділянку дисекції, щоб відкрити МП і МА [28]. Задньоверхня зона є помаранчевою, де неможливо повністю уникнути дисекції, оскільки це необхідно для досягнення CVS. Однак, враховуючи її небезпечний характер, хірург повинен пам'ятати про її вміст, проводити дисекцію обережно, залишатися ближче до ЖМ і не розсікати надто глибоко в цій зоні. Обидві нижні зони є червоними. Для безпеки хірург не повинен починати дисекцію в задньоверхній зоні або розширювати розсічення в її глибокій частині та заборонених червоних зонах.

Переваги цієї методики полягають у тому, що площини R4U базуються на надійних анатомічних орієнтирах, їх легко зрозуміти, особливо в неускладнених випадках з відсутнім або мінімальним запаленням, і вони надійно демаркують безпечну передньоверхню зону, тому що ПМТ залишається вище від RS у більшості (89 %) випадків і ніколи не нижче і тому що RS, СПП і ЗЖП зазвичай лежать в одній площині [10, 28]. Хірургу може бути важко визначити ці площини, якщо RS уроджено відсутня (20 %) [15] або прихована запальними спайками, що лежать вище. У цих випадках лінію R4U все ще можна побудувати як продовження лінії від пупкової щілини вправо від воріт печінки через основу IV сегмента [26]. Неможливість позначити медіальну межу дисекції на передній стороні ПМТ залишається обмеженням цієї техніки.

Підхід IV сегмента

У деяких працях пропонується зосередитися на IV сегменті печінки та його діагональній лінії (D-лінія) як можливому орієнтирі для проведення складної ЛХЕ [29, 30]. D-лінія з'єднує правий дорсальний і лівий вентральний кути IV сегмента і використовується як векторний орієнтир, де ЖМ спочатку дисектують, щоб отримати CVS без помилкової ідентифікації. Підхід IV сегмента можливий для досягнення CVS і розгляду субтотальної холецистектомії в складних випадках ЛХЕ, коли присутні рубці на стінці ЖМ [30].

Борозна Rouvière фундаментально підтверджена як важливий поверхневий орієнтир, який гарантує, що D-лінія лежить над нею (рис. 15) [30].

Дисекція розпочинається з надрізу серозної оболонки ЖМ у правому задньому куті IV сегмента округлими розсікаючими щипцями вздовж D-лінії і продовжується в межах підсерозного шару ЖМ під прямим оглядом за допомогою гнучкого лапароскопа, щоб уникнути пошкодження паренхіми печінки [30]. У той час як міхурова пластинка (підсерозний шар стінки ЖМ) стикається з передньою та задньою гліссоною оболонкою в правому дорсальному куті IV сегмента печінки, D-лінія теоретично лежить на краю позапечінкової великої судинно-біліарної оболонки (рис. 16) [30].

Кінчик розсікаючих щипців видно через задній листок серозної оболонки ЖМ за межами RS, коли ЖМ успішно ізолювано. Щоразу, коли хірург відчуває опір на кінчику дисекційних щипців, дисекцію призупиняють, щоб підтвердити напрямок робочих щипців, і процедуру відновлюють після підтвердження лінії дисекції, щоб зберегти D-лінію. Після проникнення в серозну оболонку ЖМ на протилежній стороні D-лінії хірургічну марлю витягають через розсічений простір. Стінку ЖМ зазвичай можна без труднощів відсікти від ложа печінки по D-лінії, якщо рубці на стінці ЖМ, викликані запаленням, не є серйозними. На практиці беруть за правило спочатку розсікати ЖМ уздовж D-лінії в межах субсерозного шару і переходити до субтотальної холецистектомії, коли стінка ЖМ перфорована, незважаючи на обережну дисекцію [30]. Після ізоляції ЖМ по D-лінії за допомогою хірургічної марлі CVS можна досягти без помилкової ідентифікації. Дисектуючи міхурову структуру з боку, поверненого до ізолюючої марлі, її можна надійно поділити на дві шнуроподібні структури, а саме МП і МА (рис. 17).

Отже, підхід IV сегмента постійно ізолює ЖМ за межами PMT без зустрічі з основними протоковими і судинними компонентами. Часто D-лінію можна побачити незалежно від форми нижньої поверхні IV сегмента і незалежно від тяжкості холециститу [30]. D-лінія може проходити вздовж правого краю позапечінкової передньої оболонки гліссонової ніжки і латеральніше від RS. Отже, дисекція по D-лінії може бути виконана безпечно, а ізоляція хірургічної марлі є кінцевою точкою для дисекції міхурової структури, що означає, що хірург не визначить її помилково і зможе досягти CVS.

Підхід IV сегмента також може бути корисним для уникнення ушкоджень проток і судин під час виконання ЛХЕ у пацієнтів з аномальною жовчною протокою (АЖП) [31]. Анатомічна зміна жовчовивідної системи щодо підходу IV сегмента подана на рис. 18. Жовчний міхур спочатку виділяється вздовж уявної D-лінії. Операційна марля, яка була упакована позаду ЖМ вздовж D-лінії, діє як видима кінцева точка, тоді як міхурова структура дисектується для досягнення CVS (рис. 18). Теоретично біліарні компоненти, у тому числі АЖП, не ушкоджуються, оскільки дисекція міхурової структури відбувається по правій межі печінково-дуоденальної зв'язки.

Фуїока зі співавт. навели клінічні випадки з використанням D-лінії в пацієнтів з АЖП [31]. На рис. 19 подано передопераційне зображення й інтраоперацій-

ні фотографії випадку 1. Передопераційна крапельно-інфузійна холангіографія (KIX) — комп'ютерна томографія (КТ) показала, що МП відгалужується від аномальної передньої частини жовчної протоки (рис. 19a). Для цієї операції використовувався двопортовий метод ЛХЕ. Жовчний міхур спочатку виділяли вздовж уявної D-лінії (рис. 19b (жовта стрілка) і 19c). Міхурова структура була скелетована на передній стороні хірургічної марлі, упакованої за D-лінією. Згодом CVS було успішно досягнуто після видалення марлі (рис. 19d). На рис. 20 подано передопераційне зображення й інтраопераційні фотографії випадку 2. Передопераційна KIX-КТ показала МП, що відгалужується від аномальної задньої частини жовчної протоки, яка приєднується до СПП (рис. 20a, біла стрілка). Для цієї операції використовувався однопортовий метод ЛХЕ. Жовчний міхур розсікали кутовими дисекційними щипцями по D-лінії (рис. 20b, 20c). CVS було успішно досягнуто без оголення аномальної задньої протоки (рис. 20a). На рис. 21a подано передопераційне зображення KIX-КТ у випадку 3, де МП відгалужувалася від лівої печінкової протоки. Для цієї операції використовувався двопортовий метод ЛХЕ. Жовчний міхур було виділено й дисековано вздовж уявної D-лінії (рис. 21b і 21c), і було досягнуто CVS (рис. 21d). Жодних пері- або післяопераційних ускладнень не було. Інтраопераційна крововтрата була мінімальною, а тривалість операції у всіх трьох випадках становила 82, 75 і 65 хв відповідно. Усі хворі виписані без ускладнень.

Badawy зі співавт. [32] використовували підхід D-лінії, але з деякими модифікаціями. Спочатку нижню третину ЖМ відрізали від ложа печінки вздовж уявної D-лінії IV сегмента печінки (рис. 22A, 22B) через субсерозний шар стінки ЖМ, починаючи спереду, потім ззаду над рівнем RS або RS праву задню ніжку (RPP), щоб зробити вікно позаду ЖМ, крізь яке було вставлено хірургічну марлю, щоб вона служила орієнтиром (рис. 22C, 22D). Перед цією марлею проводили дисекцію міхурових структур, трикутник Calot очищали від жирової та фіброзної тканини (рис. 23A, 23B), потім марлю видаляли й досягали CVS (рис. 23C). При ускладненій ЛХЕ через виражені рубцеві зміни в трикутнику Calot подальшу дисекцію міхурових структур припиняли після створення вікна позаду ЖМ і проводили субтотальну холецистектомію на рівні D-лінії. У деяких випадках після краніальної ретракції ЖМ форма або геометрія нижньої поверхні IV сегмента була вертикально прямокутною (передньозадній розмір був довшим за медіолатеральний), а уявна D-лінія проходила нижче від RS, як показано на рис. 24. Тому в пацієнтів використовувалася модифікована D-лінія, що проходить уздовж з'єднання верхніх двох третин і нижньої третини ЖМ спереду і вище від RS або RPP, за відсутності RS — ззаду (рис. 24).

Підхід сегмента IV має деякі обмеження. Він не застосовується у випадках, коли край ЖМ не можна розпізнати для анатомічної ідентифікації D-лінії через запальну адгезію з оточуючими структурами [30].

Площина воріт

Wang зі співавт. використовують розширену площину воріт як орієнтир під час ЛХЕ для ідентифікації ЗЖП [33]. Площина воріт тягнеться від лінії старту, яка є горизонтальною лінією «основи IV сегмента», що простягається зліва направо через ЖМ, потім вниз до ПМТ вздовж очеревини перед СПП. На цьому ж рівні вона проходить через ЖМ і перетинає очеревину заднього трикутника ЖМ. Це вентрально-дорсальна площина нижче за лінію старту. Дном площини воріт зліва від ЖМ і попереду СПП є очеревина; однак дно праворуч від ЖП є уявним. Площина є «шитом» структур правої печінкової ніжки, включно з абераотною правою печінковою артерією або ектопованою правою задньою печінковою протокою (рис. 25A, 25B).

Під час операції основу IV сегмента і лінію старту необхідно розмістити під лапароскопом у горизонтальному положенні. Жовчний міхур відтягують краніально, потім використовують розділові щипці або електричний коагуляційний гачок, щоб ковзати по очеревині вниз горизонтально від основи IV сегмента. Утворюється структура «шийка — плече», коли площина воріт стикається з шатроподібним трикутником Calot. На ділянці шийки дисектують очеревину трикутника Calot, потім також розрізають очеревину заднього трикутника ЖМ на тому ж рівні розтягнення (рис. 25A, 26B).

Згідно з визначенням площини RS, це уявна лінія, проведена вздовж даху RS, що вказує на основу IV сегмента і утворює «трикутник безпечної дисекції». Подібним чином «початкова лінія» гілярної площини також утворює трикутник у задньому трикутнику ЖМ (рис. 27).

Очеревину заднього міхурового трикутника, яка знаходиться над лінією старту, можна розкрити близько до ложа ЖМ. Потім необхідно відкрити нижню 1/3–1/2 очеревини міхурової пластинки, яка знаходиться над лінією старту, перед подальшою тупою дисекцією (рис. 25A). Це робиться для розширення операційного простору й полегшення виявлення можливих варіацій жовчних проток і артерій, а також полегшення встановлення CVS. При цьому гостру дисекцію та електрокоагуляцію можна проводити на вентральній стороні площини воріт, але слід уникати їх на дорсальній і під лінією старту. Після розкриття очеревини переднього і заднього трикутників ЖМ використовується CVS для отримання достатнього огляду трикутника Calot перед перерізанням МП. У випадках із сильно запаленим ЖМ для дисекції трикутника використовують техніку внутрішнього підсерозного шару [25] (рис. 25).

Гілярна площина може забезпечити анатомічну безпеку в деяких випадках, коли важко виявити або ідентифікувати RS [21]. Вона є простішою, більш інтуїтивно зрозумілою та потребує менше дисекції, ніж площина RS. Загальна жовчна протока, права печінкова артерія та (якщо є) ектопічна права задня печінкова протока розташовані під гілярною площиною (рис. 25B). У

більшості випадків гілярна площина утворює менший трикутник, ніж площина RS, завдяки вищому просторовому положенню лінії старту, ніж дах RS. На сьогодні небезпечно покладатися лише на площину RS як на еталон (рис. 28).

Критична лінія безпеки (CLS — critical line of safety)

Незважаючи на те, що операція виконується в тривимірному полі, поточні орієнтири здебільшого надаються в одному або двох вимірах [34]. Три запропоновані орієнтири показані на рис. 29. Лінія R4U створює дві площини (вентрально-дорсальну та краніально-каудальну) і ділить ділянку на двовимірні зображення чотирьох зон [28]. Діагональна лінія (D-лінія) є одновимірним векторним орієнтиром, що вказує на ділянку безпечної дисекції [30]. Ці два орієнтири позначають безпечну зону, за винятком позапечінкової жовчної протоки, і вважаються «непрямими орієнтирами жовчної протоки». Єдиний «прямий орієнтир жовчної протоки» використовував орієнтири B-SAFE, що складаються з прямої візуалізації жовчної протоки та орієнтації за навколишніми анатомічними точками [35]. Теоретично прямий анатомічний орієнтир жовчної протоки проходить уздовж латерального краю гепатодуоденальної зв'язки до з'єднання міхурово-гілярної пластинки, а саме критичної лінії безпеки (CLS — critical line of safety) (рис. 29, 30). CLS створює нову каудокраніальну лінію, щоб завершити тривимірний орієнтир. Отже, це може бути корисним анатомічним орієнтиром для запобігання УЖП (рис. 31) [34].

Дисекція або резекція за CLS у медіальний відділ є критичною помилкою, яка спричиняє травму (рис. 32). Ділянка дисекції або резекції має бути збоку від CLS, щоб виконати безпечну холецистектомію. Автори заохочують використовувати критичний погляд на безпеку разом із CLS, оскільки всі травми відбуваються в медіальному відділі за цією лінією [34]. Хоча можна було б стверджувати, що при нормальній ЛХЕ дисекція всередині гепатодуоденальної зв'язки не проводиться, досвід дослідників [34] суперечить цьому аргументу (рис. 32a).

Крім того, CLS є ідеальним анатомічним орієнтиром для профілактики УЖП, оскільки її легко знайти, вона дозволяє локалізувати жовчну протоку до дисекції, не потрібні складні інструменти, а CLS передає важливу інформацію під час ЛХЕ. Необхідні подальші дослідження для підтвердження її ефективності проти УЖП у клінічній практиці [34].

Лінія від борозни Rouvière

Була запропонована лінія від борозни Rouvière до з'єднання очеревини й жиру, що покриває міхурову й гілярну пластинки біля основи IV сегмента, як анатомічний орієнтир, який являє собою нижню межу дисекції (рис. 33) [36].

Борозна Rouvière сама по собі має недоліки як одновимірний орієнтир. Коли анатомія спотворюється запаленням, може виникнути пошкодження жовчної

протоки над борозною (рис. 34). Проте кут на стику міхурової та гілярної пластинок забезпечує критичну другу точку відліку. Поєднавши це з'єднання з RS, можна окреслити площину, вище від якої дисекція є безпечною навіть за наявності запалення. Приблизне місце з'єднання міхурової та гілярної пластинок можна ідентифікувати як кут у формі «L», що тягнеться від очеревини та жиру, який покриває міхурову пластинку, до воріт. Якщо її не видно, замість неї можна використовувати пупкову щілину, оскільки вона прилягає до гілярної пластинки й позначає ліву порталну ніжку. Двомірна лінія забезпечує кращу систему відліку, окреслюючи розташування жовчних ніжок ліворуч і праворуч від ЖМ, а лінія перетинає операційне поле.

Відділи підсерозного шару як орієнтир для безпечної дисекції

Honda зі співавт. запропонували повернутися до базової гістології, щоб зрозуміти техніку розтину біламінарного підсерозного шару, що оточує ЖМ [25]. Підочеревинна клітковина складається із зовнішнього і внутрішнього підсерозного шарів. Зовнішній шар товстий і жировий і має мінімальну васкуляризацію, тоді як внутрішній — тонкий і волокнистий і містить артерії та вени в тісному контакті з блискучою поверхнею безпосередньо над власним м'язом (рис. 35). Напівкруглий розріз очеревини з наступним розтином під зовнішнім субсерозним шаром оголить блискучий внутрішній шар субсерози і дозволить безпечно дисектувати ЖМ (рис. 36).

Якщо перевернути кишеню Hartmann, ідентифікується RS, і лише серозна оболонка ЖМ розрізається вище за верхню (вентральну) межу борозни RS. Потім шляхом дисекції або видалення жирової тканини (внутрішній шар) спочатку оголюється внутрішній шар нижньої частини тіла ЖМ у цій ділянці (рис. 36) [25]. Оголений внутрішній шар безперервно розширюється в напрямку до задньої частини тіла, а також до МП шляхом гострого розрізання серозної оболонки і зовнішнього шару навколо ЖМ і тупої дисекції поверхні внутрішнього шару. На лівій печінковій частці ЖМ внутрішній шар оголяється в нижній частині ЖМ, де він розташований позаду сторожового вузла, і він безперервно розширюється як у бік печінкового ложа, так і в бік МП, як і з протилежного боку. Оголений внутрішній шар також розширюється в бік заднього відділу нижньої частини тіла з цього боку, і нарешті обидва оголені внутрішні шари сполучаються в задньому відділі інфундибулума або нижньої частини тіла, візуалізуючи оголений внутрішній шар. Потім таким же чином ізолюється МП. На цьому етапі можна визначити CVS. Після перетину МП проводиться дисекція тіла ЖМ, оголюючи внутрішній шар або ідентифікуючи його під тонкою мембранозною тканиною.

Використання техніки першої артерії

При складних дисекціях для максимального оголення ПМТ як допоміжний засіб може використовуватися техніка першої артерії (ТПА, AFT — artery first

technique), що забезпечує безпечну холецистектомію. При використанні цього методу [37] ПМТ легше визначити шляхом ідентифікації МА від її початку до закінчення високо на ЖМ, а потім поділити її, таким чином збільшуючи видиму ділянку ПМТ [38]. Використання цієї методики не відповідало б критеріям CVS, як описано в літературі, оскільки після дисекції ПМТ присутня лише одна структура, МП. Нещодавня публікація підтвердила постійне використання цієї методики, але, незважаючи на це, немає даних, які б кількісно оцінювали використання її в клінічній практиці [39].

Показання до виконання ТПА такі (рис. 37) [37]:

1. Міхурова артерія кліпується і перерізається через кровотечу, що закриває місце дисекції.
2. Міхурова артерія кліпується та перерізається після появи двох передніх вікон (рис. 37, стрілки) у ПМТ, але до досягнення критеріїв CVS.
3. Міхурова артерія кліпується й перерізається до появи першого і другого передніх вікон і до досягнення критеріїв CVS.

ТПА не рекомендується як заміна класичного CVS, за винятком випадків, коли це вкрай необхідно [37].

Міхурова вена як орієнтир для безпечної ЛХЕ

Дослідження Samal зі співавт. [40] показало наявність анатомічного орієнтира в трикутнику Calot — міхурової вени, постійної ознаки, яка може допомогти хірургам проводити безпечну ЛХЕ. Усі холецистектомії проводилися з критичним поглядом на безпеку. Трикутник Calot був ретельно очищений від усього жиру. МП і МА були чітко окреслені. Міхурову вену дисектували й припікали за допомогою Harmonics, а потім протоку й артерію кліпували. Частіше виявляють множинні міхурові вени, ніж поодинокі.

Лапароскопія, окрім інших переваг, збільшує анатомію трикутника Calot. Цей збільшений вигляд і ретельна дисекція, необхідні для запобігання кровотечі під час лапароскопії, призвели до розкриття цих венозних структур усередині трикутника Calot. Ці вени зазвичай є постійними, за винятком «замороженого Calot» або дуже щільних спайок. Зазвичай потрібно припікати ці вени, щоб уникнути мінімального просочування, яке пов'язане з ними. При ЛХЕ, особливо в тяжких випадках, ці вени також можна прийняти як орієнтир для безпечної операції (рис. 38).

Міхурова вена проходить поздовжньо щодо МП, що прилягає до неї. Зазвичай вона розташована між воронкою ЖМ і місцем з'єднання міхурової протоки зі СПП/ЗЖП. Вона може бути як поодинокію, так і множинною і не перетинає СПП. Отже, можна сміливо сприймати її як анатомічний орієнтир у трикутнику Calot для безпечної ЛХЕ [40]. Якщо адекватно ідентифікувати цю вену, можна з упевненістю припустити, що CBD/CHD розташовані на деякій відстані нижче від неї. Не опускаючись нижче від цієї вени, ми можемо уникнути пошкодження жовчних проток. Знадобляться додаткові дослідження, щоб підтвердити цей факт.

Супрадуоденальна ніжка

Поширеною помилкою ЛХЕ є те, що ЗЖП приймають за низьке злиття МП. Швидке й точне визначення ЗЖП є ключем до уникнення її ушкоджень. Оскільки ЗЖП постійно проходить через першу частину дванадцятипалої кишки, можна знайти її на верхньому краї кишки, де вона знаходиться далеко від місця сильного набряку і спайок у трикутнику Calot [33]. У цій ділянці спостерігаються деякі постійні судини, що допомагає розпізнати ЗЖП під час лапароскопії. Hentati [41] увів концепцію супрадуоденальної ніжки (СДН), кровотік якої походить від правої шлункової артерії або власної печінкової артерії. Щоб врахувати перехідний характер цибулини дванадцятипалої кишки, Hentati [41] поділив СДН на дві частини, або два потоки: правий потік, що є продовженням судин фіксованої дванадцятипалої кишки, і лівий потік, що продовжує артеріальні кола шлунка на цибулину дванадцятипалої кишки. Якщо перша частина дванадцятипалої кишки коротка і закручена праворуч і дорсально, важливо визначити препіло-ричну вену, щоб уникнути неправильної ідентифікації пілоруса як першої частини дванадцятипалої кишки.

СДН відображує тонкі або явно товсті судини, одну гілку судини або більше гілок. Крайня права гілка СДН проходить вздовж вентрального або лівого краю ЗЖП [42]. У випадках з невидимою ЗЖП, але видимою СДН, ЗЖП успішно знаходять поблизу правої гілки СДН (рис. 39).

Отже, СДН може бути корисним орієнтиром для швидкого й точного визначення місцезнаходження ЗЖП при ЛХЕ. ЗЖП майже завжди розташована у правій або дорсальній ділянці крайньої правої гілки цих судин (належить до правого потоку ніжки) [42].

Triple One, або 111

Техніка Triple One — це назва методу дисекції, який використовується для досягнення CVS [43]. Усі хірурги досягають CVS за допомогою власних методів препарування. При методі Triple One (табл. 2) після дисекції роблять три лінійних розрізи по 5 см на очеревині, що покриває ЖМ. Два розрізи виконуються з обох боків ЖМ у печінково-міхуровій борозні, тоді як третій розріз робиться між МП і МА збоку від лімфатичного вузла Lund, який є дуже часто видимою структурою майже в усіх випадках і зазвичай збільшується при запаленні й тяжких випадках. МП і МА завжди дисектовані. Потім нижні кінці цих надрізів з’єднують один з одним,

щоб вийшла буква «W». Отже, воронка і МП відокремлюються одна від одної, і шийку ЖМ легко підняти від решти жовчовивідних структур і дванадцятипалої кишки (рис. 40).

Тенденція дисекції в цій техніці спрямована до тіла ЖМ, а не вниз [43]. Отже, існує мінімальний шанс УЖП і судин. Стратегія Triple One має дуже невелику кількість обмежень порівняно з іншими методами [43]. Ця техніка майже завжди доречна, навіть якщо край ЖМ важко ідентифікувати фізично через запальні спайки з оточуючими структурами. Вона відрізняється від звичайної техніки [43]: 1) дисекція спрямовується до ЖМ, а не вниз до CVS і життєво важливих структур; 2) лімфатичний вузол Lund є початковою точкою дисекції, тоді як у звичайному методі немає фіксованої точки дисекції, з якої можна почати. Однак лінія R4U (борозна Rouvière → сегмент IV → пупкова щілина) є нижньою межею дисекції, яка є в обох варіантах; 3) усі дисекції можна виконувати за допомогою гачка; 4) артерію медіалізують і перев’язують подалі від її початку, тобто біля стінки ЖМ.

Холангіографія

Інтраопераційна холангіографія (IOX) за допомогою введення контрастної речовини трансміхурово або безпосередньо в МП є найпоширенішим і найбільш вивченим методом, який використовується для оцінки анатомії жовчовивідних шляхів під час операційного втручання, ідентифікації та оцінки ступеня УЖП і можливої профілактики їх пошкодження (рис. 41) [44]. Кілька великих ретроспективних досліджень повідомляють про зв’язок IOX з нижчими показниками УЖП [45]. Це безпечна (малоінвазивна) методика має показник успішності 90–95 %. Однак канюляція може бути важкою в пацієнтів з короткими й тонкими міхуровими протоками. Ця додаткова процедура збільшує операційний час і вартість. Також є потреба в радіографічному обладнанні.

У складних випадках ідентифікація МП буде проблематичною, що утруднить трансміхурову холангіографію, яка стане ненадійною щодо уникнення УЖП [14]. Пряме введення контрасту здавалося б доцільнішим, але дані літератури обмежені й часто зводяться до серії випадків [46]. Систематичний огляд і метааналіз, проведені Kovács, показали, що у великій кількості випадків IOX не зменшує поширеність судинно-біліарних ушкоджень, але збільшує тривалість операції [47]. Залишається предметом дискусії, чи регулярно слід проводити IOX, чи вибірково.

Таблиця 2. Кроки техніки Triple One (111) [43]

Номер кроку	Опис кроку
1	Визначте анатомію та лінію R4U (борозна Rouvière → сегмент IV → пупкова щілина) і тримайтеся вище від неї
2	Визначте лімфатичний вузол Lund (лімфатичний вузол присутній завжди, і він збільшений при запаленні. Основний аргумент полягає в тому, що хоча анатомія складніша при запаленні, лімфатичний вузол набагато легше ідентифікувати при цьому)
3	Зробіть три надрізи по 5 см на очеревині, що покриває жовчний міхур

Використання інтраопераційної флуоресцентної холангіографії з індоціаніновим зеленим (ICG — indocyanine green) внутрішньовенно за 30 хв до хірургічного втручання не додає часу до процедури, не перешкоджає факторам, які можуть спричинити технічні обмеження IOX, і дозволяє отримати зображення біліарної системи [48, 49].

На сьогодні було проведено лише одне рандомізоване контрольоване дослідження мультицентричною командою при 670 ЛХЕ, яке порівнювало ЛХЕ з підтримкою NIR-флуоресценції зі звичайною ЛХЕ [50]. Нещодавно було опубліковано метааналіз, згідно з яким використання індоціанін-зеленої флуоресцентної холангіографії під час хірургічного втручання значно зменшує УЖП і частоту конверсії [51], але порівняльні дослідження відсутні. Численні статті підтвердили її корисність для ідентифікації СЖП і судинних структур, покритих жировою тканиною [52–54] (рис. 42).

Консенсусна зустріч рекомендувала її регулярне використання під час ЛХЕ [55]. На відміну від флуоресцентної холангіографії, отриманої шляхом виділення ICG у жовч, іншим методом є холецистохолангіографія, яка передбачає доставку барвника транспаріетальною ін'єкцією в ЖМ (рис. 43) [54, 56, 57]. Порівняно з венозним введенням ICG пряма ін'єкція усуває фонову флуоресценцію печінки й забезпечує посилення кишені Hartmann і МП за умови, що вони не закриті міцними рубцями чи конкрементом [1, 58].

Багато авторів повідомляють про скорочення тривалості операції та покращення візуалізації за допомогою прижиттєвих барвників [59, 60]. Візуалізація ICG може залежати від часу ін'єкції, кількості препарату і набряку тканини. Час ін'єкції важко контролювати через характер невідкладної операції. Boogerd зі співавт. [61] повідомили, що найкращий час був за 3–7 годин до операції, тоді як Tsutsui зі співавт. [62] виявили, що час 15–18 годин до операції є найкращим. На жаль, у надзвичайних ситуаціях, таких як лікування гострого холециститу, важко або навіть неетично встановити час ін'єкції ICG як такої, оскільки операція повинна бути проведена якнайшвидше. Оптимальна доза ICG для флуоресцентної візуалізації в екстрених ситуаціях залишається невідомою. ICG виводиться із жовчю, але при запаленні проходження жовчі через МП або ЗЖП може бути утрудненим. Однак коли виникає складна анатомія жовчовивідних шляхів або дисекція проводиться повільно, її використання може бути корисним, оскільки вона забезпечує зображення жовчних шляхів або судин у реальному часі, тим самим сприяючи безпеці операції [63]. Ще рано говорити, чи може ICG-FC замінити інтраопераційну холангіографію для біліарного картування, але вона потенційно може замінити інтраопераційну холангіографію для ідентифікації [49, 50] за умови, що видимість жовчної протоки на флуоресцентному зображенні ICG може бути покращена при гострих станах. На даний момент немає жодних доказів того,

що рутинне використання ICG-FC допомагає знизити частоту УЖП або швидкість конверсії ЛХЕ при гострому холециститі [63], однак це може бути корисним доповненням.

Лапароскопічна ультрасонографія

Метод, який можна використовувати для орієнтації під час ЛХЕ до того, як буде отримано CVS, — це лапароскопічне ультразвукове дослідження (LUS — laparoscopic ultrasound). LUS є неінвазивним, не опромінюючим, його можна повторювати стільки разів, скільки необхідно, з можливістю диференціації судинних і аваскулярних структур [64, 65]. Sebastian зі співавт. оцінювали використання B-SAFE та ультразвукових орієнтирів під час ЛХЕ [35]. Першим методом інтраопераційної орієнтації під час ЛХЕ навколо ЖМ було використання п'яти орієнтирів B-SAFE. Він включав візуалізацію будь-якої ділянки жовчної протоки, наявності RS у вигляді трикутника, отвору або виїмки в паренхімі печінки праворуч від ЖМ, лівої частки печінки, пульсації артерії зліва від воріт печінки, наявності пупкової щілини і дванадцятипалої кишки (рис. 44A). Наявність (або відсутність) орієнтирів підтверджували перед будь-якою дисекцією у ПМТ після видалення спайок із ЖМ і його відтягнення. Другий метод включав підтвердження трьох структур печінково-дванадцятипалої зв'язки за допомогою LUS і кольорової доплерівської функції. Це були: жовчна протока, власна печінкова артерія та ворітна вена, які утворили характерну ознаку Mickey Mouse (MMS) (рис. 44B, 45A, 45B). Верхня межа MMS розглядалася в дослідженні як еквівалент RS (рис. 45B). Наявність ентеральних структур також було підтверджено за допомогою LUS (рис. 45C). Результатом орієнтації є дисекція в ПМТ і встановлення CVS з її трьома компонентами.

Будь-яка дисекція, яка виконується над верхньою межею ознаки Mickey Mouse, є безпечною та не залежить від тракції ЖМ. Орієнтир рухається разом із ЖМ, і його наявність можна підтвердити в будь-який момент за допомогою LUS. На відміну від верхньої межі ознаки Mickey Mouse, RS є фіксованою точкою, і не виключено, що під час тракції або при хронічному запаленні й фіброзі під цим орієнтиром будуть розташовані структури гепатодуоденальної зв'язки. Проте на сьогодні недостатньо доказів, щоб рекомендувати рутинне використання LUS при ЛХЕ [66].

Ускладнення під час ЛХЕ є станом, якому можна запобігти, якщо процедура виконується систематично, з чітким окресленням та оцінкою більш ніж одного анатомічного орієнтира й ретельною дисекцією тканин під час операції. Водночас різні анатомічні орієнтири недооцінюються і недостатньо використовуються хірургами під час ЛХЕ. Хоча вони дійсно допомагають хірургу (пере)орієнтуватися під час операційного втручання, особливо в складних випадках.

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

Внесок авторів. Внесок авторів ідентичний.

Список літератури

1. Pesce A, Palmucci S, La Greca G, Puleo S. Iatrogenic bile duct injury: impact and management challenges. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019 Mar 6;12:121-128. doi: 10.2147/CEG.S169492.
2. Brunt LM, Deziel DJ, Telem DA, Strasberg SM, Aggarwal R, Asbun H, et al. Safe Cholecystectomy Multi-society Practice Guideline and State of the Art Consensus Conference on Prevention of Bile Duct Injury During Cholecystectomy. *Ann Surg*. 2020 Jul;272(1):3-23. doi: 10.1097/SLA.0000000000003791.
3. de'Angelis N, Catena F, Memeo R, Coccolini F, Martinez-Pérez A, Romeo OM, et al. 2020 WSES guidelines for the detection and management of bile duct injury during cholecystectomy. *World J Emerg Surg*. 2021 Jun 10;16(1):30. doi: 10.1186/s13017-021-00369-w.
4. Nassar AHM, Ng HJ, Wysocki AP, Khan KS, Gil IC. Achieving the critical view of safety in the difficult laparoscopic cholecystectomy: a prospective study of predictors of failure. *Surg Endosc*. 2021 Nov;35(11):6039-6047. doi: 10.1007/s00464-020-08093-3.
5. Kaya B, Fersahoglu MM, Kilic F, Onur E, Memisoglu K. Importance of critical view of safety in laparoscopic cholecystectomy: a survey of 120 serial patients, with no incidence of complications. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2017 Feb;21(1):17-20. doi: 10.14701/ahbps.2017.21.1.17.
6. Sgaramea LI, Gurrado A, Pasculli A, de Angelis N, Memeo R, Prete FP, et al. The critical view of safety during laparoscopic cholecystectomy: Strasberg Yes or No? An Italian Multicentre study. *Surg Endosc*. 2021 Jul;35(7):3698-3708. doi: 10.1007/s00464-020-07852-6.
7. Deng SX, Greene B, Tsang ME, Jayaraman S. Thinking Your Way Through a Difficult Laparoscopic Cholecystectomy: Technique for High-Quality Subtotal Cholecystectomy. *J Am Coll Surg*. 2022 Dec 1;235(6):e8-e16. doi: 10.1097/XCS.0000000000000392.
8. Nassar AHM, Nassar MK, Gil IC, Ng HJ, Yehia AM. One-session laparoscopic management of Mirizzi syndrome: feasible and safe in specialist units. *Surg Endosc*. 2021 Jul;35(7):3286-3295. doi: 10.1007/s00464-020-07765-4.
9. Shang P, Liu B, Li X, Miao J, Lv R, Guo W. A practical new strategy to prevent bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy. A single-center experience with 5539 cases. *Acta Cir Bras*. 2020;35(6):e202000607. doi: 10.1590/s0102-865020200060000007.
10. Schendel J, Ball C, Dixon E, Sutherland F. Prevalence of anatomic landmarks for orientation during elective laparoscopic cholecystectomies. *Surg Endosc*. 2020 Aug;34(8):3508-3512. doi: 10.1007/s00464-019-07131-z.
11. Iskandar M, Fingerhut A, Ferzli G. Posterior infundibular dissection: safety first in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2021 Jun;35(6):3175-3183. doi: 10.1007/s00464-020-08281-1.
12. Sutherland F, Dixon E. The importance of cognitive map placement in bile duct injuries. *Can J Surg*. 2017 Dec;60(6):424-425. doi: 10.1503/cjs.008816.
13. Smithmairie P, Khaonualsri M, Sae-Lim W, Wangkulangkul P, Jearanai S, Cheewatanakornkul S. Development of deep learning framework for anatomical landmark detection and guided dissection line during laparoscopic cholecystectomy. *Heliyon*. 2024 Jan 29;10(3):e25210. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25210.
14. Alius C, Serban D, Bratu DG, Tribus LC, Vancea G, Stoica PL, et al. When Critical View of Safety Fails: A Practical Perspective on Difficult Laparoscopic Cholecystectomy. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Aug 19;59(8):1491. doi: 10.3390/medicina59081491.
15. Cheruiyot I, Nyaanga F, Kipkorir V, Munguti J, Ndung'u B, Henry B, et al. The prevalence of the Rouviere's sulcus: A meta-analysis with implications for laparoscopic cholecystectomy. *Clin Anat*. 2021 May;34(4):556-564. doi: 10.1002/ca.23605.
16. Abdelfattah MR. The Laparoscopic Anatomy of Rouviere's Sulcus. *Open Access Surgery*. 2021;14:67-71. doi: 10.2147/OAS.S341710.
17. Lockhart S, Singh-Ranger G. Rouviere's sulcus-Aspects of incorporating this valuable sign for laparoscopic cholecystectomy. *Asian J Surg*. 2018 Jan;41(1):1-3. doi: 10.1016/j.asjsur.2016.07.012.
18. Singh M, Prasad N. The anatomy of Rouviere's sulcus as seen during laparoscopic cholecystectomy: A proposed classification. *J Minim Access Surg*. 2017 Apr-Jun;13(2):89-95. doi: 10.4103/0972-9941.201731.
19. Ibrarullah M, Mohanty L, Mishra A, Panda A, Sikora SS. Anatomical appraisal of safe cholecystectomy: a prospective study. *ANZ J Surg*. 2023 May;93(5):1329-1334. doi: 10.1111/ans.18387. Epub 2023 Mar 15.
20. Kumar A, Shah R, Pandit N, Sah SP, Gupta RK. Anatomy of Rouviere's Sulcus and Its Association with Complication of Laparoscopic Cholecystectomy. *Minim Invasive Surg*. 2020 Aug 24;2020:3956070. doi: 10.1155/2020/3956070.
21. Wang L, Hou H, Zhou D, He L. The hilar plane compared with the Rouviere's sulcus plane during laparoscopic cholecystectomy. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2022 Dec;17(4):660-671. doi: 10.5114/wiitm.2022.119236.
22. Dahmane R, Morjane A, Starc A. Anatomy and surgical relevance of Rouviere's sulcus. *Scientific World Journal*. 2013 Nov 6;2013:254287. doi: 10.1155/2013/254287. eCollection 2013.
23. Jha AK, Dewan R, Bhaduria K. Importance of Rouviere's sulcus in laparoscopic cholecystectomy. *Ann Afr Med*. 2020 Oct-Dec;19(4):274-277. doi: 10.4103/aam.aam_4_20.
24. Du S, Qi Y, Zhao Y. Clinical application of Rouviere ditch to assist in the localization of cystic duct in laparoscopic cholecystectomy. *J Laparosc Surg*. 2017;22:939-941.
25. Honda G, Hasegawa H, Umezawa A. Universal safe procedure of laparoscopic cholecystectomy standardized by exposing the inner layer of the subserosal layer (with video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016 Sep;23(9):E14-9. doi: 10.1002/jhbp.382.
26. Gupta V, Jain G. Safe laparoscopic cholecystectomy: Adoption of universal culture of safety in cholecystectomy. *World J Gastrointest Surg*. 2019 Feb 27;11(2):62-84. doi: 10.4240/wjgs.v11.i2.62.
27. Mischinger HJ, Wagner D, Kornprat P, Bacher H, Werkgartner G. The "critical view of safety (CVS)" cannot be applied — What to do? Strategies to avoid bile duct injuries. *Eur Surg*. 2021;53:99-105. doi: 10.1007/s10353-020-00660-1.
28. Gupta V, Jain G. The R4U Planes for the Zonal Demarcation for Safe Laparoscopic Cholecystectomy. *World J Surg*. 2021 Apr;45(4):1096-1101. doi: 10.1007/s00268-020-05908-1.
29. Wakabayashi G, Iwashita Y, Hibi T, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, et al. Tokyo Guidelines 2018: surgical management of acute cholecystitis: safe steps in laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018 Jan;25(1):73-86. doi: 10.1002/jhbp.517.
30. Kitamura H, Fujioka S, Hata T, Misawa T, Yanaga K. Segment IV approach for difficult laparoscopic cholecystectomy. *Ann Gastroenterol Surg*. 2019 Nov 11;4(2):170-174. doi: 10.1002/ags.3.12297.
31. Fujioka S, Nakashima K, Kitamura H, Takano Y, Misawa T, Kumagai Y, et al. The segment IV approach: a useful method for achieving the critical view of safety during laparoscopic cholecystectomy in patients with anomalous bile duct. *BMC Surg*. 2020 Sep 23;20(1):214. doi: 10.1186/s12893-020-00873-x.

32. Badawy A, Fathi I, Sabra T. D-line Approach for Safe Laparoscopic Cholecystectomy: Initial Experience. *Cureus*. 2023 Sep 10;15(9):e45003. doi: 10.7759/cureus.45003.
33. Wang L, Zhou D, Hou H, Wu C, Geng X. Application of “three lines and one plane” as anatomic landmarks in laparoscopic surgery for bile duct stones. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr;97(16):e0155. doi: 10.1097/MD.00000000000010155.
34. Wiboonkhwan NA, Thongkan T, Pitakteerabundit T. Photographic analysis of the anatomical landmarks in bile duct injury. *ANZ J Surg*. 2022 Jul;92(7-8):1955-1957. doi: 10.1111/ans.17426.
35. Sebastian M, Sebastian A, Rudnicki J. The evaluation of B-SAFE and ultrasonographic landmarks in safe orientation during laparoscopic cholecystectomy. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2020 Dec;15(4):546-552. doi: 10.5114/wiitm.2020.100972.
36. Greene B, Tsang M, Jayaraman S. The inferior boundary of dissection as a novel landmark for safe laparoscopic cholecystectomy. *HPB (Oxford)*. 2021 Jul;23(7):981-983. doi: 10.1016/j.hpb.2021.02.004.
37. Tranter-Entwistle I, Eglinton T, Hugh TJ, Connor S. The artery first technique: re-examining the critical view of safety during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2023 Jun;37(6):4458-4465. doi: 10.1007/s00464-023-09912-z.
38. Wijsmuller AR, Leegwater M, Tseng L, Smaal HJ, Kleinrensink GJ, Lange JF. Optimizing the critical view of safety in laparoscopic cholecystectomy by clipping and transecting the cystic artery before the cystic duct. *Br J Surg*. 2007 Apr;94(4):473-4. doi: 10.1002/bjs.5632.
39. Mascagni P, Spota A, Felli E, Perretta S, Pessaux P, Dallemagne B, Mutter D. Conclusive Identification and Division of the Cystic Artery: A Forgotten Trick to Optimize Exposure of the Critical View of Safety in Laparoscopic Cholecystectomy. *J Am Coll Surg*. 2019 Nov;229(5):e5-e7. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.07.009.
40. Samal D, Sahoo R, Mishra SP, Maiti KB, Patra K, Sahu MC. Cystic vein: a guide for safer laparoscopic cholecystectomy. *Int Surg J*. 2017;4:3238-41. doi: 10.18203/2349-2902.isj20174198.
41. Hentati N, Fournier HD, Papon X, Aube C, Vialle R, Mercier P. Arterial supply of the duodenal bulb: an anatomoclinical study. *Surg Radiol Anat*. 1999;21(3):159-64. doi: 10.1007/BF01630893.
42. Wang L, Hou H. The supraduodenal pedicle can be a useful landmark of the common bile duct in laparoscopic cholecystectomy. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2021 Sep;16(3):620-621. doi: 10.5114/wiitm.2021.108213.
43. Iftikhar M, Shah M, Ullah Z, Shakoor HA, Ullah S. Achieving Critical View of Safety via a New Technique: The Triple One (111) Technique. *Cureus*. 2023 Aug 25;15(8):e44098. doi: 10.7759/cureus.44098.
44. Majumder A, Altieri MS, Brunt LM. How do I do it: laparoscopic cholecystectomy. *Ann Laparosc Endosc Surg*. 2020;5:15. doi: 10.21037/ales.2020.02.06.
45. Alvarez FA, de Santibañes M, Palavecino M, Sánchez Clariá R, Mazza O, Arbues G, et al. Impact of routine intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy on bile duct injury. *Br J Surg*. 2014 May;101(6):677-84. doi: 10.1002/bjs.9486.
46. Tomaoglu K. Intraoperative Cholangiography in Laparoscopic Cholecystectomy: Technique and Changing Indications. *Istanbul Med J*. 2020;21(5):350-354. doi: 10.4274/imj.galenos.2020.68366.
47. Kovács N, Németh D, Földi M, Nagy B, Bunduc S, Hegyi P, et al. Selective intraoperative cholangiography should be considered over routine intraoperative cholangiography during cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2022 Oct;36(10):7126-7139. doi: 10.1007/s00464-022-09267-x.
48. Goldstein SD, Lautz TB. Fluorescent Cholangiography During Laparoscopic Cholecystectomy: Shedding New Light on Biliary Anatomy. *JAMA Surg*. 2020 Oct 1;155(10):978-979. doi: 10.1001/jamasurg.2020.3003.
49. Quaresima S, Balla A, Palmieri L, Seitaj A, Fingerhut A, Ursi P, Paganini AM. Routine near infra-red indocyanine green fluorescent cholangiography versus intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy: a case-matched comparison. *Surg Endosc*. 2020 May;34(5):1959-1967. doi: 10.1007/s00464-019-06970-0.
50. Dip F, LoMenzo E, Sarotto L, Phillips E, Todeschini H, Nahmod M, et al. Randomized Trial of Near-infrared Incisionless Fluorescent Cholangiography. *Ann Surg*. 2019 Dec;270(6):992-999. doi: 10.1097/SLA.0000000000003178.
51. Dip F, Lo Menzo E, White KP, Rosenthal RJ. Does near-infrared fluorescent cholangiography with indocyanine green reduce bile duct injuries and conversions to open surgery during laparoscopic or robotic cholecystectomy? — A meta-analysis. *Surgery*. 2021 Apr;169(4):859-867. doi: 10.1016/j.surg.2020.12.008.
52. Pesce A, Piccolo G, Lecchi F, Fabbri N, Diana M, Feo CV. Fluorescent cholangiography: An up-to-date overview twelve years after the first clinical application. *World J Gastroenterol*. 2021 Sep 28;27(36):5989-6003. doi: 10.3748/wjg.v27.i36.5989.
53. Xie Q, Yang M, Jiang K, Zhang L, Mao T, Gao F. Laparoscopic cholecystectomy assisted by combined intravenous and intracholecystic fluorescent cholangiography: a case report. *J Int Med Res*. 2023 Dec;51(12):3000605231216396. doi: 10.1177/03000605231216396.
54. Castagneto-Gissey L, Russo MF, Iodice A, Casella-Mariolo J, Serao A, Picchetto A, et al. Intracholecystic versus Intravenous Indocyanine Green (ICG) Injection for Biliary Anatomy Evaluation by Fluorescent Cholangiography during Laparoscopic Cholecystectomy: A Case-Control Study. *J Clin Med*. 2022 Jun 17;11(12):3508. doi: 10.3390/jcm11123508.
55. Wang X, Teh CSC, Ishizawa T, Aoki T, Cavallucci D, Lee SY, et al. Consensus Guidelines for the Use of Fluorescence Imaging in Hepatobiliary Surgery. *Ann Surg*. 2021 Jul 1;274(1):97-106. doi: 10.1097/SLA.0000000000004718.
56. Liu YY, Liao CH, Diana M, Wang SY, Kong SH, Yeh CN, et al. Near-infrared cholecystocholangiography with direct intragallbladder indocyanine green injection: preliminary clinical results. *Surg Endosc*. 2018 Mar;32(3):1506-1514. doi: 10.1007/s00464-017-5838-9.
57. Serban D, Badiu DC, Davitoiu D, Tanasescu C, Tudose MS, Sabau AD, et al. Systematic review of the role of indocyanine green near-infrared fluorescence in safe laparoscopic cholecystectomy (Review). *Exp Ther Med*. 2022 Feb;23(2):187. doi: 10.3892/etm.2021.11110.
58. Serban D, Smarandache AM, Cristian D, Tudor C, Duta L, Dascalu AM. Medical errors and patient safety culture — shifting the healthcare paradigm in Romanian hospitals. *Rom J Leg Med*. 2020;28(2):195-201. doi: 10.4323/rjlm.2020.195.
59. Rabie OM. Evaluation of Methylene Blue in Difficult Laparoscopic Cholecystectomy. *Int J Surg Res*. 2019;8(1):5-10. doi: 10.5923/j.surgery.20190801.02.
60. Gené Škrabec C, Pardo Aranda F, Espín F, Cremades M, Navinés J, Zárate A, Cugat E. Fluorescent cholangiography with direct injection of indocyanine green (ICG) into the gallbladder: a safety method to outline biliary anatomy. *Langenbecks Arch Surg*. 2020 Sep;405(6):827-832. doi: 10.1007/s00423-020-01967-z.
61. Boogerd LSF, Handgraaf HJM, Huurman VAL, Lam HD, Mieog JSD, van der Made WJ, et al. The Best Approach for Lapa-

roscopic Fluorescence Cholangiography: Overview of the Literature and Optimization of Dose and Dosing Time. Surg Innov. 2017 Aug;24(4):386-396. doi: 10.1177/1553350617702311.

62. Tsutsui N, Yoshida M, Nakagawa H, Ito E, Iwase R, Suzuki N, et al. Optimal timing of preoperative indocyanine green administration for fluorescent cholangiography during laparoscopic cholecystectomy using the PINPOINT® Endoscopic Fluorescence Imaging System. *Asian J Endosc Surg. 2018 Aug;11(3):199-205. doi: 10.1111/ases.12440.*

63. She WH, Cheung TT, Chan MY, Chu KW, Ma KW, Tsang SHY, et al. Routine use of ICG to enhance operative safety in emergency laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Surg Endosc. 2022 Jun;36(6):4442-4451. doi: 10.1007/s00464-021-08795-2.*

64. Dili A, Bertrand C. Laparoscopic ultrasonography as an alternative to intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy. *World J Gastroenterol. 2017 Aug 7;23(29):5438-5450. doi: 10.3748/wjg.v23.i29.5438.*

65. Sebastian M, Rudnicki J. Recommendation for cholecystectomy protocol based on intraoperative ultrasound — a single-centre retrospective case-control study. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2021 Mar;16(1):54-61. doi: 10.5114/wiitm.2020.93999.*

66. Conrad C, Wakabayashi G, Asbun HJ, Dallemagne B, Demartines N, Diana M, et al. IRCAD recommendation on safe laparoscopic cholecystectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2017 Nov;24(11):603-615. doi: 10.1002/jhbp.491.*

Отримано/Received 02.07.2024

Рецензовано/Revised 09.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 16.07.2024

Information about authors

Serge M. Chooklin, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Surgery, Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; phone: +380 (50) 989-25-59; <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. The contribution of the authors is identical.

S.M. Chooklin, S.S. Chuklin

Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine

How to safely perform laparoscopic cholecystectomy: anatomical landmarks

Abstract. Bile duct injury rates in laparoscopic cholecystectomy remain higher than during open cholecystectomy. Intraoperative injuries are mostly the result of a misinterpretation of anatomical structures due to severe inflammation or topographical variations. Standard laparoscopic cholecystectomy requires proper dissection of Calot's triangle to achieve the critical view of safety (CVS). The CVS is the end product of dissection, and bile duct injuries occur before the conclusion of that process. The CVS cannot always be achieved in cases of severe cholecystitis because of technical difficulties. A complete strategy of safety should

therefore include early recognition of difficulties and identification of cholecystectomies, when the CVS cannot be achieved, in order to utilize new intraoperative technologies to clarify the anatomy. Fixed anatomical landmarks can help in proper orientation to ascertain the surgical anatomy correctly during surgery. Encompassed within the review are insights into identifying critical landmarks for assessing the positioning of vital structures in compromised anatomical conditions.

Keywords: laparoscopic cholecystectomy; critical view of safety; anatomical landmarks



«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.

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Ліксарит

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



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. Aliot 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 C01B C04. Фармакологічні властивості. Флекаїніду ацетат – антиаритмічний засіб класу ІС, призначений для лікування загрозливої для життя симптоматичної вентрикулярної аритмії та суправентрикулярної аритмії тяжкого ступеня. Це місцевий анестетик амідного типу, структурно близький до прокаїнаміду та енкаїніду, оскільки зазначені речовини також є похідними бензаміду. Флекаїнід має три основні властивості: виражене пригнічення швидких натрієвих каналів серця; повільний початок дії та зміщені кінетичні характеристики гальмування натрієвих каналів; диференційований вплив засобу на тривалість зміни біоелектричного потенціалу м'язів шлуночків та волокна Пуркінє, а саме: відсутність впливу на перші та значне скорочення тривалості зміни для останніх. Зазначеними електро-фізіологічними властивостями флекаїніду ацетату зумовлена можливість збільшення інтервалів PR та QRS на ЕКГ. У дуже високій концентрації флекаїнід викликає слабе пригнічення повільних каналів міокарда. Цей вплив асоціюється з негативним інотропним ефектом. Показання: АВ-вузлова стійка тахікардія; аритмії, асоційовані із синдромом Вольфа - Паркінсона - Уайта та подібними порушеннями, обумовленими наявністю додаткових провідних шляхів (у разі неефективності інших видів лікування); симптоматична пароксизмальна вентрикулярна аритмія тяжкого ступеня, що загрожує життю пацієнта, при відсутності відповіді на інші види терапії. Також застосовується при непереносимості або неможливості проведення інших форм терапії; пароксизмальна аритмія передсердь (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, тахікардія передсердь) у пацієнтів із несприятливою симптоматикою після конверсії, за умови наявності безсумнівної потреби в 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 екстопією або безсимптомною нестійкою вентрикулярною тахікардією; кардіогенний шок; довготривала фібриляція передсердь, у терапії якої не робилася спроба конверсії синусового ритму, а також вальвулярні серцеві захворювання зі значущими порушеннями гемодинамічних показників; знижені або порушені вентрикулярні функції, при наявності кардіогенного шоку, брадикардії тяжкого ступеня (менше 50 ударів на хвилину), гіпотонії тяжкого ступеня; застосування у комбінації з протиаритмічними засобами класу 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 атріовентрикулярній блокаді другого ступеня тяжкості, при блокаді ніжки пучка Гіса або блокаді дистальних відділів; безсимптомна вентрикулярна аритмія або незначною мірою виражені симптоми вентрикулярної аритмії. Побічні реакції: запаморочення, порушення зору, такі як диплопія та нечіткість зору, проаритмічний вплив, задишка, астения, втомилюваність, гарячка, набряки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Лабораторіус 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, симпозіумах з медичної тематики. ТОВ «Асінно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна. Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua