

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 20, № 6, 2024

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



МЕДИЦИНА[®] НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Том 20, № 6, 2024

OLIGURIA CAUSED BY DEHYDRATION
IN COMBAT TRAUMA

ТРАВМА ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ
У ЦИВІЛЬНИХ
ПОСТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК БОЙОВИХ ДІЙ

ПЕРШИЙ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ЕНДОВАСКУЛЯРНОЇ
БАЛОННОЇ ОКЛЮЗІЇ АОРТИ У ПОРАНЕНИХ
З ГЕМОРАГІЧНИМ ШОКОМ ПІД ЧАС ВІЙНИ В УКРАЇНІ

СУЧАСНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ
ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ

ОЦІНКА ЧУТЛИВОСТІ ДО ВОЛЕМІЧНОГО
НАВАНТАЖЕННЯ ЯК СКЛАДОВА ГЕМОДИНАМІЧНОГО
МОНІТОРИНГУ В ОПЕРАЦІЙНІЙ
ТА ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

www.mif-ua.com

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

**ТЕМА НОМЕРА:
ВИБРАНІ
АСПЕКТИ
НЕВІДКЛАДНОЇ
МЕДИЦИНИ**

6

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, № 6, 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



mif.ua.com



Open Journal System

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Emergency Medicine (Ukraine)

*Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал*

Том 20, № 6, 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 *Купріненко Н.В.*

Адреса для звертань:

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

**З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби**
v_iliyna@ukr.net

*Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних
робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата
наук. Наказ МОН України від 24.04.2024 р. № 582. Категорія А*

*Рекомендовано до друку та поширення через мережу Інтер-
нет вченою радою ДУ «ІЗНХ НАМН України», протокол № 5
від 26.09.2024*

*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. 18,14
Тираж 12 000 прим. Зам. 2024-mns-141

Адреса редакції:
E-mail: *medredactor.vdz@gmail.com*
nikonov.vad@gmail.com
alexfeskov1963@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 «Ландпресс»

Головний редактор

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

Науковий редактор

Професор Бойко В.В.
(Харків, Україна)

Редакційна колегія

Авдосьєв Ю.В. (Харків, Україна)
Більченко О.В. (Харків, Україна)
Воротинцев С.І. (Запоріжжя, Україна)
Георгіянц М.А. (Харків, Україна)
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)
Іванова Ю.В. (Харків, Україна)
Климовицький В.Г. (Лиман, Україна)
Кобеляцький Ю.Ю. (Дніпро, Україна)
Курсов С.В. (Харків, Україна)
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

МЕДИЦИНА

НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Emergency Medicine (Ukraine)

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 20, № 6, 2024

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

Subscription index: 94563 (in Ukraine)



Co-founders:

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

Managing Editor *Kuprinenko N.V.*

**Correspondence addresses:
Subscription department**

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

**Advertising and Drug
Promotion Department**

v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the list of scientific periodicals of Ukraine, which can publish the results of dissertations on competition of the scientific degrees of doctor and candidate of sciences. Order of the MES of Ukraine dated 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. 5 dated 26.09.2024

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 18,14
Circulation 12 000. Order 2024-mns-141

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

*Макаров В.В., Негодуйко В.В., Феськов В.М.,
Петюнін О.Г., Сизий М.Ю.*Пахова грижа: погляд з XXI століття
(огляд) 7*Літовченко Т.А., Мар'єнко Л.Б., Дубенко А.Є.,
Літовченко А.В., Мар'єнко К.М.*Черепно-мозкова травма мирного та воєнного
часу. Перспективи протинападкових препаратів
у профілактиці та лікуванні посттравматичної
епілепсії (огляд) 16

Оригінальні дослідження

*Черська М.С., Кухарчук Х.М., Болгов М.Ю.,
Омельчук О.В., Таращенко Ю.М., Тронько М.Д.*Неотон у періопераційній підготовці
до некардіохірургічних операцій пацієнтів
похилого віку високого і дуже високого
кардіоваскулярного ризику 37*Рушай А.К., Ковальчук Д.Ю.*Ефективність Дексалгіну® в комплексному
запобіганні розвитку фантомного болю
в пацієнтів при формуванні кукси нижніх
кінцівок 43*Гуменюк К.В., Сиваш Ю.Ю., Роговський В.М.,
Бешлей Д.М., Слободянюк А.Т.*Перший досвід застосування ендovasкулярної
балонної оклюзії аорти у поранених
з геморагічним шоком під час війни
в Україні 47, 55*Бойко К.С., Тодуров Б.М.*Аналіз факторів ризику розвитку основних
несприятливих серцево-судинних
і цереброваскулярних подій у пацієнтів
після протезування аортального клапана
з реваскуляризацією міокарда 62*Колтунова Г.Б.*Фактори ризику госпітальної летальності
у хворих на інфекційний ендокардит 71

Contents

Editor's Page

Appeal of editor-in-chief 6

Scientific Review

*V.V. Makarov, V.V. Nehoduiko, V.M. Feskov,
O.H. Petiunin, M.Yu. Syzyi*Inguinal hernia: a view from the 21st century
(a review) 7*T.A. Litovchenko, L.B. Maryenko, A.Ye. Dubenko,
A.V. Litovchenko, K.M. Maryenko*Brain injury in peacetime and wartime.
Prospects of anti-seizure medications
in the prevention and treatment
of post-traumatic epilepsy (review) 16

Original Researches

*M.S. Cherska, H.M. Kukharchuk, M.Yu. Bolgov,
O.V. Omelchuk, Yu.M. Tarashchenko, M.D. Tronko*Neoton in perioperative preparation
for non-cardiac surgeries of elderly patients
at high and very high cardiovascular
risk 37*A.K. Rushay, D.Y. Kovalchuk*Efficacy of Dexalgin®
in the comprehensive prevention
of phantom pain in patients with lower
extremity stump formation 43*K.V. Gumeniuk, Yu.Yu. Sivash, V.M. Rogovskyi,
D.M. Beshley, A.T. Slobodianiuk*First experience of endovascular
balloon occlusion of the aorta
in the wounded with hemorrhagic shock
during the war in Ukraine 47, 55*K.S. Boiko, B.M. Todurov*Analysis of risk factors for the development
of major adverse cardiovascular
and cerebrovascular events in patients
after aortic valve replacement
with myocardial revascularization 62*H.B. Koltunova*Risk factors for in-hospital mortality
in patients with infective endocarditis 71

<i>Гур'єв С.О., Танасієнко П.В., Деркач Р.В.</i> Травма опорно-рухового апарату у цивільних постраждалих внаслідок бойових дій. Повідомлення 1. Вікова структура 78	<i>S.O. Guryev, P.V. Tanasiienko, R.V. Derkach</i> Injury of the musculoskeletal system in civilian casualties as a result of hostilities. Report 1. Age structure 78
<i>Павлов С.Б., Бабенко Н.М., Кумечко М.В., Літвінова О.Б., Комарчук Є.В., Кудрєвич І.О.</i> Загоєння хронічних ран на стадії ремоделювання: співвідношення гормональних та імунних показників 84	<i>S.B. Pavlov, N.M. Babenko, M.V. Kumetchko, O.B. Litvinova, I.V. Komarchuk, I.O. Kudrevych</i> Healing of chronic wounds at the remodeling stage: the ratio of hormonal and immune parameters 84
<i>Матолінець Н.В., Якименко І.І.</i> Оцінка чутливості до волемічного навантаження як складова гемодинамічного моніторингу в операційній та відділенні інтенсивної терапії 89	<i>N.V. Matolinets, I.I. Yakymenko</i> Assessment of fluid responsiveness as a component of hemodynamic monitoring in the operating room and intensive care unit 89
<i>Кіосов О.М., Данилюк М.Б., Кубрак М.А.</i> Пероральна ендоскопічна міотомія стравоходу як новий підхід у лікуванні пацієнтів з ахалазією кардії 96	<i>O.M. Kiosov, M.B. Danyliuk, M.A. Kubrak</i> Peroral endoscopic myotomy as a new approach in the treatment of patients with achalasia cardia 96
<i>Максименко М.В., Волковецький В.В.</i> Роль та місце невідкладної холедохоскопії в лапароскопічному лікуванні хворих зі складним холедохолітіазом 103	<i>M.V. Maksymenko, V.V. Volkovetskii</i> The role and designation of emergency choledochoscopy in the laparoscopic treatment of patients with complicated choledocholithiasis 103
<i>Гур'єв С.О., Кушнір В.А., Соловійов О.С., Кушнір Г.П.</i> Дорожньо-транспортна травма як медико-санітарний наслідок надзвичайної ситуації техногенного характеру в Україні. Повідомлення четверте: аналіз та характеристика масиву постраждалих залежно від обсягу ураження 111	<i>S.O. Guryev, V.A. Kushnir, O.S. Soloviov, H.P. Kushnir</i> Traffic injury as a medical and sanitary consequence of an emergency of man-made nature in Ukraine. Report four: analysis and characterization of the array of victims depending on the volume of damage 111

Лікаря, що практикує

<i>Кріштафор Д.А., Кравець О.В., Клігуненко О.М., Площенко Ю.О., Седінкін В.А.</i> Олігурія на тлі дегідратації при бойовій травмї (серія випадків) 120	<i>D.A. Krishtafor, O.V. Kravets, O.M. Klygunenko, Yu.O. Ploshchenko, V.A. Sedinkin</i> Oliguria caused by dehydration in combat trauma (case series) 120
<i>Чуклін С.М., Чуклін С.С.</i> Сучасне застосування штучного інтелекту при лапароскопічній холецистектомії 126	<i>S.M. Chooklin, S.S. Chuklin</i> Current application of artificial intelligence in laparoscopic cholecystectomy 126
<i>Журба О.О.</i> Атріовентрикулярна блокада як поширена проблема в пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця: клінічне спостереження 151	<i>O.O. Zhurba</i> Atrioventricular block as a common problem in elderly patients with coronary artery disease: clinical observation 151

Practicing Physician

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.6.2024.1752>

Шановні колеги!

Не встигли ми з вами озирнутися — і ось минуло літо, на яке ми всі дуже чекали, і несподівано прийшла осінь. Незважаючи на швидку зміну пори року, відпускну кампанію, Видавничий дім «Заславський» продовжує працювати та радувати вас конференціями, круглими столами та, звичайно ж, випуском великої лінійки журналів. І завдяки їм ми сьогодні тримаємо в руках 6-й номер журналу «Медицина невідкладних станів».

Завдяки вам, дорогі читачі, та численним авторам цей номер журналу вийшов не лише цікавим, а й дуже змістовним. У ньому є лекції, клінічні спостереження, літературні огляди. Дуже сподіваємося, що він буде вам корисний і ви дізнаєтеся щось нове.

І мій улюблений Річард Бах:

*Не думай, що той,
Хто впав на тебе
З іншого виміру,
Хоч у чомусь
МУДРІШИЙ ЗА ТЕБЕ.
Або що він щось зробить краще,
Ніж зміг би ТИ сам.
Безтілесна людина або смертна,
У ЛЮДЯХ ВАЖЛИВО ОДНЕ: ЩО ВОНИ ЗНАЮТЬ...*

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

УДК 616.34-007.43-089(075.9)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.6.2024.1753>Макаров В.В.^{1,2}, Негодуйко В.В.^{1,2}, Феськов В.М.¹, Петюнін О.Г.¹, Сизий М.Ю.¹¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна²Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, м. Харків, Україна

Пахова грижа: погляд з XXI століття (огляд)

Резюме. Пропонований огляд — погляд на патогенез пахової грижі з точки зору молекулярної біології, а також спроба усвідомити проблеми, які є наслідком експлантації: питання чоловічої фертильності, хронічне запалення, канцерогенез. Доводиться визнати, що патогенез пахової грижі не зводиться до дефекту передньої черевної стінки, більше того, формуванню цього дефекту передують складний комплекс модифікації компонентів сполучної тканини, в основі якої лежить роз'єднання процесів позаклітинного матричного синтезу і матричної деградації з переважанням останньої, що порушує оберт структур, відповідальних за механічну міцність і еластичність. З цього погляду пахова грижа є багатфакторним та гетерогенним захворюванням.

Ключові слова: пахова грижа; патогенез; експлантація; хронічне запалення; канцерогенез; чоловіча фертильність; огляд

Немає жодних сумнівів у тому, що поява перших свавців з їхнім незрозумілим прагненням виштовхнути свої яєчка зі свого вмістилища на відкрите повітря призвела до безладдя в тришаровій будові черевної стінки, яка вірно служила рептиліям понад 200 мільйонів років.

Сер Енідж Огілві,
видатний британський хірург [1]

Сучасний погляд на патогенез пахової грижі

До нещодавнього часу грижа розглядалася виключно як пролабування нутрощів черевної порожнини через локальний дефект черевної стінки. Спроможність пахвинної ділянки протистояти внутрішньочеревному тиску пов'язували з косою орієнтацією пахового каналу, міцністю поперечної фасції, зі сфінктерним механізмом внутрішнього пахвинного кільця [2]. Коса пахвинна грижа вважалася наслідком відкритого processus vaginalis [3]. Пряма грижа асоціювалася зі слабкістю поперечної фасції трикутника Хесельбаха [4].

Незважаючи на клінічне використання численних методик герніопластики, відсоток рецидиву залишався на рівні 10–15 % [5, 6]. Стало зрозуміло, що подібний

підхід страждає певною мірою механістичністю і потрібне уточнення більш тонких механізмів патогенезу. Таким чином, навіть анатомічний підхід продемонстрував неоднорідність причин, що призводять до розвитку грижі.

Розуміння полікаузальності грижоутворення надійшло з технічної аналітики. Далі наводяться цитати та рисунки зі статті Hernia recurrence as problem of biology and collagen (J Minim Access Surg. 2006 Sep; 2(3)) [7]. Якщо виходити з логіки, що дефект елемента буде усунений, цілком очікувано, що протягом певного часу система функціонуватиме нормально до наступної поломки. Передбачається, що повторення поломки залежить від якості ремонту або від фактора фізичного зносу, що залежить від часу. На великих когортах автомобілів показано частоту *однопричинного* дефекту, що досягає максимуму в певний період часу, має S-подібну криву розподілу з піком через кілька років (рис. 1).

Крива розподілу частоти *багатопричинної* поломки змінюється, оскільки кількість тригерів зростає з часом. Саме накладання всіх кривих розподілу маскує причинний вплив якогось одного компонента і призводить до лінійної конфігурації розподілу частоти поломки без будь-якої S-подібної деформації (рис. 2).

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 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, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: docvnmakarov@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: docvnmakarov@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, Kultury st., 5, Kharkiv, 61058, Ukraine

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

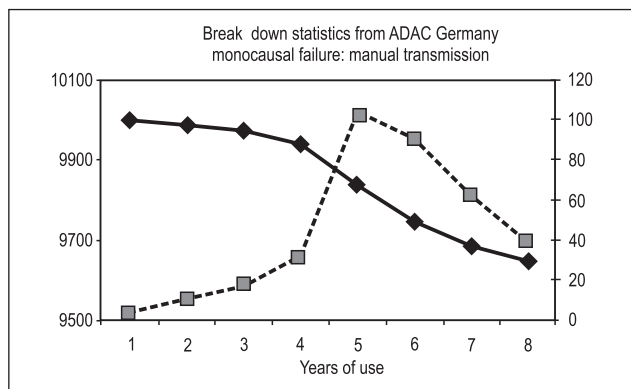


Рисунок 1. Крива розподілу частоти однопричинної поломки

Примітка: статистичні дані автомобільного клубу Німеччини, що відображають однопричинну відмову механічної коробки передач. Суцільна чорна крива відображує кількість справних автомобілів залежно від віку, крива з пунктирними лініями ілюструє щорічні несправності автомобілів, спричинені дефектною механічною коробкою передач [7].

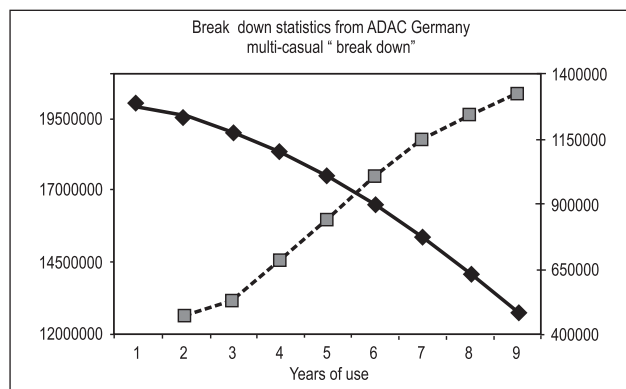


Рисунок 2. Крива розподілу частоти багатопричинної поломки

Примітка: статистичні дані автомобільного клубу Німеччини, що відбивають багатопричинну несправність. Чорна крива відображує кількість справних автомобілів за роками використання. Пунктирна крива ілюструє щорічну відмову автомобілів, викликану різними дефектами [7].

Аналогічно в хірургії гриж причинно-наслідковий зв'язок між технікою втручання та рецидивом можна очікувати у разі, якщо спостерігається S-подібна крива розподілу частоти рецидивів. Однак це суперечить реальним подіям (рис. 3, запозичений з [8]).

Як видно, частота рецидивування післяопераційних та пахових гриж демонструє лінійне зростання [8], що вказує на *багатофакторність* цього процесу, яка може бути поясненням незадовільних результатів хірургічного лікування гриж.

Молекулярні основи патогенезу гриж

Результатом герніопластики має стати формування міцної рубцевої тканини, здатної нести навантаження. Рубцювання — одна з форм репаративної регенерації, коли інституційно наявні в топографо-анатомічній ділянці тканини заміщуються рубцевою, багатона фібробласти, позаклітинним матриксом, еластином і колагеном. Процес контролюється медіаторами, що регулюють фази запалення, та міжклітинними взаємодіями, центральна роль при цьому відводиться макрофагам. Порівняно з різними факторами росту та цитокінами період напіврозпаду колагену довший, що робить його придатним для оцінки ступеня порушення процесів рубцювання. К. Junge та співавт. [9] описали зниження співвідношення I тип/III тип колагену у дорослих грижоносіїв, а також у рубцевих тканинах при рецидивній грижі. Вважається, що колаген I типу є компонентом зрілого рубця і фасціальної тканини, що обумовлює міцнісні характеристики, тоді як колаген III типу механічно слабкий. Тому грижоутворення та рецидивування асоційовані з незрілістю рубцевої тканини, яка не здатна армувати паховий проміжок або надійно утримувати експлант [10]. З віком знижується кількість колагену в поперечній фасції та сухожильних піхвах прямих м'язів [11]. Порушення дозрівання рубцевої тканини можуть бути виявлені *in vitro* у культурі фіброблас-

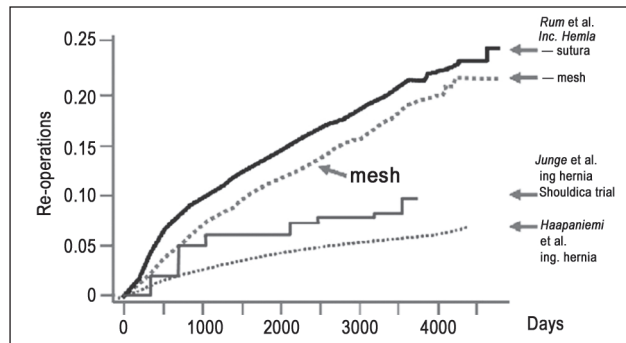


Рисунок 3. Крива розподілу частоти рецидиву пахових та післяопераційних гриж

Примітка: криві розподілу рецидивів: чорна суцільна лінія — післяопераційні вентральні грижі після різних методик пластики автотканинами; сіра, великий пунктир — експлантація післяопераційної вентральної грижі; сіра, дрібний пунктир — експлантація пахової грижі; сіра безперервна ступінчаста — методика E.E. Shouldice [7].

тів, вільних від макрофагів, у пацієнтів з рецидивною грижею, що вказує на генетичну і, відповідно, системну проблему [12].

Дослідженнями [13, 14] показано зміни компонентів позаклітинного матриксу — експресії сімейства матриксних металопротеїназ 2 (ММР-2) та встановлено значення ензимів сполучної тканини у грижоутворенні [15]. Для забезпечення механічної міцності потрібні білки позаклітинного матриксу сполучної тканини. Ремодельовання позаклітинного матриксу включає постійний оберт білків колагену, які розщеплюються ферментами матриксних металопротеїназ (ММР) [16]. ММР — сімейство цинк-залежних ендопептидаз, які відіграють ключову роль як у фізіологічній, так і у патологічній деградації тканин. У стані здоров'я складається баланс між клітинним діленням, матриксним синтезом та матриксною деградацією. При патології цей баланс

порушується, що призводить до появи невідповідності між матриксним синтезом та матриксною деградацією. Тонкі механізми на сьогодні неясні, але підвищення активності металопротеїназ асоційовано з порушенням співвідношення різних типів колагену при паховій грижі [17].

Виняткове значення надається лізілоксидазі — ферменту, що зшиває колаген та еластин між собою [15]. Зниження активності лізілоксидазі призводить до зниження еластичності та механічної міцності поперечної фасції [15].

У процесі ремоделювання тканин важливу роль відіграє трансформуючий фактор росту $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), який здатний впливати на синтез та активність MMP. Група дослідників [18] вивчила експресію неактивної та активної форм TGF $\beta 1$ у зразках поперечної фасції та виявила статистично вірогідні підвищені рівні експресії активної форми TGF $\beta 1$ у грижоносіїв з прямою грижею порівняно з контролем та грижоносіями косої грижі. Зазначена закономірність виявлялася у віковій категорії від 20 до 40 років і, очевидно, вказує на патогенетичну неоднорідність косої та прямої грижі, механізмів грижоутворення у різних вікових категоріях.

Існує думка, що пахова грижа — наслідок системної дезорганізації сполучної тканини. Як аргумент наводяться результати досліджень, що демонструють схожість змін як з боку м'язово-фасціального компонента черевної стінки, так і з боку шкіри [19], що виявлялося підвищеною активністю MMP-2 у шкірі передньої черевної стінки, зниженням співвідношення I тип/III тип колагенів.

Оскільки активність ензимів цинк-/мідь-залежна, низка досліджень була присвячена перевірці цієї гіпотези [20]. Статистично вірогідні знижені рівні міді були виявлені в плазмі крові та очеревині грижового мішка при прямій паховій грижі порівняно з косою [21]. Аналогічні результати були отримані групою дослідників [22] при вивченні сироваткового рівня цинку та міді з тією різницею, що вони не знайшли вірогідних відмінностей залежно від виду пахової грижі.

Генетична схильність до грижоутворення обговорюється в огляді [23]. Автори аналізують дані 11 досліджень, до яких було включено 37 166 осіб. Відзначена роль сімейного анамнезу як важливого фактора ризику первинної грижі, тенденцію до збільшення частоти рецидивування при обтяженому анамнезі. Залишаються не уточненими можливі патерни успадкування. Не склалися єдиної думки про ступінь пенетрантності.

Дослідження Е. Мiхailov та співавт. [24] включало 10 осіб, що належать до 4 поколінь однієї сім'ї, у 6 з яких у різному віці була діагностована пахова грижа. Повноекзомне секвенування геному у трьох живих грижоносіїв членів сім'ї виявило гетерозиготну місенс-мутацію с.88880A>C (р.Lys29627Thr; RefSeq NM_001256850.1) у висококонсервативній мiозин-зв'язуючій А-смузі гена TTN. Дослідники не виявили мутацію в контрольній групі і дійшли висновку, що ця мутація асоційована із захворюванням у цій сім'ї.

Дослідження 2021 року [25] ідентифікувало зміни гена, відповідального за синтез еластину, у 1993 гри-

жоносіїв-японців, контролем служили дані 172 507 суб'єктів, отримані з біобанку Японії. У тому ж році ця команда дослідників на основі порівняльного аналізу даних біобанку Великобританії виявила зміни ще в 5 локусах: TGFB2, RNA5SP214/VGLL2, LOC646588, HMCN2 і ATP5F1CP1/CDKN3, асоційованих з грижоносійством у європейців, що вказує на генетичну гетерогенність предикторів грижоутворення. Інтимні механізми реалізації зазначених змін залишаються неясними [24, 25].

Таким чином, основою патогенезу пахової грижі є модифікація компонентів сполучної тканини, що порушує оберт структур, відповідальних за механічну міцність і еластичність.

Імплантація як патогенетично обґрунтована операція при паховій грижі

«Пластика пахової грижі залишається проблемою, і відображенням цього є невідповідність між однаменною досконалістю персоналізованих повідомлень і однаково гнітючими результатами, отриманими в результаті деперсоналізованих статистичних оглядів, які вказують, що частота рецидивів залишається високою і досить постійною, хоч би який метод і матеріал не використовувалися» (Brandon W., 1946) [26]. Саме ця цитата передує програмній статті «The tension-free hernioplasty» I.L. Lichtenstein і співавт., 1989 [27], де автори наводять дані 1985 року [28], згідно з якими на 500 тисяч герніотомій, які щорічно виконуються в США, припадає від 50 до 100 тисяч рецидивів, тобто 10–20 %. Серед етіопатогенетичних факторів рецидиву вказується натяг, який призводить до розвитку дистрофічних змін у тканинах та неможливості виконання ними опорної функції. Крім того, прийшло розуміння, що ідея використання автотканин є дискусійною, оскільки грижоутворення асоціюється зі слабкістю сполучної тканини, яка у грижоносіїв інституційно не може бути надійним пластичним матеріалом [29]. Рішенням, що дозволяє подолати проблему натягу тканин і зміцнити задню стінку пахового каналу, стала імплантація. Вже в 1896 р. Albert Narath використовував срібний дріт [30]. Як імпланти були запропоновані сітки зі срібла, нержавіючої сталі, танталу, каучуку, ранніх синтетичних матеріалів. Методики мали багато негативних ефектів і були залишені, тривалий час сприяючи стриманому ставленню до використання алотрансплантатів, що великою мірою було пов'язано з відсутністю біологічно інертного, механічно міцного синтетичного матеріалу. Поворотним моментом стало відкриття Carothers в 1935 р. синтетичних полімерів [31]. У 1958 році Francis Usher вперше успішно використав поліпропілен як синтетичний протез [30]. Станом на 1989 рік Irving Lichtenstein повідомив про 1000 операцій [27], конструктивною особливістю яких було зміцнення задньої стінки пахового каналу проленою сіткою. Результати лікування були простежені протягом 1–5 років, жодного рецидиву не було відзначено. Існує кілька підходів до встановлення сітчастого протезу в пахвинному каналі: передній паховий, задній

паховий позачеревний, метод «пробки та латки», ТЕР-і ТАР-пластики [32, 33]. При коректному виконанні зазначені операції рівнозначно ефективні за відсотком рецидивів, післяопераційного болю та інших специфічних негативних ефектів експлантації.

Склалося так, що ефективність оперативної методики оцінюється за відсотком рецидивів грижі. Спеціалізовані герніологічні центри вказують частоту рецидиву в інтервалі 0,5–2 %. Огляди, у поле зору яких потрапляє більш детальна інформація, констатують частоту рецидивів після первинної герніопластики в межах від 0,5 до 15 % [5, 6]. Відома неоднорідність даних пояснюється застосуванням різних оперативних методик, досвідом хірурга, термінами спостереження за колишніми пацієнтами. Аналіз літературних даних [34] свідчить, що з упровадженням у клінічну практику експлантації відсоток рецидивних гриж знизився, що вказує на патогенетичну обґрунтованість зазначеної стратегії.

Фізіологія імплантата

У минулому ефективність експлантації пов'язували виключно з фізичними характеристиками імплантата, як-от міцність, еластичність тощо. Але не менше значення мають особливості рубцевої тканини, що розвивається перівнутрішньопротезно. Біосумісність матеріалу та імунна відповідь є основними факторами, що впливають на кількісні та якісні характеристики рубцевої тканини, а також процеси відторгнення та розвиток інфекції. Біосумісність залежить від хімічної природи матеріалу та його конструктивних особливостей [35]. Вплив ранніх полімерів (нейлон, дакрон, орлон, тefлон) на навколишні тканини позначив коло проблем: реакція на стороннє тіло, сепсис, жорсткість/грубість рубцевої тканини, фрагментація протеза, втрата стійкості до стиснення/розтягування, інкапсуляція [36]. Патологія біологічної несумісності уявляється так. Внаслідок недостатньої інтеграції тканин із протезом відбувається інкапсуляція протеза/стороннього тіла, що підтримує хронічне запалення, яке є причиною формування грубого ригідного рубця та є патогенетичною передумовою рецидивування або розвитку перипротезної інфекції [35]. Більшість сучасних сітчастих експлантів відрізняють фізико-хімічна інертність, нетоксичність, неімунногенність. Однак жоден із існуючих матеріалів не є біологічно інертним. Імплантація сітчастого протеза ініціює складний комплекс перетворень, що контролюється цитокінами, міжклітинними взаємодіями: деструкцію; включення чи розвиток толерантності; відторгнення [37]. Первинною біологічною реакцією на чужорідний агент є запалення, яке при імплантації сітчастого протеза проходить через чотири суворо послідовні етапи [38]. Відразу після імплантації на поверхні протеза абсорбуються протеїни, які створюють своєрідну матрицю [39], складовими компонентами якої є альбуміни, фібриноген, плазміноген, фракції комплементу та імуноглобуліни [40], що седиментують на поверхні тромбоцити, які ініціюють синтез атрактантів, що послідовно рекрутують до місця події поліморфноядерні лейкоцити, фі-

бробласти, клітини гладкої мускулатури та макрофаги [41]. На першому етапі гострої фази запалення відбувається фагоцитоз мікроорганізмів нейтрофілами, їх загибель, накопичення плазматичних та гранулярних компонентів біля поверхні протеза [42]. Якщо запальна реакція неспроможна елімінувати чужорідний/пошкоджений агент — флагоген, створюються умови для розвитку хронічного запалення — другого етапу. На цьому етапі моноцити диференціюються в макрофаги, чий внесок у відновлення гомеостазу полягає в поглинанні нежиттєздатних тканин та сторонніх тіл різного походження [43]. Маркером третього етапу є злиття макрофагів у так звані гігантські клітини стороннього тіла — маркер хронічного запалення у відповідь на присутність стороннього тіла, яке неможливо елімінувати [44]. Між клітинними мембранами макрофагів, гігантських клітин стороннього тіла та поверхнею імплантата створюється мікропростір, у який вищезазначені клітини виділяють вільні радикали кисню, деструктивні ензими, кислоти, біологічне завдання яких — фрагментація стороннього тіла для доступності фагоцитозу [45]. Замкненість мікропростору обмежує можливість інгібування вищезазначених факторів агресії, що робить сітчастий протез чутливим до їх впливу та диктує необхідність створення хімічно стійкої формули матеріалу [45]. Таким чином, макрофаги та гігантські клітини стороннього тіла прийнято вважати відповідальними за деградацію матеріалу з подальшою неспроможністю його протезуючої функції. Четвертий етап характеризується відновленням ушкоджених структур різними клітинами, які продукують елементи екстрацелюлярного матриксу, необхідного для рубцювання [43], прогресування і магнітуда якого прямо пропорційні ступеню персистенції запалення та тяжкості первинного ураження [18]. Фібробласти відповідальні за фазу загоєння, надходять у рану через 2–4 дні після ініціації ушкодження, зазвичай після завершення фази запалення. Проліферація фібробластів досягає пікових значень протягом 1–2 тижнів. Основне завдання фібробластів — синтез екстрацелюлярного матриксу та колагену. Клітини, які залучені до регулювання запалення, неангіогенезу та подальшої реконструкції сполучної тканини, прикріплюються, проліферують і диференціюються на колагеновій матриці, закладеній фібробластами [46].

З гістологічної точки зору взаємодія між протезом і тканинами організму зводиться до трьох аспектів: вираженості тканинної реакції, щільності клітин, активності фібробластів. Оптимальна кількість фібробластів, необхідна для успішної інтеграції сітки, досягається приблизно на другому тижні після імплантації [47]. Процес інтеграції завершується поступовим збільшенням міцності протягом 12 тижнів [63]. Подальше накопичення фібробластів сприяє пролонгації запалення, надмірному розвитку фіброзу та прискореній інтеграції протеза, асоційованій з розвитком післяопераційних парестезій та болю, а за несприятливих результатів призводить до рубцевого зморщування протеза, розвитку спайкового процесу, формування норич порожнистих органів, зрештою відторгнення [47].

Аналіз літературних даних показує, що взаємодія біологічних тканин та хірургічного імплантата проявляється у вигляді трьох альтернативних подій: 1) інтеграція; 2) інкапсуляція; 3) деградація. Надалі кожен із варіантів має свою клінічну реалізацію [34].

Анатомо-фізіологічні особливості сім'яного канатика як мішень для негативного впливу герніопластики/експлантації

Сім'яний канатик має сім'явидну протоку, тестикулярні артерії та вени, нерви вегетативної нервової системи, м'яз-кремастер і фасцію. Кожна із цих структур впливає на тестикулярну перфузію. Тестикули мають кілька артерій, які анастомозують між собою, що запобігає ішемічному пошкодженню у разі поранення [48]. Є повідомлення про перев'язку сім'яного канатика у внутрішньому паховому кільці при заочеревинному розміщенні алотрансплантата нирки без подальшого розвитку некробіотичних змін з боку яєчка, що вказує на наявність добре розвиненої мережі колатералей [49]. Ця анатомічна особливість пояснює гетерогенність результатів, отриманих при дослідженні ускладнень герніопластики, як-от ішемічний орхіт, що є предиктором тестикулярної атрофії. Є опонентні повідомлення [50], згідно з якими атрофія тестикул має місце у 2 % пацієнтів. Yavetz та співавт. наводять відомості [51], що серед 8500 чоловіків, що спостерігаються з приводу безплідності, 565 (6,65 %) мали в анамнезі герніопластику.

Тестикулярні вени утворюють лозоподібні сплетення навколо однойменної артерії, що зумовлює теплообмін між ними та сприяє зниженню температури яєчка, у якому температурний оптимум на 2–4 °C нижче, ніж у прямій кишці. Втрата температурного градієнта призводить до тестикулярної дисфункції, порушення сперматогенезу. Низка авторів [52] вважає, що ішемічний орхіт розвивається внаслідок тромбозу лозоподібного сплетення.

М'яз-кремастер — одна зі складових частин сім'яного канатика. При скороченні тестикули підтягуються до тіла, набуваючи певної кількості тепла. Коли кремастер розслабляється, яєчко віддаляється, що сприяє його охолодженню. Порушення функції кремастера різного генезу також призводить до порушення терморегуляції та сперматогенезу.

Вегетативні нерви досягають яєчка, супроводжуючи яєчкові артерії та вени. Здебільшого тестикулярні нерви є симпатичними аксонами з вазомоторною функцією, іннервуючи дрібні судини, що кровопостачають кластери клітин Лейдіга, таким чином впливають на експресію тестикулярних рецепторів лютеїнізуючого гормону [53].

Топографічна анатомія елементів сім'яного канатика і пахової грижі зумовлює ризик розвитку ішемії тестикул шляхом механічної компресії судин, що перемежується грижовим вмістом [52]. Існує і протилежна точка зору, згідно з якою неускладнена пахова грижа не викликає значної зміни кровопостачання яєчка [54].

Хірургічні маніпуляції та імплантація впливають на структури сім'яного канатика. Відоме дослідження [52], у якому на тваринній моделі (6 собак) вивчався вплив проленового експланта. Групою порівняння служили 6 тварин, оперованих за методикою Shouldice, контролем — неоперована сторона. Післяопераційні зміни досліджувалися через 6 та 12 місяців. Порівнювалися об'єми тестикул, які в обох групах були порівнянні з контролем, проте виявлено тенденцію ($p = 0,17$) до зменшення об'єму тестикул у досліджуваній групі. Тестикулярні гемоциркуляція та температура не відрізнялися в обох групах та у контролі. Рівень тестостерону в яєчковій вені на стороні операції за методикою Shouldice був вищим, ніж у периферичних венах. Ця різниця була відсутня у тварин, які перенесли експлантацію. Водночас рівень тестостерону вен контралатеральної сторони був вищим у тварин, які перенесли експлантацію, порівняно з аналогічним показником тварин, оперованих за методикою Shouldice. Ці результати інтерпретувалися таким чином, що експлантація призводить до погіршення синтезу тестостерону на стороні операції. У відповідь контралатеральний бік вікарно синтезує підвищені рівні гормону. Автори вказали на вірогідне зменшення поперечного діаметра сім'явидної протоки в обох групах при порівнянні з контралатеральною стороною ($p < 0,05$). У досліджуваній групі ступінь звуження сім'явидної протоки корелював з вираженістю реакції на сторонне тіло з боку тканин навколо сім'яного канатика. Морфологія і рухливість сперматозоїдів не відрізнялася між обома групами. Зазначені зміни було зафіксовано через 1 рік після оперативного втручання. Автори задаються питанням, чи не може фактор часу супроводжуватися прогресуючим звуженням просвіту сім'явидної протоки аж до повної оклюзії. У 2008 році група дослідників [55] методом вазографії продемонструвала облітерацію більше ніж 75 % просвіту сім'явидної протоки у 50 % лабораторних тварин, викликаної імплантацією проленової сітки. У групі порівняння, у якій застосовувалися частково біорозкладні матеріали, вищезазначений ступінь облітерації спостерігався у 22,2 % тварин.

Сучасна статистика пошкоджень сім'явидної протоки оперує цифрами в діапазоні від 0,3 до 7,2 % [56], хоча реальність може бути іншою через те, що в поле зору герніологів частіше потрапляє вікова категорія чоловіків, для яких питання фертильності не завжди актуальні; з іншого боку, не всі молоді чоловіки дбають про відтворення населення.

У повідомленні D. Shin [57] наводяться дані про 14 випадків вторинної азооспермії внаслідок обструкції сім'явидної протоки. Середній вік пацієнтів становив 35,5 року, усі мали в анамнезі герніопластику у середньому 6,3 року тому (10 — відкрита техніка, 2 — лапароскопія, 2 — комбінований прийом). Дев'ятеро пацієнтів мали двосторонню обструкцію, 5 — односторонню з контралатеральною тестикулярною атрофією або епідидимальною обструкцією. Інтраопераційні вазограми продемонстрували обструкцію на рівні пахового каналу. Хірургічна експлорація виявила масив перипротезної рубцевої тканини, у якій була залучена сім'явидна

протока. Автори не надали однозначної відповіді, що це — похибки оперативної техніки або вплив пролезового протеза. Повідомлення викликало дискусію на сторінках *Annals of Surgery* [58], основним змістом якої були незгода з аргументами D. Shin, популяризація ідеї, що рутинна експлантація спрямована саме на збереження чоловічої фертильності, оскільки зниження частоти рецидиву гриж запобігає повторним операціям, під час яких десятикратно зростає ризик пошкодження структури сім'яного канатика та тестикулярна атрофія. Водночас автори не заперечували проблеми індивідуальної реакції на імплантат. Мікроструктурні зміни стенотично зміненого перипротезним фіброзом *vas deferens* описали G. Valenti, E. Baldassarre [цит. за 59]: «Епітелій протоки витончений без підлеглої базальної мембрани і циліндричних клітин, м'язовий шар різко атрофований і на великому протязі заміщений сполучною тканиною». У міру накопичення даних зростає кількість повідомлень про ускладнення, пов'язані з впливом експланта на елементи сім'яного канатика. У 2014 році виходить огляд [60], у якому містяться рекомендації уникати застосування експлантів у молодих чоловіків фертильного віку, а також у чоловіків з єдиним яєчком.

Причиною чоловічої безплідності можуть бути імунологічні фактори. Гіпотеза про причинно-наслідковий зв'язок між наявністю антиспермальних антитіл у сироватці крові та герніопластиком була висловлена Friberg у 1979 році [61]. Феномен був розцінений як наслідки випадкового пошкодження *vas deferens*. Іншими причинами вважалося порушення кровопостачання з розвитком некробіотичних змін, оклюзії просвіту, формування сперматоцеле, наростаючий тиск усередині якого сприяє дезорганізації щільного контакту між клітинами Сертолі і сім'яним епітелієм. Це призводить до можливості міграції макрофагів і лімфоцитів у просвіт сім'яних каналців, отримання контакту зі сперматозоїдами та ідентифікування останніх як чужорідних клітин. З минулого століття відома висока імуногенність сперми [62]. Оскільки сперматогенез стартує з пубертатного періоду, не формується імунологічна толерантність до спермальних поверхневих антигенів. Тому сперматогенез здійснюється в імунологічно привілейованих зонах [63], де імунна толерантність до антигенних детермінант сперматогоній і сперматозоїдів [63] забезпечена ізолюючим бар'єром, який формується щільним контактом між клітинами Сертолі та сім'яним епітелієм, що забезпечує низьку міграцію лімфоцитів та антитіл у сім'яні каналці. Місцева імунна регуляція здійснюється регуляторними Т-лімфоцитами, які експресують протизапальні цитокіни та забезпечують толерантність. Крім того, в деяких роботах показана здатність клітин Сертолі пригнічувати активовані Т-лімфоцити, а також процесувати аномальні сперматозоїди без подальшого предствлення антигенів [63]. Таким чином, поява антиспермальних антитіл є наслідком порушення тестикуло-гематичного бар'єра. У повідомленні [64] наводиться ретроспективне дослідження 2258 нефертильних чоловіків, 191 з яких перенесли одно-двосторонню герніопластику. Показано, що у цій групі рівень антиспермальних антитіл був вищим у 3,48 разів, ніж у решті вибірки.

Низкою робіт продемонстровано, що значні рівні підвищення антиспермальних антитіл відзначаються при відкритій неналяжній герніопластикі порівняно з ТАПП і ТЕР [65]. Робилися спроби [66] виявити кореляційний зв'язок між параметрами тестикулярної гемоциркуляції та концентрацією антиспермальних антитіл (ASA) у пре- та післяопераційному періоді у пацієнтів, підданих відкритій неналяжній пластикі або ТАПП. Показано, що концентрація ASA значно зростала ($p < 0,001$) у післяопераційному періоді в осіб, які перенесли відкриту неналяжну герніопластику. Резистивний індекс (RI) статистично вірогідно був вищим у басейнах інтратестикулярної ($p < 0,001$) та оболонкової ($p = 0,02$) артерій у пацієнтів, які перенесли ТАПП. Пікова систолічна швидкість (PSV) і кінцева діастолічна швидкість (EDV) були статистично вірогідно вищими в тестикулярних та інтратестикулярних артеріях ($p < 0,001$) у когорті пацієнтів, яким була виконана відкрита неналяжна пластика. У пізньому післяопераційному періоді автори виявили нормалізацію всіх показників. Відомо, що PSV та RI зростають при погіршенні морфологічного стану органу, зокрема при ішемічному ураженні. Логічно було б очікувати кореляційний зв'язок між зміною параметрів тестикулярної гемодинаміки та концентрацією ASA, що відображає порушення гематотестикулярного бар'єра, чого не було встановлено. Цей факт вказує на те, що є також інші фактори, що порушують імунологічну привілейованість тестикул. Існує протилежний погляд Akbulut та співавт. [67], які, вивчаючи вплив герніопластики на тестикулярну гемодинаміку, не виявили статистично вірогідних відмінностей зазначених параметрів тестикулярної гемодинаміки у до- та післяопераційному періоді. Також не було виявлено відмінностей при порівнянні операції Ліхтенштейна та ТЕР-пластики.

Як апостеріорний аргумент група датських авторів [52] наводять дані з Національного реєстру про 32 621 чоловіка у віці 18–55 років, які перенесли одну або більше герніотомію у період з 1998 по 2021 рік. Групою контролю служили 97 805 неоперованих відповідного віку. Порівняння проводили за фактом батьківства. У групі чоловіків, які перенесли односторонню пластику за Ліхтенштейном, кількість дітей, що народилися, на 1000 індивідуумів становила 161, у контролі — 151 ($p = 0,009$). Не виявлено відмінностей між особами, які перенесли білатеральну пластику, та контролем. Автори дійшли висновку, що неналяжна пластика за Ліхтенштейном не призводить до розвитку чоловічої безплідності.

І ще один малозгадуваний аспект. Супутня імплантатії запальна відповідь супроводжується підвищеним синтезом TGF- β 2, клітинною проліферацією та формуванням рубцевої тканини, що може також служити основою негенотоксичного канцерогенезу через гіперплазію та спонтанну мутацію [68]. В. Klosterhalfen та співавт., досліджуючи оточуючі імплантат тканини через 23 місяці після операції, виявили персистуюче запалення з підвищеним обертотом клітин [69], що може ініціювати канцерогенез.

Передбачається, що порушення балансу між апоптозом та проліферацією клітин є ключовою детермінантою негенотоксичного канцерогенезу. У цьому плані знаковою є експресія гена проліферації пероксисом, яка асоційована з негенотоксичним канцерогенезом. Альфа-рецептор, активований проліфератором пероксисом (PPAR), був запропонований як скринінг-тест, оскільки бере участь у контролі клітинного циклу і призводить до проліферації клітин [70]. Повноекзомне секвенування геному перипротезних тканин виявило дисрегуляцію експресії PPAR [70].

Таким чином, аналіз літературних даних показав, що негативний вплив герніопластики на елементи сім'яного канатика реалізується через тригерні механізми: пряме пошкодження; реакцію на стороннє тіло та її наслідки; ініціацію автоімунних механізмів ушкодження. Дані медичної періодики про вплив експлантації на репродуктивну систему чоловіків суперечливі, часом взаємовиключні, що диктує необхідність подальшого вивчення питання.

Висновки

1. На сьогоднішній день безперечним є твердження, винесене як епіграф до цього огляду.
2. Експлантація є патогенетично обґрунтованою операцією, що дозволяє мінімізувати відсоток рецидивів пахових гриж.
3. Молекулярні основи патогенезу свідчать про те, що це захворювання є полікаузальним.
4. Взаємодія експлант — рубцева тканина визначає перебіг раннього, пізнього, а також віддаленого післяопераційного періоду.
5. Наслідки експлантації, як-от хронічне запалення, вплив на чоловічу фертильність, канцерогенез, залишаються дискутабельними.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не має фінансування і проводилося в рамках науково-дослідної роботи кафедри хірургії № 4 ХНМУ.

Внесок авторів. Макаров В.В. — концепція та дизайн дослідження; Неодуйко 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; Сизий М.Ю. — переклад літературних джерел.

Список літератури

1. Moshe Schein, Paul N Rogers, Ari Leppaniemi, Danny Rosin, Jonathan E Efron. [Schein's Common Sense: Emergency Abdominal Surgery]. 4th edition. TFM Publishing, Shropshire, UK, 2016. P. 752.
2. Schumpelick V, Treutner KH, Arlt G. Inguinal hernia repair in adults. *Lancet*. 1994; 344:375-9.
3. van Veen RN, van Wessem KJ, Halm JA, Simons MP, Plaisier PW, Jeekel J, et al. Patent processus vaginalis in the adult as a risk factor for the occurrence of indirect inguinal hernia. *Surg Endosc*. 2007; 21:202-5.

4. Rutkow IM, Robbins AW. Classification systems and groin hernias. *Surg Clin North Am*. 1998;78:1117-27.
5. Conze J, Prescher A, Klinge U, Saklak M, Schumpelick V. Pitfalls in retromuscular mesh repair for incisional hernia: The importance of the "fatty triangle". *Hernia*. 2004;8:255-9.
6. Israelsson LA, Smedberg S, Montgomery A, Nordin P, Spangén L. Incisional hernia repair in Sweden 2002. *Hernia*. 2006;10:258-61.
7. Uwe Klinge, Marcel Binnebösel, Raphael Rosch et al. Hernia recurrence as a problem of biology and collagen. *J Minim Access Surg*. 2006 Sep;2(3):151-154.
8. Junge K, Rosch R, Klinge U, Schwab R, Peiper CH, Binnebösel M, et al. Risk factors related to recurrence in inguinal hernia repair: A retrospective analysis. *Hernia*. 2006;10:309-15.
9. Junge K, Klinge U, Rosch R, Mertens PR, Kirch J, Klosterhalphen B, et al. Decreased collagen type I/III ratio in patients with recurring hernia after implantation of alloplastic prostheses. *Langenbecks Arch Surg*. 2004;389:17-22.
10. Conze J, Rosch R, Klinge U, Weiss C, Anurov M, Titkova S, et al. Polypropylene in the intra-abdominal position: Influence of pore size and surface area. *Hernia*. 2004;8:365-72.
11. Pans A, Albert A, Lapiere CM, Nusgens B. Biochemical study of collagen in adult groin hernias. *J Surg Res*. 2001;95:107-13.
12. Si Z, Bhardwaj R, Rosch R, Mertens PR, Klosterhalphen B, Klinge U. Impaired balance of type I and type III procollagen mRNA in cultured fibroblasts of patients with incisional hernia. *Surgery*. 2002;131:324-31.
13. Junqueira LC, Cossermelli W, Brentani R. Differential staining of collagens type I, II and III by Sirius Red and polarization microscopy. *Arch Histol Jpn*. 1978;41:267-74.
14. Inkinen K, Turakainen H, Wolff H, Ravanti L, Kahari VM, Ahonen J. Expression and activity of matrix metalloproteinase-2 and -9 in experimental granulation tissue. *APMIS*. 2000;108:318-28.
15. Pascual G, Rodriguez M, Mecham RP, Sommer P, Bujan J, Bellón JM. Lysyl oxidase like-1 dysregulation and its contribution to direct inguinal hernia. *Eur J Clin Invest*. 2009;39:328-37.
16. Yu AE, Hewitt RE, Connor EW, Steller-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases. Novel targets for directed cancer therapy. *Drugs Aging*. 1997;11:229-44.
17. Casanova AB, Trindade EN, Trindade MR. Collagen in the transversalis fascia of patients with indirect inguinal hernia: a case-control study. *Am J Surg*. 2009;198:1-5.
18. Pascual G, Corrales C, Gómez-Gil V, Buján J and Bellón JM. Blackwell Publishing Ltd TGF-β1 overexpression in the transversalis fascia of patients with direct inguinal hernia. *European Journal of Clinical Investigation*. 2007;37:516-521.
19. Peeters E, De Hertogh G, Junge K, Klinge U, Miserez M. Skin as marker for collagen type I/III ratio in abdominal wall fascia. *Hernia*. 2014;18:519-25.
20. Ozdemir S, Ozis ES, Gulpinar K, Aydin SM, Eren AA, Demirtas S, et al. The value of copper and zinc levels in hernia formation. *Eur J Clin Invest*. 2011;41:285-90.
21. Kayaoglu HA, Hazinedaroglu SM, Bulent Erkek A, Kocaturk PA, Kavas GO, Aribal D. Comparison of the plasma and hernia sac tissue copper levels in direct and indirect inguinal hernia patients. *Biol Trace Elem Res*. 2005;108:53-9.
22. Ozdemir S, Ozis ES, Gulpinar K, Aydin SM, Eren AA, Demirtas S, et al. The value of copper and zinc levels in hernia formation. *Eur J Clin Invest*. 2011;41:285-90.

23. Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J. The inheritance of groin hernia: a systematic review. *Hernia*. 2013;17:183-9.
24. Mihailov E, Nikopentis T, Reigo A, Nikkolo C, Kals M, Aruaas K, et al. Whole-exome sequencing identifies a potential TTN mutation in a multiplex family with inguinal hernia. *Hernia*. 2017;21:95-100.
25. Keiko Hikino, Masaru Koido, Kohei Tomizuka, Xiaoxi Liu, Yukihide Momozawa, The Biobank Japan Project 5; Taisei Mushi-roda, Chikashi Terao. Susceptibility loci and polygenic architecture highlight population specific and common genetic features in inguinal hernias genetics in inguinal hernias. *Ebiomedicine*. 2021;70:1-12.
26. Brandon WJM. Inguinal hernia: the unpredictable result. *Br J Surg*. 1946;34:13.
27. Irving L Lichtenstein, Alex G Shulman, Parviz K Amid. The tension-free hernioplasty. *The American Journal of Surgery*. 1989;157:188-193.
28. Socioeconomic factbook for surgery, 1984-1985. Chicago, IL: American College of Surgeons, 1985. P. 32-33.
29. Condon RE. The anatomy of the inguinal region. In: Nyhus LM, Harkins HH, eds. *Hernia*. Philadelphia: JB Lippincott, 1964.
30. Patino JF. A history of the treatment of hernia. In: Nyhus LM, Condon RE, eds. *Hernia*. 4th Ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1995. P. 3-15.
31. Legutko J, Pach R, Solecki R, Matyja A, Kulig J. [The history of treatment of groin hernia]. *Folia Med Cracov*. 2008;49:57-74.
32. Aiolfi Alberto, Cavalli Marta, Ferraro Simona Del, et al. Treatment of Inguinal Hernia. Systematic Review and Updated Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of Surgery*. 2020;274(6):954-961.
33. Is minimally invasive repair the new gold standard for primary unilateral inguinal hernias? Results of an international survey of surgeons. Lima RN, Lima DL, Romero-Velez G, et al. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2021;1:943.
34. EU Hernia Trialists Collaboration. Mesh compared with non-mesh methods of open groin hernia repair: systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg*. 2000;87:854-9.
35. Hawn MT, Gray SH, Snyder CW, Graham LA, Finan KR, Vick CC. Predictors of mesh explantation after incisional hernia repair. *Am. J. Surg*. 2011;202:28-33.
36. Usher FC, Fries JG, Ochsner JL, Tuttle LL. Marlex mesh, a new plastic mesh for replacing tissue defects. II. A new plastic mesh for replacing tissue defects. *AMA Arch. Surg*. 1959;78:138-145.
37. Schumpelick V, Fitzgibbons R.J. *Hernia Repair Sequelae*. 1st ed. Springer; Berlin/Heidelberg, Germany, 2010.
38. Acevedo A. Mallas sintéticas Irreabsorbibles su desarrollo en la cirugía de las hernias abdominales. *Revista Chilena Cirugía*. 2008;60:457-464.
39. Tang L, Ugarova TP, Plow EF, Eaton J. Molecular determinates of acute inflammatory response to biomaterials. *J. Clin. Invest*. 1996;97:1329-13234.
40. Busuttill SJ, Ploplis VA, Castellino FJ, Tang L, Eaton JW, Plow EF. A central role for plasminogen in the inflammatory response to biomaterials. *J. Thromb. Haemost*. 2004;2:1798-1805.
41. Earle DB, Mark LA. Prosthetic Material in Inguinal Hernia Repair: How Do I Choose? *Surg. Clin. North Am*. 2008;88:179-201.
42. Jacob BP, Ramshaw B. *The SAGES Manual of Hernia Repair*. 1st ed. Springer; New York, NY, USA, 2013.
43. Bendavid R. *Prostheses and Abdominal Wall Hernias*. 1st ed. R.G. Landes Co.; Austin, TX, USA, 1994.
44. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign Body Reaction to Biomaterials. *Semin. Immunol*. 2008;20:86-100.
45. Henson PM. The immunologic release of constituents from neutrophil leukocytes. I. The role of antibody and complement on nonphagocytosable surfaces or phagocytosable particles. *J Immunol*. 1971;107(6):1535-46.
46. Zogbi L. The Use of Biomaterials to Treat Abdominal Hernias. In: Pignatello R, editor. *Biomaterials Applications for Nanomedicine*. 1st ed. Volume 18. InTech; Rijeka, Croatia, 2008. P. 359-382.
47. Karen Baylón, Perla Rodriguez-Camarillo, Alex Elías-Zúñiga, Jose Antonio Díaz-Elizondo, Robert Gilkerson, Karen Lozano-Past. Present and Future of Surgical Meshes: A Review Membranes. 2017;7,47:311-324.
48. Zomorodi A, Buhluli A. Viable testis after retroperitoneal mass cord ligation in internal ring of inguinal canal in 15 kidney recipients: five years of experience. *Transplant Proc*. 2008;40(1):208-209.
49. Moore JB, Hasenboehler EA. Orchiectomy as a result of ischemic orchitis after laparoscopic inguinal hernia repair: case report of a rare complication. *Patient Saf Surg*. 2007;1(1):3.
50. Muñoz Sánchez MJ, Muñoz Fernández L, Prados Olleta N, Vara Thorbeck R. Testicular-epididymal hemodynamics and inguinal hernia. *Eur Surg Res*. 2005;37(4):257-264.
51. Lefort C, Thoumas D, Badachi Y, Gobet F, Pfister C, Dacher JN, Benozio M. Ischemic orchitis: review of 5 cases diagnosed by color doppler ultrasonography. *J Radiol*. 2001;82(7):839-842.
52. Uzzo RG, Lemack GE, Morrissey KP, et al. The effects of mesh bioprosthesis on the spermatic cord structures: a preliminary report in a canine model. *J Urol*. 1999;161:1344-1349.
53. Schumpelick V, Fitzgibbons RJ (eds). *Hernia repair sequelae*. Springer, Berlin. P. 3-11.
54. Lee SL, DuBois JJ, Rishi M. Testicular damage after surgical groin exploration for elective herniorrhaphy. *J Pediatr Surg*. 2000;35(2):327-330.
55. Silber SJ. Microsurgical TESE and the distribution of spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*. 2000;15(11):2278-2284.
56. Fitzgibbons RJ Jr. Can we be sure polypropylene mesh causes infertility? *Ann Surg*. 2005;241:559-561.
57. Shin D, Lipshultz LI, Goldstein M, et al. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia. *Ann Surg*. 2005;241:553-559.
58. Witkowsky E, Trabucco. Is There an Increased Risk of the Vas Deferens Occlusion After Mesh Inguinal Hernioplasty and What Can We Do About It? *Surg Clin North Am*. 2007;245(1):153-154.
59. Junge K, Binnebösel M, Rosch R. et al. Influence of mesh materials on the integrity of the vas deferens following Lichtenstein hernioplasty: an experimental model. *Hernia*. 2008;12:621-626.
60. Štula I, Družijanić N., Sapunar A et al. Antisperm antibodies and testicular blood flow after inguinal hernia mesh repair. *Surg Endosc*. 2014;28:3413-3420.
61. Baskin MJ. Temporary sterilization by the injection of human spermatozoa. *Am J Obstet Gynecol*. 1932;24:892-897.
62. Chereshev VA, Pichugova SV, Beikin YB, Cheresheva MV, Iukhta AI, Stroeve YI. Pathogenesis of autoimmune male infertility: juxtacrine, paracrine, and endocrine dysregulation. *Pathophysiology*. 2021;28:471-488.
63. Fang Y, Su Y, Xu J, Hu Z, Zhao K, Liu C. Varicocele-mediated male infertility: from the perspective of testicular immunity and inflammation. *Front Immunol*. 2021;12 (729539):1-9.

64. Friberg J, Fritjofsson A. Inguinal herniorrhaphy and sperm-agglutinating antibodies in infertile men. *Arch Androl.* 1979;2:317-322.

65. Krnic D, Druzijanic N, Stula I, Capkun V, Krnic D. Incarcerated inguinal hernia mesh repair: effect on testicular blood flow and sperm autoimmunity. *Med Sci Monit.* 2016;22:1524-1533.

66. Negri L, Romano M, Cirillo F, et al. Influence of inguinal hernia repair on sperm autoimmunity: The largest single center experience. *Andrology.* 2022;10:105-110.

67. Dilek ON, Yücel A, Akbulut G, Değirmenci B. Are there adverse effects of herniorrhaphy techniques on testicular perfusion? Evaluation by color dopler ultrasonography. *Urol Int.* 2005;75:167-169.

68. Klosterhalfen B, Klinge U, Hermanns B, et al. Pathologie traditioneller chirurgischer netz zur hernienreparation nach langz ze- itimplantation im menschen. *Chirurg.* 2000;71:43-51.

69. Gonzalez FJ, Peters JM and Cattley RC. Mechanism of action of the non-genotoxic peroxisome proliferators: role of the peroxisome proliferator-activated receptor α . *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1702-1709.

70. Mueller CK, Thorwarth M and Schultze-Mosgau S. Histomorphometric and whole-genome expression analysis of peri-implant soft tissue healing: a comparison of flapless and open surgery. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2011;26:760-767.

Отримано/Received 08.08.2024

Рецензовано/Revised 18.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.08.2024

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

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

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 KhNMU.

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

V.V. Makarov¹, V.V. Nehoduiko^{1,2}, V.M. Feskov¹, O.H. Petiunin¹, M.Yu. Syzyi¹

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

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

Inguinal hernia: a view from the 21st century (a review)

Abstract. The proposed review is a look at the pathogenesis of inguinal hernia from the standpoint of molecular biology, as well as an attempt to understand the problems that are a consequence of explanation: issues of male fertility, chronic inflammation, carcinogenesis. It is proven that the pathogenesis of inguinal hernia is not reduced to a defect of the anterior abdominal wall. Moreover, the formation of this defect is preceded by a complex of modification of connective

tissue components, which is based on the separation of the processes of extracellular matrix synthesis and matrix degradation with the predominance of the latter that disrupts the rotation of structures responsible for mechanical strength and elasticity. From this point of view, inguinal hernia is a multifactorial and heterogeneous disease.

Keywords: inguinal hernia; pathogenesis; explantation; chronic inflammation; carcinogenesis; male fertility; review

УДК 616.831-001.31.34

Літовченко Т.А.¹, Мар'єнко Л.Б.², Дубенко А.Є.³, Літовченко А.В.⁴, Мар'єнко К.М.²¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна²Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна³ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», ЛДЦЕ КНП ХОР «Обласна клінічна психіатрична лікарня № 3», МЦ «Нейрон», м. Харків, Україна⁴Харківська державна академія фізичної культури, м. Харків, Україна

Черепно-мозкова травма мирного та воєнного часу. Перспективи протинападкових препаратів у профілактиці та лікуванні посттравматичної епілепсії (огляд)

Резюме. Згідно з даними світової статистики, на початок 2023 року черепно-мозкові травми (ЧМТ) є найбільш поширеним видом травм і однією з головних причин інвалідизації у всьому світі. Щорічно на земній кулі, внаслідок дорожньо-транспортних пригод, падінь, занять спортом, військових конфліктів, 95–783 особи із 100 тисяч отримують серйозні травми головного мозку. Посттравматична епілепсія (ПТЕ) є одним з найбільш тяжких наслідків ЧМТ, частота якої, за різними оцінками, коливається від 2 до 50 % залежно від тяжкості травми. Військова ЧМТ має низку особливостей, що обумовлюють розвиток епілептичних нападів навіть після легкої травми. У цьому огляді, що включає результати експериментальних та клінічних досліджень протягом останніх років, здійснено аналіз і узагальнення відомих на сьогодні механізмів епілептогенезу, біомаркерів, клінічних особливостей та коморбідних станів ПТЕ, а також впровадження в практику профілактичних та лікувальних стратегій із застосуванням протинападкових препаратів.

Ключові слова: черепно-мозкова травма; військова ЧМТ; посттравматична епілепсія; епілептогенез; біомаркери; профілактика; лікування; протинападкові препарати

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є серйозною проблемою громадської охорони здоров'я та однією з найбільш поширених причин смерті у людей різного віку [1]. Згідно з даними центра з профілактики та контролю захворювань (США, 2019), найчастішими причинами ЧМТ є спортивні травми, падіння, автомобільні аварії та військові конфлікти. Щорічно близько 2,87 млн американців страждають від ЧМТ, при цьому більш ніж 56 000 помирають, а 280 000 потребують госпіталізації [2].

Ступінь фізичних та економічних втрат внаслідок ЧМТ сильно варіює залежно від віку, статі та її тяжкості [3]. Фізичний тягар виходить за рамки початкового пошкодження, викликаючи вторинні наслідки для здоров'я: головний біль, погіршення зору, шум у вухах,

труднощі з концентрацією уваги, втрату зорово-моторної координації, когнітивні порушення та афективні розлади [4]. Крім того, ЧМТ піддає пацієнтів більш високому ризику посттравматичних епілептичних нападів [5]. За деякими оцінками, вони виникають в одного із 10 госпіталізованих з ЧМТ середнього або тяжкого ступеня. Доведеними факторами ризику розвитку посттравматичної епілепсії (ПТЕ) є ЧМТ з втратою свідомості, внутрішньочерепний крововилив, хронічний алкоголізм, вдавнені переломи черепа та забій головного мозку [6].

ПТЕ характеризується неспровокованими повторними нападами, що виникають внаслідок ЧМТ. За часом виникнення епілептичні напади поділяються на

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2024

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

Для кореспонденції: Дубенко Андрій Євгенович, Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», вул. Академіка Павлова, 46, м. Харків, 61068, Україна; e-mail: adneuro1801@gmail.com

For correspondence: Andriy Dubenko, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Academician Pavlov st., 46, Kharkiv, 61068, Ukraine; e-mail: adneuro1801@gmail.com

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

негайні (протягом перших 24 годин), ранні (1–7 днів після травми) і пізні (> 7 днів після травми). Негайні та ранні напади можуть бути віднесені до розряду «ситуаційно обумовлених» або «гострих симптоматичних» і не завжди потребують встановлення діагнозу «епілепсія». Діагноз посттравматичної епілепсії правомочний тільки в осіб з повторними неспровокованими епілептичними нападами, які перенесли травму голови більш ніж за 7 днів до їх початку [7, 8].

Таким чином, ПТЕ — це епілепсія із генералізованими та/або фокальними нападами й структурною причиною (раніше відома як фокальна, симптоматична епілепсія). За даними останніх досліджень, її частота становить 5 % від усіх випадків епілепсії, а сукупна частка захворюваності через 1 рік після тяжкої ЧМТ — від 5,8 до 26 % [9, 10]. Ще більша поширеність ПТЕ зустрічається серед ветеранів бойових дій — 35–45 %, особливо при проникній травмі голови (до 53 %).

У 35–62 % хворих з ПТЕ розвивається скронева епілепсія, зокрема склероз гіпокампа [118]. ПТЕ, як і епілепсія будь-якого генезу, за відсутності належного лікування являє собою серйозну проблему, яка закономірно асоційована з несприятливими клінічними наслідками: епілептичним статусом (ЕС), синдромом раптової смерті, підвищеним ризиком летального результату. Тоді як випадки посттравматичних нападів можуть виникати гостро, для ПТЕ характерний тривалий «мовчазний» період від 6 міс. до 20 років [11]. При цьому, згідно з даними S. Fordington et al. (2020), ризик розвитку ПТЕ є максимальним протягом перших 2 років з моменту травми, однак він залишається високим і через десятиліття після пошкодження мозку [12].

Відстроченість ПТЕ у часі дозволяє ідентифікувати пацієнтів групи ризику та проводити цілеспрямовані терапевтичні втручання. Гострі або негайні напади після ЧМТ лікуються симптоматичними протинападними препаратами (ПНП), але у 30 % пацієнтів спостерігаються стійкі до ПНП епілептичні напади.

Сучасні механізми епілептогенезу після ЧМТ

Численні роботи показують, що патогенетичні механізми ПТЕ значно різняться залежно від типу пошкодження. Вважається, що проникна травма, яка веде до гліозу, більш тісно пов'язана з виникненням ранніх епілептичних нападів. Закрита травма призводить до дифузного пошкодження аксонів, ішемії та ініціює вторинні структурні, фізіологічні і біохімічні зміни, які супроводжуються розвитком гліозу і мікрогліальних рубців, ретракцією аксонів і валерівською дегенерацією [13–15].

Прогресування епілептогенезу супроводжується нейрозапаленням, пошкодженням гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), змінами епігенетичного ландшафту та реорганізацією нейрональних мереж [16, 19–21].

А. Нейрозапалення (16)

Місцеве запалення є значною мірою компенсаторною захисною реакцією у відповідь на травматичне пошкодження. Однак абераційні запальні реакції мо-

жуть змінити функцію нейронів і призвести до серйозних наслідків, як-от порушення ГЕБ та розвиток судом (Vezzani et al., 2013) [123]. Активована мікроглія та астроцити відіграють велику роль у запаленні: вони вивільняють прозапальні цитокіни в нейронне середовище та сприяють утворенню рубців навколо пошкодженої тканини. Цитокінові каскади регулюють важливі функції мозку: синаптичну пластичність, метаболізм нейромедіаторів, нейрогенез та кінуреніновий шлях (Paudel et al., 2018) [124]. Ці процеси відіграють помітну роль у збудливості та виживанні клітин, сприяючи гіперзбудливості нейронної мережі. Зокрема, порушується сигнальний шлях інтерлейкіну (IL) 1/толл-подібного рецептора (TLR), а пов'язані з ним рецептори IL-1R1, TLR2, TLR3 і TLR4 швидко активуються після пошкодження клітин і нападів (Ravizza and Vezzani, 2006) [125].

Повідомляється про збуджуючі ефекти IL-1b у кількох ділянках мозку (Vezzani et al., 2011) [126]. Так, IL-1b знижує інгібування ГАМК в ділянці СА3 та підвищує збудливість нейронів у СА1 гіпокампа шляхом зниження N-метил-D-аспартату та потенціал-залежного відтоку кальцієвих каналів (Zhang et al., 2010) [127]. Крім того, запалення, викликане ліпополісахаридами, пов'язане зі зниженням порогу нападів як у постнатальних, так і у дорослих гризунів і може бути зворотним шляхом блокування індукції цитокінів в активованій мікроглії (Galic et al., 2008) [128].

Було показано, що індукція циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) сприяє епілептогенезу та пошкодженню нейронів у тварин (Kulkarni and Dhir, 2009) [137]. Гіперекспресія ЦОГ-2 посилює напади, спричинені каїновою кислотою, та підвищує смертність гризунів (Kelley et al., 1999) [129]. Wei et al. (2018) підтвердили, що експресія мРНК ЦОГ-2 була значно підвищена після електрошоку. Незважаючи на те, що модуляція шляху ЦОГ-2/простагландин E2 розглядається як альтернативна терапевтична стратегія для контролю нападів, ретельне вивчення інгібіторів ЦОГ-2 показало, що вони не змогли повністю запобігти появі та розвитку спонтанних нападів у щурів з епілептичним статусом (Holtman et al., 2010) [130]. Polaschek et al. (2010) виявили, що при епілепсії інгібування ЦОГ-2 погіршує або послаблює нейродегенерацію, залежно від стратегій, що використовуються для втручання в шлях ЦОГ-2 [131].

Важливою також є роль запалення в прогресуючій втраті клітин після травми. При запаленні відбувається накопичення вільних радикалів та протеаз, що сприяють перекисному окисненню ліпідів та білків, пошкодженню ДНК, мітохондріальній дисфункції та індукції апоптозу (Vezzani et al., 2013) [132]. Пошкодження тканин, стрес і подальше вивільнення цитокінів при взаємодії з рецепторами нейротрофічного фактора мозку (BDNF) та тропоміозиновим рецептором кінази B (TrkB) негативно впливають на нейрогенез і нейропластичність (Goshen and Yirmiya, 2007; Ibrahim et al., 2016; Reddy et al., 2020) [133–135]. У здоровому мозку BDNF відіграє вирішальну роль у дозріванні нейронів, регулюючи рівень хлориду та змінюючи гальмівну ГАМКергічну сигналізацію від деполяризації до гіперполяризації (Rivera et al., 2002) [136]. Однак у контексті

травми вважається, що підвищення регуляції BDNF та його рецептора TrkB сприяє аберантному проростанню мохових волокон (Dinoscourt et al., 2006) [138]. Крім того, травма головного мозку викликає селективну активацію периферичних лімфоцитів, залежну від диференціювання CD74, що може посилити нейродегенерацію (Tobin et al., 2014) [139].

Тривале нейрозапалення впливає на якість життя і ускладнює супутні захворювання, що дає привід для визначення методів лікування, які діють на ПТЕ та нейроповедінкову дисфункцію (Paudel et al., 2018) [140]. Інтерферон α може знижувати рівень BDNF, уповільнювати швидкість проліферації клітин у гіпокампі та негативно впливати на навчання і консолідацію пам'яті (Lotrich et al., 2013) [141]. Підвищена продукція цитокінів викликає дисбаланс нейромедіаторів, таких як серотонін і дофамін, порушуючи регуляцію кінуренінового шляху і транспортну функцію нейромедіаторів (De la Garza and Asnis, 2003) [142].

У метааналізі Miller et al. (2009) доведено, що найбільш надійними біомаркерами запалення у пацієнтів з депресією є підвищений рівень IL-6, фактора некрозу пухлини (TNF) α , IL-1 β та C-реактивного білка [143]. Разом ці запальні процеси працюють узгоджено, сприяючи депресії, тривозі, когнітивним порушенням та порушенню сну (Dantzer et al., 2008; Mukherjee et al., 2020), зокрема у хворих на ПТЕ [144, 145].

Б. Порушення гематоенцефалічного бар'єра (16)

ГЕБ — важлива структура, яка підтримує гомеостаз центральної нервової системи (ЦНС). При ЧМТ в ГЕБ виникають значні зміни — порушення ангиогенезу, гемодинаміки та взаємодії лейкоцитів з ендотелієм судин, нейрозапалення. Усе це призводить до підвищеної проникності ГЕБ (Marchi et al., 2012) [146]. Епілептичні напади при ЧМТ можуть відбуватися при різному ступені дисфункції ГЕБ: існує зв'язок між проникністю ГЕБ та нападами (Friedman, 2011) [147].

Гостра судинна недостатність з ураженням ГЕБ є достатньою для виникнення нападів, навіть за відсутності патологій ЦНС (Marchi et al., 2007) [148]. Хронічні фокальні напади нерідко зустрічаються у пацієнтів із судинними вадами розвитку, як-от кавернозні ангиоми (Kraemer and Awad, 1994) [149]. Магнітно-резонансна томографія кавернозних ангиом часто демонструє дисфункцію ГЕБ, внутрішньомозкове відкладення заліза і накопичення альбуміну. Усі ці фактори були визначені як загальні ознаки ЧМТ і скроневої епілепсії (van Vliet et al., 2007; Raabe et al., 2012) [150, 151].

Було виявлено, що пошкодження ГЕБ викликає і підтримує напади на тваринних моделях і в людській популяції (Marchi et al., 2007; van Vliet et al., 2007; Raabe et al., 2012) [148, 150, 151]. Tomkins et al. (2008) спостерігали зв'язок патології ГЕБ у пацієнтів з ПТЕ порівняно з пацієнтами з ЧМТ без епілептичних нападів, що вказує на кореляцію між порушенням ГЕБ та підвищеною збудливістю [152]. Ділянки порушення ГЕБ були пов'язані зі зниженням поглинання глюкози в мозку, гіпометаболізмом та аномальною активністю нейронів.

Після впливу на кору головного мозку у щурів спостерігалася гіперсинхронна епілептиформна активність, що включала зміни глутаматергічної та ГАМКергічної нейротрансмісії, а також ендотеліальну дисфункцію (Seiffert et al., 2004) [153].

Накопичення альбуміну в паренхімі мозку пов'язане з пригніченням внутрішніх випрямляючих калієвих каналів в астроцитах, що впливає на буферну здатність та сприяє гіперзбудливості (Ivens et al., 2007) [154]. Втрата аквапоринів у кінцевих відділах астроцитів впливає на приплив води та регуляцію калію, ще більше порушуючи гомеостатичне середовище мозку (Binder and Steinhauser, 2006) [155]. Крім того, пошкодження ГЕБ може призвести до проникнення циркулюючого цинку у мозок, що призводить до надмірної гіперзбудливості та нападів (Carver et al., 2016; Chuang and Reddy, 2018) [156, 157].

Вирішальну роль у проникності ГЕБ відіграє нейрозапалення. Підвищений рівень IL-1 β , IL-6 та TNF- α може збільшити проникність ГЕБ та сприяти переміщенню периферично розташованих цитокінів до ЦНС. Ці цитокіни зв'язуються з рецепторами в судинній системі мозку, утворюючи вторинні месенджери та токсичні побічні продукти, які ще більше порушують цілісність ГЕБ (Fabene et al., 2010; Yarlagadda et al., 2009) [158, 159]. Ці фактори також можуть викликати активацію астроцитів і мікроглії, сприяти дисфункції нейромедіаторів і подальшій секреції імунорегуляторних маркерів.

Порушення ГЕБ являє собою конвергенцію патогенних аспектів, які часто створюють зворотний зв'язок для подальшого загострення запалення, функціональних порушень і проникності ГЕБ (рис. 1).

В. Епігенетичні модифікації (16)

Епігенетичні модифікації проявляються пластичними змінами в експресії генів, які відбуваються без зміни послідовності ДНК. У нормі епігенетичні модифікації необхідні для росту, розвитку, навчання, пам'яті та імунної відповіді (Hwang et al., 2017) [160]. Такі епігенетичні модифікації, як зміни метилювання ДНК/гістонів, ацетилювання, фосфорилування, залучені до величезної кількості захворювань, зокрема раку (Weber, 2010) [161]. Отримані дані свідчать про те, що епігенетична модифікація експресії генів може відіграти вирішальну роль у фізіології як епілепсії, так і ЧМТ (Younus and Reddy, 2017; Nagalakshmi et al., 2018) [162, 163]. Reddy et al. (2018) на тваринній моделі скроневої епілепсії продемонстрували, що введення інгібітора гістондеацетилази (HDAC), бутирату натрію, перед електричною стимуляцією значно уповільнює процес збудження. Це дослідження пропонує, що інгібітори HDAC можуть мати протисудомну дію та здатність скорочувати процес епілептогенезу [164].

Модифікація гістонів є найбільш широко вивченою епігенетичною модифікацією як при епілепсії, так і при ЧМТ. Після введення пілокарпіну спостерігалася зниження ацетилювання H4 у промоторних локусах GluR/Gria2, які кодуєть субодиниці рецептора AMPA і обмежують проникність кальцію (Huang et al., 2002)

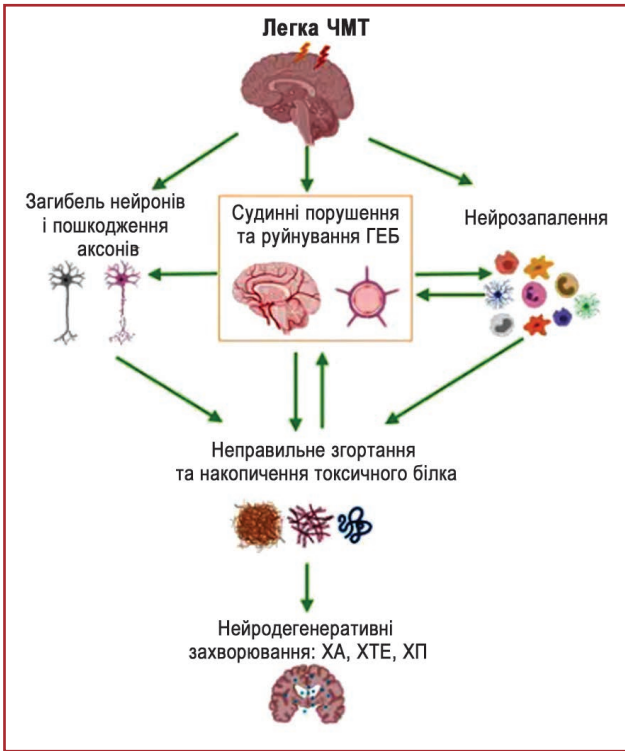


Рисунок 1. Дисфункція гематоенцефалічного бар'єра і пов'язані з нею патологічні явища внаслідок ЧМТ [22]

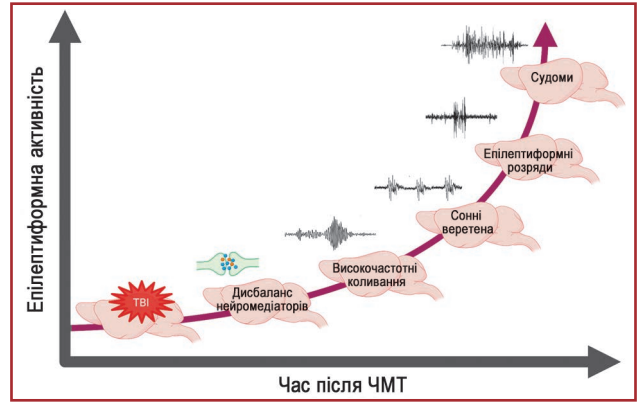


Рисунок 3. Еволюція гіперзбудливості і епілептиформної активності, викликані ЧМТ [16]

Примітка: електрографічні біомаркери можуть передбачати початок нападів, оскільки гіперактивність у мозку прогресує з часом аж до виникнення спонтанних повторюваних нападів. ЧМТ викликає стан сильного запалення, порушення нейромедіаторного і метаболічного гомеостазу. Виникнення цих аномальних електрографічних активностей може відображати різні стадії епілептогенного процесу після травми. Патологічні високочастотні коливання часто випереджають напади на кілька тижнів, при цьому знижується частота і тривалість веретен сну. Спайки і розряди EEG, які в зразках мозку тварин *in vivo* були описані як епілептиформні аномалії, являють собою прогресуюче гіперактивне порушення. Кінцева стадія — закінчення латентності, на що вказує виникнення спонтанних нападів; проте епілептогенез може продовжувати прогресувати навіть після першого нападу.

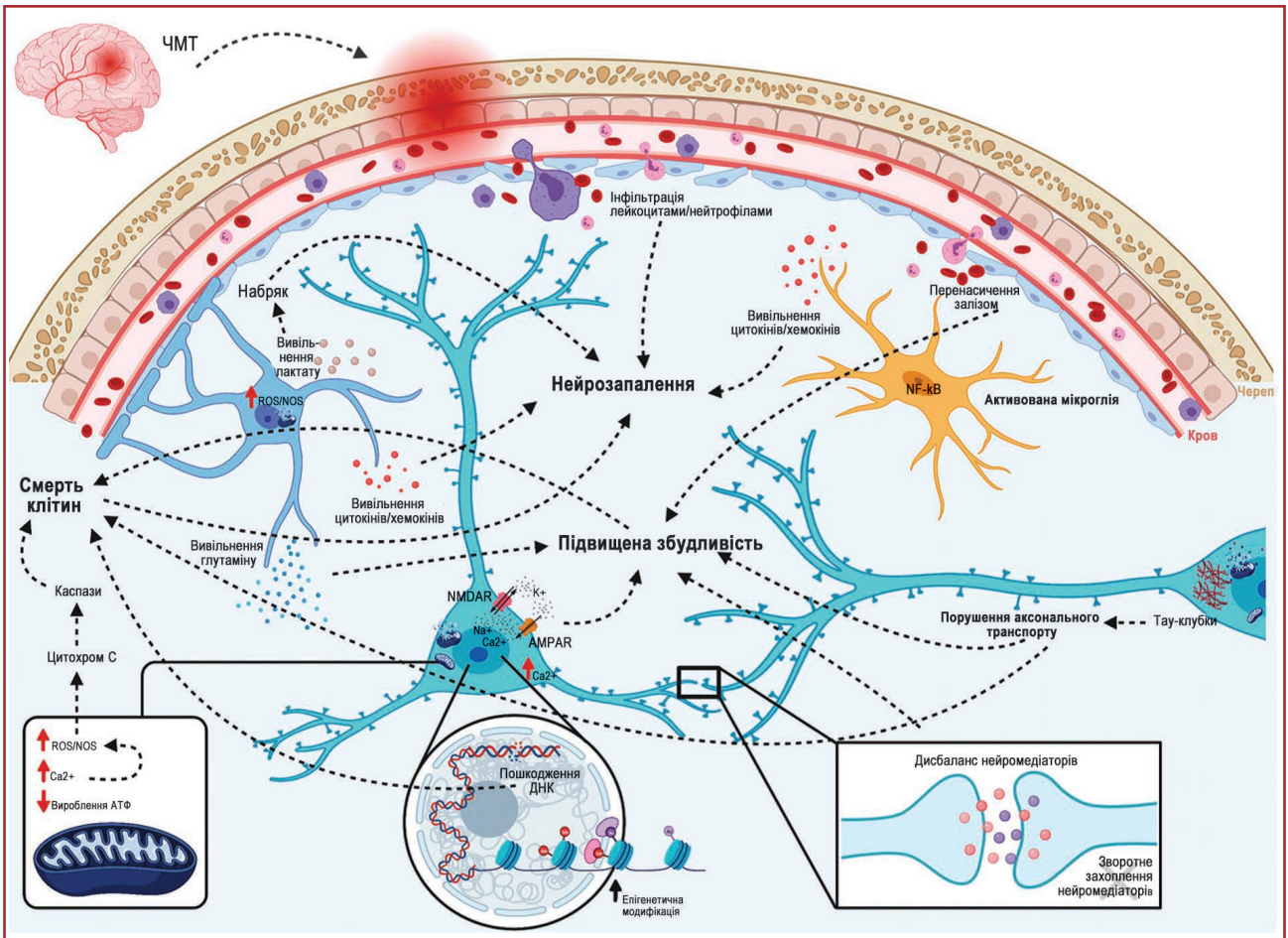


Рисунок 2. Механізми посттравматичного епілептогенезу [16]

[165]. Пригнічення GluR/Gria2 було пов'язане з гіперзбудливістю та ініціацією епілептогенезу. У цьому ж дослідженні також відзначено, що ацетилювання H4 в промоторі BDNF збільшується після нападів активності. Численні дослідження виявили докази фосфорилювання H3 після нападів, спричинених пілокарпіном та каїновою кислотою (Huang et al., 2006; Crosio et al., 2003) [165, 166]. Посилене ацетилювання H3/H4 виявляється у всьому гіпокампі, але особливо помітно в CA3 (Gao et al., 2006) [167]. Підвищена активність HDAC призводить до схильності до нападів та розвитку посттравматичної епілепсії як в експериментальних моделях, так і в клінічних умовах (Huang et al., 2012; Dash et al., 2009) [168, 169].

Показано, що зміни метилювання ДНК/гістонів, специфічних для клітин, зберігаються протягом 8 місяців після ЧМТ (Haghighi et al., 2015) [170]. Ураження Nos1, Il1r1, Homer1, Per3 та Aanat генів були пов'язані з гіперзбудливістю, порушенням циклу сну та нервово-

психічними розладами (Haghighi et al., 2015) [170]. Метилювання ДНК відіграє роль у виникненні запальної реакції на травму. Протягом 24 годин після ЧМТ гіпометилювання мікроглії сприяє активній транскрипції генів у зоні поширеного некрозу (Zhang et al., 2007) [171]. Дослідження за участю пацієнтів зі скроневою епілепсією показало, що експресія Dnmt1 і Dnmt3a генів була значно вищою у хворих на епілепсію порівняно зі здоровими добровольцями контрольної групи. Таким чином, аберантні ДНК-метилтрансферази можуть сприяти патогенезу нападів (Zhu et al., 2012) [172]. Інгібітори метилтрансферази ДНК показали певну перспективність у пригніченні збудливості нейронів гіпокампа (Nelson et al., 2008; Levenson et al., 2006) [173, 174].

Г. Реорганізація нейрональних мереж (16)

Кульмінація нейрозапальних каскадів, ослаблена цілісність ГЕБ та епігенетична модифікація призводять до наступної реорганізації нейронних ланцюгів через прогресуючу втрату клітин, аберантне проростання аксонів і нейрогенез. Декілька експериментальних моделей підкреслили втрату гальмівних інтернейронів у поєднанні з рекурентними збудливими ланцюгами як основу для гіперсинхронної епілептиформної активності (Dudek and Spitz, 1997; McCormick and Contreras, 2001; Golub and Reddy, 2022) [16, 175, 176].

Нейродегенерація після ЧМТ впливає як на основні нейрони, так і на інтернейрони. Як показали попередні дослідження, спостерігалася найбільша втрата гальмівних інтернейронів (Hunt et al., 2011; Gupta et al., 2012)

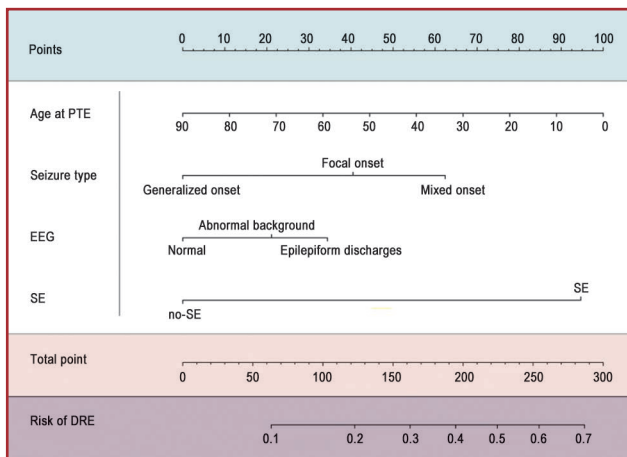


Рисунок 4. Номограма для прогнозування ризику розвитку резистентної ПТЕ [105]

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА МІНІСТЕРСТВА У СПРАВАХ ВЕТЕРАНІВ США (VA) ТА МІНІСТЕРСТВА ОБОРОНИ США (DoD) "ЛІКУВАННЯ ТА ДОГЛЯД ЗА ПАЦІЄНТАМИ ЗІ СТРУСОМ МОЗКУ – ЛЕГКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ"

Міністерство у справах ветеранів США
Міністерство оборони США

УТОЧНЮЮЧЕ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

Клінічна настанова Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США ґрунтується на оптимально доступних даних, наявних на момент публікації. Вона призначена для надання інформації та допомоги у прийнятті рішень. Настанова не має на меті визначення стандарту догляду та не повинна тлумачитись як така, більш того, вона не пропонує єдиний винятковий алгоритм лікування.

Рисунок 5. Клінічна настанова Міністерства у справах ветеранів США та Міністерства оборони США «Лікування та догляд за пацієнтами зі струсом мозку — легкою черепно-мозковою травмою» [122]

TRAUMATIC BRAIN INJURY (TBI) & NEUROSURGERY IN THE DEPLOYED ENVIRONMENT

Published by the Joint Trauma System, the DoD Center of Excellence for Trauma

IMPROVED OUTCOMES REQUIRE:

- POINT OF INJURY CARE**
 - TCCC for life threatening injuries
 - Hypotensive → Blood or TXA (2gms ≤ 3 hrs post injury)
 - Normotensive → NS/3% Hypertonic saline
 - GCS ≤ 8 → SBP ≥ 110mmHg
 - SaO2 > 93% → PaCO2 35-40 → EtCO2, 30mmHg
- Scope of TBI Casualties**
 - 14%: Combat casualties
 - 23% - 30%: Prehospital casualties
 - 30% - 45%: Hospital deaths
- Classification**
 - Mild GCS 13 - 15
 - Moderate GCS 9 - 12
 - Severe GCS 3 - 8
- CARE ≤ 5 HOURS POST-INJURY**
 - Who**
 - Penetrating head trauma
 - Open skull fracture
 - All moderate & severe TBI
 - Mild TBI w/ persistent confusion
 - What**
 - Neurosurgeon
 - Advanced imaging
 - Required equipment
 - Critical care
- MONITOR**
 - ICP < 22mmHg
 - CPP 60-70mmHg
 - PbtO2 > 20mmHg
 - Quantitative pupillometry (NP) < 3 concerning for increased ICP
- MEDICAL MANAGEMENT**
 - Maintain normothermia
 - Increase head of bed: ↑ 30°-45°
 - Gastric ulcer prophylaxis
 - Sedation**
 - Propofol 20-75 mcg/kg/min
 - Ketamine 2mg/kg
 - Intermittent narcotics
 - Antiepileptic Meds**
 - Keppra
 - Vimpat
 - Phenytoin
 - Intracranial Hypertension**
 - Hypertonic saline (3%)
 - Na+ 150-160 mmol/L
 - Mannitol 1g/kg Bolus (avoid in hypovolemic/hemorrhagic shock)
- GOALS**
 - SBP > 110mmHg
 - MAP > 60mmHg
 - SaO2 > 93%
 - PaO2 35-40mmHg at every role of care
- INTERVENTIONS**
 - Seizure prophylaxis
 - ASB for open skull fractures
 - NO STEROIDS
 - ICP monitor placed prior to transport
 - Hourly documentation of ICP/ CPP & ventriculostomy drainage

Metrics

DHA Clinical tips based on the Traumatic Brain Injury and Neurosurgery in the Deployed Environment CPG. This CPG and others can be found at: JTS CPGs: https://jts.health.mil/links/cpgs/jts_cpgs/vms

Рисунок 6. Рекомендації з лікування ЧМТ [18]

[177, 178]. Втрата клітин, чи то збудлива, чи гальмівна, змушує реорганізувати ці нейронні ланцюги, сприяючи епілептогенезу.

Попередники нервових клітин проліферують у ділянках як проксимальних, так і дистальних щодо впливу ЧМТ. Значна частина цієї проліферації становить астрогліотичний рубець, який утворюється навколо місця пошкодження (Kernie et al., 2001) [179]. Зміни в швидкості нейрогенезу також були виявлені після ЧМТ, і ектопічна міграція цих новонароджених клітин може впливати на збудливість нейронних ланцюгів. Нейрогенез був предметом суперечок в епілептогенезі, деякі звіти свідчать про збільшення клітинної проліферації після ЧМТ (Dash et al., 2001; Gao et al., 2009) [180, 181], тоді як інші дослідники спостерігають зниження нейрогенезу (Rola et al., 2006) [182]. Незалежно від місця, тяжкості чи часу після травми припускають, що флуктуація клітин, які народжуються в гіпокампі, відіграє певну роль в епілептогенезі (Danzer, 2019) [183].

Д. Гіперактивність шляху рапаміцину у ссавців (16)

Шлях рапаміцину (mTOR) у ссавців регулює кілька фізіологічних функцій, а в мозку він бере участь у проліферації та виживанні клітин, морфології нейронів і синтезі білка (Bockaert and Marin, 2015) [184]. Порушення регуляції цього шляху пов'язане з кількома розладами головного мозку, включно з комплексом туберозного склерозу, гангліогліомою та вогнищевою кортикальною дисплазією — усі вони потенційно або безсумнівно можуть призвести до епілепсії (Liu et al., 2014) [185]. Крім того, роль сигналізації mTOR була визначена в травмах мозку, хоча щодо цього точаться суперечки (Chen et al., 2007) [186].

Гіперактивація mTOR, очевидно, відіграє вирішальну роль у патогенезі набутої епілепсії, як-от ПТЕ. У клінічних умовах рапаміцин та його похідні були випробувані в основному на тяжких, рефрактерних епілептичних розладах, як-от комплекс туберозного склерозу. Лікування рапаміцином і еверолімусом поліпшувало контроль нападів у дослідженнях I/II фази (Kueger et al., 2013) [187].

Таким чином, пошкодження мозкової тканини ініціює низку процесів, які відбуваються паралельно (рис. 2). Кожен з них або їх поєднання можуть бути важливими факторами епілептогенезу. До них належать пошкодження ГЕБ, дисфункція астроцитів і зміни синаптичної провідності, надлишкове навантаження гематичним калієм, нейрозапалення, перебудова нейрональних мереж, рапаміциновий шлях.

Розглядаючи механізми епілептогенезу, важливо мати на увазі, що як адаптивні, так і дезадаптивні процеси активуються травмою головного мозку. Патогенетичне лікування може перешкоджати як епілептогенезу, так і розвитку коморбідної патології.

Біомаркери ПТЕ

Перспективне біоінформаційне дослідження EpiBioS4Rx було проведено за підтримки Національного інституту охорони здоров'я США з метою виявлен-

ня молекулярних і нейровізуалізаційних маркерів епілептогенезу, які зможуть вірогідно прогнозувати ризик розвитку ПТЕ, а також будуть доступні для рутинного визначення у клінічній практиці [24].

А. Нейровізуалізаційні біомаркери

Досягнення в галузі нейровізуалізації значно просунули вивчення ПТЕ, дозволивши дослідникам виявляти як глобальні, так і тонкі структурні функціональні зміни, спровоковані травмою і необхідні для подальшої діагностики епілепсії.

Комп'ютерну томографію (КТ) зазвичай використовують у відділеннях невідкладної допомоги для діагностики пошкоджень черепа, кровотеч, набряку і локалізації ураження головного мозку в інтервалі від декількох хвилин до декількох годин після ЧМТ [25]. Тип пошкодження і його локалізація можуть бути важливими біомаркерами ПТЕ.

J. Englander et al. опублікували стратифікацію ризику розвитку ПТЕ за результатами КТ у пацієнтів з ЧМТ середнього та тяжкого ступеня. Пацієнти з проникною травмою головного мозку, а також з наявністю одночасно кісткових і металевих фрагментів мають більший ризик розвитку ПТЕ, ніж пацієнти з іншими механізмами травми. Крім того, встановлено, що пацієнти з ЧМТ та діагностованим забоем головного мозку, яким виконано нейрохірургічне втручання, мали більший ризик розвитку пізніх нападів, ніж пацієнти, яким не проводилося оперативне лікування. Наявність та вираженість синдрому дислокації є найбільш показовою КТ-ознакою, що корелює з більшою ймовірністю розвитку пізніх нападів у пацієнтів з ЧМТ [26, 48].

R. D'Alessandro et al. повідомляють про результати КТ пацієнтів через 3–5 років після травми: у 75 % хворих з геморагічними забоями і пов'язаною з ними екстрацеребральною гематомою розвинулася пізня ПТЕ, у 16,7 % пацієнтів — з внутрішньомозковим крововиливом [27]. Надалі вдалося підтвердити, що найвища частота ПТЕ (44 %) реєструвалася у хворих з геморагічними забоями та супутньою екстрацеребральною гематомою [28]. Ці дослідження підтверджують, що тяжкість травми підвищує ризик розвитку ПТЕ [29].

Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) дозволяє дослідникам візуалізувати запальні реакції та метаболічні зміни при пошкодженні нейронів унаслідок ЧМТ. 18F-фтордезоксиглюкоза (ФДГ) — індикатор церебрального метаболізму, який часто використовується в дослідженнях з ПЕТ. ФДГ-ПЕТ-сканування пацієнтів з тяжкою ЧМТ показує, що гіпергліколіз відбувається протягом 2 тижнів після початкового ураження [31], що може бути пов'язане зі зростанням популяції запальних клітин навколо місця пошкодження. Гіпометаболізм спостерігався протягом перших 24 годин після епілептичного статусу, викликаного каїновою кислотою, що дозволяє припустити, що він також відіграє роль в епілептогенезі [30].

За допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) детально вивчалися зв'язки між нападами і ГЕБ [32–38]. У дослідженні O. Tomkins et al. спостерігали суттєве порушення цілісності ГЕБ у пацієнтів з ПТЕ,

яке було локалізовано в кортикальних ділянках, що оточували зону пошкодження [77–79]. G. Bar-Klein et al. припустили, що ПТЕ може бути викликана змінами у судинній мережі, що виникають у результаті ЧМТ і ініціюють місцеву нейрозапальну реакцію, яка, у свою чергу, сприяє епілептогенезу шляхом зниження порогу судомної готовності [38].

У дослідженні E.S. Lutkenhoff et al. за допомогою МРТ показаний взаємозв'язок між витонченням кори лівої лобової і скроневої звивини, зміною структури гіпокампа та розвитком ПТЕ [76]. У клінічному дослідженні Н. Akrami et al. [75] використання МРТ дозволило виявити нейроанатомічні предиктори ПТЕ — ураження мозку в ділянці правої/лівої скроневої частки, гіпокампа, поясної, прецентральної звивини та мозочку.

У. Vakhtiar et al. [102] у своєму дослідженні підкреслюють діагностичну цінність МРТ. При обстеженні пацієнтів з ПТЕ, 71,4 % із яких мали фокальні напади з порушеннями свідомості, а 28,6 % — тоніко-клонічні судоми, був виявлений зв'язок клінічної картини ПТЕ з аномальними даними на МРТ: мезіальним скронеvim склерозом, енцефаломалачією, атрофією головного мозку та фокальною корковою дисплазією.

Дифузійно-тензорна візуалізація (ДТВ) дозволяє досліджувати найтонші нейронні структури з більшою контрастністю і підвищеною чутливістю [39]. Прогресуючі структурні зміни, що слідує за травмою й обумовлюють розвиток епілепсії, широко досліджувалися в експериментальних моделях. Показано, що проростання мохових волокон у зубчасту звивину гіпокампа пов'язане з підвищеною сприйнятливостю до нападів [40, 80]. Таким чином, аномалії, що виявляються при ДТВ, можуть свідчити про наявність біомаркерів епілептогенезу, унікальних з огляду на їх травматичну етіологію.

Зниження фракційної анізотропії (ФА) на ДТВ постійно спостерігається у когортах хворих з ЧМТ [41, 42], особливо середнього та важкого ступеня, при яких є необоротні пошкодження мієліну [43]. Мозолисте тіло, променистий вінець, поясний пучок, верхні і передні поздовжні пучки, дугоподібний пучок є найбільш сприйнятливими ділянками білої речовини [44, 83]. Повідомляється, що навіть за відсутності вогнищевих травм ділянка середньої лінії та мозолисте тіло особливо сприйнятливий до дифузного аксонального пошкодження [45, 46].

Р.К. Gupta et al. виміряли співвідношення ФА між зонами інтересу (наміченими вручну з метою охоплення вогнищ) і відповідними контралатеральними зонами у вибірці пацієнтів з ЧМТ, у 61 % з яких розвинулася пізня ПТЕ [81]. У хворих з ПТЕ середні коефіцієнти ФА в цих ділянках були значно нижчі, а середня радіальна дифузність вища (0,57) порівняно з пацієнтами без нападів (0,68), що свідчить про посилення гліозу у випадках ЧМТ, обтяженої епілепсією.

Б. Електрофізіологічні біомаркери

Електрофізіологічними предикторами розвитку ПТЕ, виявленими за допомогою електроенцефалографії (ЕЕГ), є патологічні високочастотні осциляції (rHFOs), повторювані високочастотні осциляції і спайки (rHFOS) та зміни веретен сну.

Патологічні високочастотні осциляції — це короткочасні швидкі коливання локальних польових потенціалів, що спостерігаються в зоні ініціації епіактивності [40, 41]. У дослідженні А. Bragin et al. [40] в експерименті на щурах вперше виявили стійку кореляцію між швидкістю виявлення високочастотних осциляцій і збільшеною кількістю спонтанних судом, а також зниженим латентним періодом між ін'єкцією каїнової кислоти і виявленням судомних нападів. При цьому встановлені два типи високочастотних осциляцій: з частотою 100–200 та 200–500 Гц. Слід зазначити, що обидва типи вважаються патологічними з огляду на потенційну епілептогенність [40].

Reid et al. виявили повторювані високочастотні осциляції і спайки у 61 % тварин з рідинно-перкусійною ЧМТ і тільки у 14 % тварин з групи контролю. Слід також зазначити, що вони зустрічалися значно частіше у тварин з тяжкою ЧМТ, ніж з ЧМТ середнього ступеня тяжкості. За результатами даного дослідження, у 71 % тварин із судомними проявами підтверджено наявність rHFOS [42].

Веретена сну характеризуються частотою 11–16 Гц і тривають близько 0,5 с у нормі, спостерігаються в другій стадії Non-REM-сну [43]. Генерація веретен сну пов'язана з взаємодією ГАМКергічних нейронів у ретикулярних ядрах таламуса. А. Irimia et al. у ході дослідження з використанням рідинно-перкусійної моделі ЧМТ показали, що 92 % судом реєструвалися під час переходу з 3-ї фази сну в стадію REM-сну. При цьому у тварин з епілепсією відзначалися статистично значимо більш короткі і повільні веретена сну під час переходу з 3-ї фази сну в фазу REM-сну, ніж у тварин без епілепсії [44].

Т. Shannon et al. у гострому періоді ЧМТ на експериментальній моделі у мишей, у яких в подальшому розвинулась ПТЕ, реєстрували чіткі електрографічні аномалії (спайки 0,3–0,5 Гц в гіпокампі) і назвали їх динамічними високоамплітудними ритмічними спайками (DHRS). DHRS можуть бути в подальшому ЕЕГ-маркерами розвитку ПТЕ у хворих з ЧМТ [119].

У багатоцентровому ретроспективному дослідженні «випадок — контроль» за участю 126 пацієнтів Y. Chen et al. [102] на основі багатофакторного логістичного регресійного аналізу виявили, що у когорті пацієнтів з тяжкою ЧМТ більша бета-варіабельність на ЕЕГ асоціювалася з 4,6-кратним підвищенням ризику ПТЕ. Серед 116 (92 %) пацієнтів з наявними аномаліями на КТ додавання кількісних ознак електроенцефалографії поліпшувало прогнозування ПТЕ.

Електрографічні біомаркери можуть передбачити початок нападів і епілептогенез (рис. 3), дозволяючи розробити цільову профілактичну терапію. На сьогодні немає валідованих електрофізіологічних біомаркерів для ПТЕ, однак експериментальні дослідження виявили потенційних кандидатів, зокрема патологічні високочастотні коливання (HFO), зменшення тривалості веретен сну, зміни тета-коливань, домінуючу частоту на стадії III до сну з швидкими рухами очей (REM) і епілептиформні спайки перед початком нападу.

В. Молекулярні біомаркери

Маркери біологічної рідини корисні для визначення тяжкості ЧМТ і відіграють вирішальну роль у моніторингу прогресування захворювання та клінічного прогнозу [45]. Молекулярні біомаркери мають біофізичні властивості, що дозволяють проводити вимірювання в біологічних зразках, як-от кров, плазма, спинномозкова рідина (ліквор), слина або тканинний біоптат. Маркери циркулюючої біорідини, як-от мікроРНК, білки, позаклітинні везикули та цитокіни, широко вивчалися як при ЧМТ, так і при епілепсії [46], але лише деякі дослідження об'єднали зусилля для ідентифікації біомаркерів епілептогенезу та ПТЕ.

Тяжка і проникна ЧМТ являє собою найвищий ризик розвитку ПТЕ через ступінь пошкодження тканин, кровотечі, запалення і переломи кісток. Ці процеси викликають поступове збільшення рівня циркулюючих запальних цитокінів, регуляторів кісткових морфогенних білків, забезпечуючи молекулярну основу для класифікації тяжкості пошкоджень [47]. Наявність кісткових уламків та інших сторонніх тіл у паренхімі мозку є одним з найважливіших факторів ризику судом після ЧМТ [48]. Підвищений рівень клаудину-5, VEGF, оклюдину, аквапорину-4 та фактора фон Віллебранда в сироватці крові та/або спинномозковій рідині може свідчити про порушення ГЕБ та/або пошкодження судин при ПТЕ [49].

Через надмірну кровотечу підвищення рівня заліза збільшує ризик ПТЕ [50]. Накопичення заліза в тканині головного мозку може бути цитотоксичним, що призводить до дисфункції мітохондрій та розвитку окиснювального стресу з утворенням вільних радикалів. У клінічних умовах у пацієнтів з ЧМТ і низьким рівнем церулоплазміну, важливого білка, що бере участь у метаболізмі заліза і відновленні після травм, розвивається підвищений внутрішньочерепний тиск, що може призвести до посттравматичних нападів [51]. Нейрозапалення при ЧМТ викликає підвищення рівня цитокінів і запальних білків, як-от IL-1, IL-6, TNF α , CD53 і MIP1 α [52].

З огляду на роль нейрозапалення в патогенезі ЧМТ та ПТЕ такі білки, як інфламасоми, які є невід'ємною частиною цього процесу, можуть бути потенційними біомаркерами не лише прогресування неврологічних порушень при ЧМТ, але й епілептогенезу. Інфламасоми можуть являти собою важливу терапевтичну мішень для лікування нейрозапалення та поліпшення результатів пацієнтів, включно з ПТЕ після ЧМТ [120].

Дослідження генетичних біомаркерів продемонструвало, що більш висока концентрація IL-1 β у спинномозковій рідині/сироватці крові пов'язана зі збільшенням захворюваності на ПТЕ [53]. Через роль астроцитів як у запаленні, так і в метаболізмі глюкози рівень гліального фібрилярного кислого білка (GFAP) у спинномозковій рідині та/або сироватці крові може дати уявлення про ПТЕ. Цілком ймовірно, що поєднання порушення нейронних зв'язків через втрату клітин, метаболічну дисрегуляцію та запалення є важливим компонентом негайного та раннього початку нападів після ЧМТ [54].

МікроРНК — це некодуючі молекули РНК, які стали потенційними молекулярними біомаркерами низки неврологічних розладів [55]. МікроРНК у плазмі крові можуть бути пов'язані з білком argonaute-2 або утримуватися в позаклітинних везикулах, які беруть участь у міжклітинних комунікаціях і переносі біомолекул — ДНК, мРНК, мікроРНК, білків та ліпідів.

R. Raoof et al. провели дослідження у пацієнтів із скроневою ПТЕ та ЕС, яке виявило, що miR-19-3P пов'язаний з білком argonaute-2 в обох станах, а miR-21-5P переноситься у позаклітинні везикули [57]. Наявність, було показано, що рівні фрагментів транспортної РНК — 5' GluCTC, 5' AlaTGC і 5' GlyGCC підвищуються до початку нападу та зменшуються після його закінчення [58]. Оскільки позаклітинні везикули можуть бути вилучені з усіх рідин організму, вони мають вражаючий потенціал для ідентифікації посттравматичного епілептогенезу [59–61].

P.C. Saletti et al. [103] використовували модель латеральної флюїдної перкусійної ЧМТ середнього або тяжкого ступеня для виявлення біомаркерів плазми крові, що передбачають посттравматичні напади, та зміну їх рівня при призначенні леветирацетаму.

Результати дослідження продемонстрували, що низький рівень 2d фосфорильованого тау-білка Thr231 (pTAU-Thr231) у комбінації з s100b є предиктором проведення трепанації черепа (діагностичний біомаркер). За рівнями 2D-HMGB1, 2D-pTAU-Thr231 та 2D-UCHL1 порівнювали щурів, які отримували або не отримували леветирацетам (фармакодинамічний біомаркер). У групі леветирацетаму спостерігалось зниження рівнів pTAU-Thr231 та UCHL1, що запобігало виникненню нападів, тоді як в групі порівняння вони були підвищеними (прогностичний біомаркер ранніх нападів). Ранні судоми, резистентні до леветирацетаму, прогнозувалися за високим рівнем 2D-IFN γ . Нейровідновлення за нейрошкалою від 2d до 7d було найкращим при високому рівні 2d-S100B, низькому 2D-HMGB1, збільшенні HMGB1 та зниженні TNF (прогностичні біомаркери нейровідновлення).

Г. Геномні предиктори ПТЕ

Прогностичними факторами розвитку тих чи інших клінічних проявів у гострому і підгострому періодах ЧМТ можуть служити геномні маркери деяких ключових молекул, що беруть участь в патогенетичних механізмах травматичного пошкодження мозку.

В експерименті E. Avsar et al. було показано, що аденозин при ПТЕ має деякі протисудомні ефекти [62, 72]. Ген Adora1, який впливає на рецептори аденозину, збільшує частоту виникнення ЕС [63]. Дефіцит аденозинових рецепторів посилює пошкодження мікроглії та нейронів після ЧМТ [64]. Генотип rs1143634 гена IL1B призводить до більш високого вмісту IL-1 в цереброспинальній рідині і пов'язаний з підвищеним ризиком виникнення посттравматичної епілепсії [65].

Для визначення ролі позаклітинного матриксу в розвитку ПТЕ Pjet et al. [66] використовували мишей з надмірною експресією матричної металопротеїнази-9 (MMP-9). Було продемонстровано, що надмірна ек-

пресія ММР-9 призводить до збільшення частоти ПТЕ і зниження порогу нападів. Крім того, було виявлено, що миші, схильні до відкладення бляшок та гліозу, мали більш виражені симптоми ПТЕ та когнітивні порушення [67, 68].

Ген декарбоксілази глутамінової кислоти (GAD1) асоційований з розвитком ПТЕ. GAD1 впливає на ГАМК-ергічні шляхи нейротрансмісії при ЧМТ і, таким чином, на ймовірність розвитку нападів [70]. Rs3828275 корелював лише з ранніми нападами, що виникали протягом перших 7 днів після травми. Rs3791878 і rs769391 корелювали з розвитком судом в період від 1 тижня до 6 місяців після травми [42]. Гени SLC1A1 і SLC1A6, що кодують нейрональні транспортери глутамату та транспортери збудливих амінокислот, можуть обумовлювати більш виражену ексайтотоксичність та підвищений ризик ПТЕ [71].

У когортному дослідженні за участю чоловіків-військовослужбовців з повторними ЧМТ показано, що наявність ферменту метилентетрагідрофолату C677T є передумовою виникнення ПТЕ [73]. Нарешті, роль гена APOE вивчалася в контексті клінічної ПТЕ. Було виявлено, що у 50 % людей з генотипом APOE E4/E4 спостерігаються посттравматичні епілептичні напади, що свідчить про те, що цей варіант може мати більший ризик розвитку ПТЕ [74].

Д. Предиктори виникнення резистентної ПТЕ

Yu Tingting et al. [105] був проведений ретроспективний клінічний аналіз пацієнтів з ПТЕ, які лікувалися у пекинському центрі епілепсії з січня 2013 року по грудень 2018 року. Для оцінювання факторів ризику ПТЕ спостереження за всіма учасниками тривало не менше ніж 3 роки. Повна клінічна інформація була отримана для 2830 пацієнтів з ЧМТ, серед яких 21,06 % мали ПТЕ. Серед можливих факторів ризику ПТЕ оцінювалися: стать, вік, сімейний анамнез, тяжкість ЧМТ, поодинокі або множинні травми, локалізація ураження, лікування після ЧМТ, гострі судоми, латентність ПТЕ, тип нападу, ЕС та результати ЕЕГ.

Вплив на розвиток ПТЕ показали чотири предиктори — молодий вік, фокальні або поліморфні напади, наявність ЕС та епілептиформні розряди під час міжнападного моніторингу ЕЕГ. Відповідно до результатів множинної логістичної регресії була створена модель, що включала ці предиктори, та розроблена номограма для обчислення ймовірності ПТЕ з використанням коефіцієнтів моделі (рис. 4).

Запропонована номограма має значний клінічний потенціал для прогнозування резистентної ПТЕ. Визначення індивідуального ризику проходить у три етапи: крок 1 — для кожної змінної зліва підраховуйте бали, зазначені вгорі; крок 2 — складіть бали в загальну оцінку; крок 3 — визначте пов'язаний з цим ризик виникнення резистентної ПТЕ.

Таким чином, ризик розвитку ПТЕ в окремих пацієнтів може бути оцінений за допомогою цієї номограми. Пацієнти з високим ризиком можуть отримати користь від комплексного обстеження та медикаментозної терапії на ранній стадії ПТЕ.

Військова ЧМТ ≠ ЧМТ в умовах мирного часу

ЧМТ у військовослужбовців асоціюється з підвищеним ризиком струсу мозку внаслідок вибухів або інших факторів, пов'язаних з воєнними діями. Було підраховано, що приблизно 15–20 % військовослужбовців США мали струс мозку/легку ЧМТ (лЧМТ). У рамках бойових дій ця цифра може бути набагато вищою. Крім того, у 20 % виникає повторний струс протягом 2 тижнів після першого, ще у 87 % — через 3 місяці. Більшість цих інцидентів пов'язані з мінно-вибуховою травмою. Доведено, що незалежно від етіології ЧМТ після першого струсу мозку шанси на відновлення значно вищі, ніж при повторних струсах, а їх кумулятивний ефект збільшує ймовірність посттравматичних неврологічних порушень.

Військова ЧМТ за механізмами, наслідками і необхідними лікувальними заходами значно відрізняється від ЧМТ мирного часу.

На сьогодні в умовах війни з РФ це явище має безпрецедентний характер, коли масивно застосовуються новітні методи високоенергетичної зброї, яка впливає як на організм в цілому, так і на центральну нервову систему, що не має аналогів серед інших війн останніх часів.

Згідно з дослідженнями, більшість черепно-мозкових травм у військовослужбовців виникає внаслідок впливу вибуху.

Вибухова ЧМТ становить приблизно 60 % ЧМТ серед військових, з яких 80 % припадає на легку травму, тобто струс головного мозку.

За даними JTS & DoD Center, США (клінічні поради «ЧМТ & нейрохірургія у військових умовах», вересень 2023 р.), у військових умовах ЧМТ має набагато тяжчі наслідки [121]:

- 14 % — бойові випадки;
- 23–30 % — догоспітальні смерті;
- 30–45 % — лікарняні смерті;
- тяжкі ЧМТ — смертність до 69,7 %.

Грунтовні дослідження військової ЧМТ почали проводитись здебільшого в США лише на початку ХХІ сторіччя, коли Америка вступила до епохи постійних війн. Саме тоді, починаючи з 2003 року, відомі університети США, вчені, лікарі почали досліджувати складний механізм дії вибухової хвилі на мозок людини та взагалі фізику вибуху.

Термін, який з'явився під час Першої світової війни (shell shock), Другої світової війни («контузія» на теренах СРСР), на сьогодні не застосовується, бо не є таким, що відповідає дійсності.

Мінно-вибухова травма: струс головного мозку, акубаротравма

За даними JTS & DoD Center, США (клінічні поради «ЧМТ & нейрохірургія у військових умовах», вересень 2023 р.), струс головного мозку від дії мінно-вибухової хвилі значно відрізняється від такого в результаті удару, спортивних травм чи дорожньо-транспортної пригоди. Це окремий травматичний вплив на головний мозок, до якого додається ураження слухового та вестибулярного

апарату, аналогів якому не існує в клініці захворювань мирного часу [121].

Симптоми такої недуги є неспецифічними, що часто ускладнює діагностику, а відповідно, і лікування. Клінічна картина наслідків лЧМТ включає три групи симптомів: соматичні, когнітивні, емоційно-поведінкові.

Мінно-вибухова травма: струс головного мозку, акубаротравма — це і є коректний опис того процесу, який в побуті називають «контузія» (стосовно гострого стану, тобто опис травми, отриманої під час військових дій). За Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (або за МК025-2021) цей стан відповідає коду S06.0.

Треба визначити цілу низку характерних відмінностей військової ЧМТ:

1. 15–20 % військовослужбовців США мали струс мозку, у військовий час ця кількість збільшується в кілька разів.

2. ЧМТ, пов'язані з воєнними діями, часто повторюються — 87 % військовослужбовців мали повторний струс мозку впродовж 3 місяців.

3. Незалежно від етіології, хоча мозок і може повністю відновитися після однократного пошкодження, повторні ураження легкої інтенсивності та їх накопичувальні ефекти підвищують ймовірність посттравматичних неврологічних порушень.

4. ЧМТ будь-якого ступеня тяжкості може бути пов'язана з постконтузійним синдромом, який містить поєднання когнітивних, соматичних і афективних симптомів, зокрема скарги на пам'ять, головні болі та порушення сну. Часто страждає і психічне здоров'я. Фактично однією вражаючою особливістю випадків лЧМТ, що спостерігалися у ветеранів, була часта наявність посттравматичного стресового розладу [18].

5. Пошкодження головного мозку, пов'язане із зовнішньою нейротравмою, можна представити як поєднання вогнищового і дифузного пошкодження. Вогнищеві ушкодження, в основному забої і крововиливи, є ознаками ЧМТ середнього і тяжкого ступеня.

6. Усі ступені тяжкості ЧМТ пов'язані з тією або іншою формою дифузного ураження, найбільш поширеною формою якого є дифузне аксональне ушкодження.

7. ЧМТ і акубаротравма запускають складні патологічні механізми, які включають елементи ексайтотоксичності, окиснювального пошкодження і цереброваскулярні порушення. Активуються клітинні, субклітинні та молекулярні патологічні процеси, зокрема зниження дихальної здатності мітохондрій (енергетична недостатність), пошкодження ліпосом, активація механізмів апоптотичної та неапоптотичної відстроченої загибелі клітин, запуск каскадів запалення та деградація білків. Крім того, як ЧМТ, так і акубаротравма викликають складні метаболічні зміни, включно із обміном амінокислот, вуглеводів і ліпідів, які впливають на багато органів, а не тільки на мозок. Неврологічні та поведінкові порушення, що спостерігаються у пацієнтів з ЧМТ або акубаротравмою, можуть бути тимчасовими або постійними і видимими наслідками клітинних, субклітинних і молекулярних патологічних процесів та їх еволюції з часом. Нещодавно вчені також визнали, що ЧМТ є

фактором ризику розвитку нейродегенеративних захворювань, включно із хворобою Альцгеймера і хронічною посттравматичною енцефалопатією.

Лікування та реабілітацію проявів легкої черепно-мозкової травми внаслідок дії вибухової хвилі рекомендовано проводити за клінічною настановою Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США «Лікування та догляд за пацієнтами зі струсом мозку — легкою черепно-мозковою травмою» в перекладі українською мовою (рис. 5).

Рання оцінка та лікування в умовах бойових дій

Смерті від ЧМТ становлять третину всіх смертей, пов'язаних з травмами, в США і є найпоширенішою причиною смерті на сучасному полі бою. Позитивні результати потребують *надання допомоги на місці* (рис. 6).

ПНП запобігають раннім посттравматичним нападам, але не запобігають пізнім. До 25 % пацієнтів із тяжкою ЧМТ матимуть напади навіть при профілактичному лікуванні, а 50 % нападав будуть мати несудомний характер.

Субдуральна гематома, нейрохірургічні втручання, проникне поранення мають найбільший ризик розвитку епілептичнихпадів. Посттравматичні напади підвищують захворюваність на епілепсію і смертність [18].

Початкове лікування тяжкої ЧМТ містить у комплексі заходів застосування протинападкових препаратів (леветирацетам 1500 мг в/в) під час первинного обстеження та протягом 30 хвилин після прибуття у шпиталь, потім 1000 мг 2 рази на день.

Препарат другої лінії — лакозамід 400 мг в/в, потім по 200 мг 2 рази на день.

Препарат третьої лінії — фенітоїн 20 мг/кг одноразово, потім 300 мг на добу.

Профілактичне лікування продовжується протягом 7 днів після помірної або тяжкої ЧМТ. За наявності епілептиформної активності на ЕЕГ лікування триває і після 7-го дня. Активні напади лікують уведенням лоразепаму 1–2 г в/в або мідазоламу 5–10 мг в/в.

Треба відзначити, що таке лікування застосовується для запобігання розвитку негайних і ранніхпадів та поліпшення результатів лікування гострої черепно-мозкової травми в бойових умовах. Застосування протинападкових препаратів у гострому періоді ЧМТ не є методом профілактики розвитку ПТЕ.

Поширеним наслідком ЧМТ є розвиток посттравматичної епілепсії. В епідеміологічних дослідженнях, які були проведені серед ветеранів Першої та Другої світової війни, Корейської війни, частота її виникнення становить 35–45 % [117]. Під час війни у В'єтнамі у 53 % ветеранів розвинувся хоча б один судомний напад, обумовлений тяжкою проникною ЧМТ. Серед них у 50 % пацієнтів виникнення першого нападу спостерігалось протягом 1 року після ЧМТ, ще у 15 % — через 5 років. Як правило, факторами ризику розвитку ПТЕ після проникної ЧМТ були залишки металевих уламків, внутрішньочерепний крововилив, втрата паренхіми головного мозку та значний неврологічний дефіцит.

У ветеранів із закритою черепно-мозковою травмою ймовірність розвитку ПТЕ становила від 10 до 25 % і була пов'язана з наявністю пошкодження головного мозку, яке візуалізувалося на КТ або МРТ. При непроникній ЧМТ середньої тяжкості без видимих пошкоджень на КТ або МРТ ризик виникнення ПТЕ становив близько 5 %; при легкій вибуховій ЧМТ — 1–5 %.

J.W. Chen et al. [117] відзначають, що ПТЕ загрожує серйозними наслідками — нещасними випадками, медичними ускладненнями та раптовою несподіваною смертю. Крім того, наявність нападів є соціальною стигмою, яка ставить під загрозу реінтеграцію ветеранів у суспільство.

Лікування ПТЕ

На сучасному рівні можна виділити такі стратегії щодо лікування ПТЕ:

— Більшість дослідників вважають за необхідне призначення ПНП усім пацієнтам як з ранніми, так і з пізніми нападами (навіть поодинокими).

— Деякі автори пропонують превентивне призначення ПНП усім хворим з наявністю факторів ризику, що поліпшує прогноз у плані розвитку *ранніх епілептичних нападів*.

— Немає вірогідних даних про можливість медикаментозної профілактики пізніх нападів і посттравматичної епілепсії.

Зважаючи на механізми епілептогенезу при ЧМТ, можна визначити декілька фармакологічних стратегій при ПТЕ, переважна більшість яких знаходиться на стадії експериментальних досліджень:

- A. Протинападкові препарати.
- B. Вплив на шляхи збудливості нейронів.
- C. Нейрозапальна модуляція.
- D. Вплив на порушення шляху рапаміцину у ссавців.
- E. Моделювання нейронної пластичності.
- F. Гіпотермія.
- G. Електростимуляція.
- H. Вплив на гіперфосфорилування тау.
- I. Терапія трансплантацією клітин.
- J. Дієтичні та фітохімічні терапевтичні стратегії.
- K. Новітні епігенетичні втручання.

На жаль, на сьогодні недостатньо доказів щодо можливості профілактики епілепсії.

У низці опублікованих неконтрольованих обсерваційних досліджень оцінювався вплив фенобарбіталу + фенітоїну [107], фенобарбіталу [108, 109], фенітоїну [110] і вальпроєвої кислоти (VPA) на профілактику ПТЕ [111]. У кожному дослідженні з періодом спостереження від 6 місяців до 13 років брали участь від 62 до 390 пацієнтів. Результати цих досліджень показали тенденцію до зниження ймовірності виникнення нападів у групах, які отримували лікування (від 0 до 10 %), порівняно з групами нелікованих пацієнтів (2–50 %). Найбільша різниця між групами (2 vs 25 %) спостерігалася при комбінованому лікуванні фенобарбіталом та фенітоїном [107]. Ці оптимістичні результати не були підтверджені в більш пізніх рандомізованих дослідженнях. Експерти не змогли відтворити позитивний ефект профілактичного лікування з використанням фенітоїну, фенітоїну +

фенобарбіталу або карбамазепіну [112]. У кокранівському метааналізі, який об'єднав дані 10 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень та 2036 пацієнтів, було показано, що профілактичне лікування фенітоїном або карбамазепіном є ефективним лише для зменшення ризику ранніх спровокованих судом після ЧМТ, але не для профілактики ПТЕ [113]. Хоча слід зазначити, що в проведених дослідженнях не використовувалися протинападкові препарати нового покоління.

У клінічному дослідженні Nazama et al. [114] оцінили користь призначення леветирацетаму після ЧМТ. У дослідженні взяли участь 403 пацієнти, 227 з яких отримували леветирацетам для ранньої профілактики посттравматичних нападів. Продемонстровано, що у пацієнтів, які отримували лікування леветирацетамом, спостерігалася тенденція до більш низької частоти нападів, однак вона не досягала статистичної значущості.

R. Atwood et al. проаналізували ретроспективну когорту із 687 пацієнтів з бойовою ЧМТ в період з 2010 по 2015 рік. Дослідження включало 71 пацієнта з ЧМТ та рентгенологічними ознаками переломів черепа або внутрішньочерепного крововиливу [118]. Найбільш поширеним механізмом пошкодження був вибух (76 %) та проникна ЧМТ (51 %). Більшості пацієнтів (88,7 %) призначалася профілактика нападів леветирацетамом ($n = 63$) або фенітоїном ($n = 2$); іншим 11,3 % профілактика не проводилася. Частота нападів під час профілактики леветирацетамом була низькою (2,8 %), вони виникли у пацієнтів, які отримали транскраніальні вогнепальні поранення і врешті-решт померли. Ніяких серйозних побічних ефектів леветирацетаму не було виявлено. Автори дослідження дійшли висновку, що леветирацетам є безпечним та ефективним препаратом для профілактики післятравматичних епілептичних нападів у поранених під час бойових дій [116].

У дослідженні Milligan et al. [117] була доведена ефективність леветирацетаму та фенітоїну в профілактичному лікуванні нападів після супратенторіальних нейрохірургічних втручань та черепно-мозкових травм. У підсумку автори дійшли висновку, що обидва препарати були пов'язані з низьким ризиком ранніх післяопераційних нападів і нападів після ЧМТ та їх помірним ризиком надалі.

Когнітивна дисфункція та деменція — коморбідні стани посттравматичної епілепсії

Відомо, що ЧМТ, окрім нападів, пов'язані з низкою поведінкових та психічних дисфункцій, включно з порушенням навчання та пам'яті, змінами особистості, тривожною поведінкою, труднощами із соціальною взаємодією. Ці особливості можуть мати глибоко негативний вплив на якість життя людини [83]. У популяційному когортному дослідженні було показано, що пацієнти з ПТЕ в 7,85 раз частіше відвідують лікаря на рік порівняно з пацієнтами без епілепсії після ЧМТ, що свідчить про значно збільшене медичне навантаження [84].

Взаємодія між посттравматичною епілепсією та асоційованим когнітивним зниженням має широку до-

казову базу. Так, у дослідженні Haltiner et al. пацієнти в групі ПТЕ продемонстрували більш виражені когнітивні порушення за всіма нейропсихологічними показниками (моторики, концентрації уваги, розумової гнучкості, швидкості вирішення проблем і здатності до міркування), окрім пам'яті. Це узгоджується з результатами психометричного аналізу в роботі Mazzini et al., у якій також спостерігалось погіршення когнітивного функціонування в групі ПТЕ [93].

Raymont et al. у дослідженні, проведеному на військовому контингенті, повідомили про відмінності в результатах кваліфікаційного тесту збройних сил (AFQT) у фазі 2 (РН2; 15 років після травми) і фазі 3 (РН3; 30–35 років після травми) [93].

При проходженні тесту AFQT група ПТЕ продемонструвала більш значне зниження когнітивних здібностей за показниками РН2 і РН3, ніж група без ПТЕ. Частіші напади були пов'язані з нижчими когнітивними показниками та значним зниженням інтелекту. Пацієнти з фокальними нападами з переходом у двобічні тоніко-клонічні мали найнижчі показники РН3 і найбільш тяжке когнітивне зниження внаслідок ЧМТ. На відміну від цього ті, у кого були фокальні напади без порушення свідомості, мали вищі показники РН3 та найменший спад інтелекту [93].

ЧМТ є провідним фактором ризику деменції, включно з хронічною травматичною енцефалопатією та хворобою Альцгеймера. Профілактичні стратегії, які спрямовані на боротьбу з деменцією, з'явилися завдяки визнанню нейроволатильності, ознаками якої є континуум мережевої гіперзбудливості, порушення гомеостазу або виникнення епілептичних нападів [106].

Нейроволатильність (від англ. *volatility* — мінливість) виникає на ранніх стадіях прогресування нейродегенеративних захворювань і пов'язана з ранньою втратою синапсів. ПТЕ після ЧМТ є поширеним типом нейроволатильності. Дані, які були отримані в різних моделях деменції, свідчать про те, що нейроволатильність викликає прискорення прогресування біомаркерів деменції та/або зниження когнітивних здібностей. Тяжка ЧМТ, повторювані легкі і субконтузійні ЧМТ корелюють з більш високими показниками деменції. Тому перспективною стратегією її профілактики є використання протинападкових препаратів [106].

Christoph Helmstaedter et al. порівнював протиепілептичні ефекти монотерапії леветирацетамом і карбамазепіном, а також їх вплив на когнітивні функції пацієнтів, які оцінювалися до лікування і через 6 місяців після його початку [7]. У дослідженні брали участь 498 пацієнтів: 370 з них отримували леветирацетам і 128 — карбамазепін. Автори дійшли висновку, що леветирацетам і карбамазепін однаково ефективні як протиепілептична монотерапія, проте на тлі прийому леветирацетаму у пацієнтів відзначалося поліпшення когнітивних показників на відміну від пацієнтів, які приймали карбамазепін [89].

Lopez-Gongora et al. оцінювали когнітивні зміни та якість життя пацієнтів з епілепсією протягом одного року лікування леветирацетамом [94]. У дослідженні брали участь 32 пацієнти, з них 27 осіб завершили од-

норічний період спостереження. Пацієнти отримували леветирацетам у дозі 2000 мг/добу. Нейропсихологічні дослідження і оцінка якості життя проводилися на початку лікування і через один, три, шість і дванадцять місяців. Автори виявили, що при однорічному спостереженні відзначалося поліпшення параметрів пам'яті, моторних функцій, вербальної швидкості, уваги і якості життя. Незважаючи на обмежені розміри вибірки і відсутність контрольної групи, автори вважають, що однорічний період лікування дає цінну інформацію про довгостроковий вплив препарату.

Леветирацетам є найбільш перспективним ПНП для переривання посттравматичної нейроволатильності та запобігання виникненню біомаркерів нейродегенеративних захворювань. J. Alfieri et al. [1] оцінювали вплив леветирацетаму на когнітивні функції пацієнтів з хворобою Альцгеймера та деменцією. Тривалість спостереження становила 6 місяців, протягом яких хворі отримували леветирацетам в добовій дозі 1000–2000 мг. Когнітивні здібності оцінювалися за шкалою Mini Mental State Examination (MMSE). Результати дослідження дозволили виявити, що леветирацетам може бути препаратом вибору у пацієнтів з епілептичними нападами і деменцією. Ні в одного хворого не відзначалося зниження бальної оцінки за шкалою MMSE, а у 5 пацієнтів відзначався приріст середнього показника на 1–2 бали.

Це узгоджується з результатами, які були отримані у рандомізованому контрольованому дослідженні L.F. Locskaï et al. за участю пацієнтів з хворобою Альцгеймера та ПТЕ. Ефективність леветирацетаму порівнювали з плацебо. Автори дослідження виявили, що леветирацетам поліпшував когнітивні функції у підгрупі пацієнтів, які мали напади або у яких під час сну на ЕЕГ спостерігалась епілептиформна активність [106].

Таким чином, ці результати свідчать про те, що леветирацетам може бути ефективним для пацієнтів з ПТЕ і деменцією та допомагає поліпшити пам'ять, моторні функції, вербальну швидкість, увагу та якість життя.

Висновки

— Посттравматична епілепсія — відстрочений наслідок ЧМТ. За даними епідеміологічних досліджень, частота ПТЕ становить 5 % від усіх випадків епілепсії, а сукупна частка захворюваності через 1 рік після тяжкої ЧМТ — від 5,8 до 26 %. Ще більша поширеність ПТЕ зустрічається серед ветеранів бойових дій — 35–45 %, особливо при проникній травмі голови (до 53 %).

— До важливих факторів посттравматичного епілептогенезу належать пошкодження ГЕБ, дисфункція астроцитів і зміни синаптичної провідності, надлишкове навантаження гематичним калієм, нейрозапалення, перебудова нейрональних мереж та зміни функціонування рапаміцинового шляху.

— Предиктивні біомаркери посттравматичної епілепсії дозволяють прогнозувати ризик розвитку ПТЕ та своєчасно лікувати таких пацієнтів. Як правило, для точної ідентифікації епілептогенезу після ЧМТ може знадобитися їх комбінація.

— Військова ЧМТ за механізмами, наслідками і необхідними лікувальними заходами значно відрізняється від ЧМТ мирного часу. Згідно з дослідженнями, більшість черепно-мозкових травм у військовослужбовців виникає внаслідок впливу вибуху.

— Поширеним наслідком ЧМТ воєнного часу є розвиток посттравматичної епілепсії. Для профілактики і лікування ЧМТ призначається леветирацетам, який забезпечує значне зниження ризику виникнення посттравматичних нападів.

— Леветирацетам може бути ефективним для пацієнтів з когнітивною дисфункцією та деменцією, він допомагає поліпшити пам'ять, моторні функції, вербальну швидкість, увагу та якість життя.

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

Список літератури

1. Christensen J. The epidemiology of posttraumatic epilepsy. *Semin Neurol*. 2015;35(3):218-22. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1552923>.

2. Taylor C.A., Bell J.M., Breiding M.J., and Xu L. Traumatic brain injury-related emergency department visits, hospitalizations, and deaths — United States, 2007 and 2013. *MMWR Surveill Summ*. 2017;66:1-16.

3. Christian C.A., Reddy D.S., Maguire J., and Forcelli P.A. Sex differences in the epilepsies and associated comorbidities: implications for use and development of pharmacotherapies. *Pharmacol Rev*. 2020;72:767-800.

4. Malec J.F., Ketchum J.M., Hammond F.M., Corrigan J.D., Dams-O'Connor K., Health T., et al. Longitudinal effects of medical comorbidities on functional outcome and life satisfaction after traumatic brain injury: an individual growth curve analysis of NIDILRR traumatic brain injury model system data. *J Head Trauma Rehabil*. 2019;34:E24-E35.

5. Gilbert K.S., Kark S.M., Gehrman P., Bogdanova Y. Sleep disturbances, TBI and PTSD: implications for treatment and recovery. *Clin Psychol Rev*. 2015;40:195-212.

6. Englander J., Bushnik T., Duong T.T., Cifu D.X., Zafonte R., Wright J., et al. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multicenter investigation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84:365-373.

7. Annegers J.F., Hauser W.A., Coan S.P., Rocca W.A. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N. Engl. J. Med*. 1998;338:20-24.

8. Asikainen I., Kaste M., Sarna S. Early and late posttraumatic seizures in traumatic brain injury rehabilitation patients: brain injury factors causing late seizures and influence of seizures on long-term outcome. *Epilepsia*. 1999;40:584-89.

9. Ritter A.C., Wagner A.K., Fabio A., et al. Incidence and risk factors of posttraumatic seizures following traumatic brain injury: a traumatic brain injury model systems study. *Epilepsia*. 2016;57(12):1968-77. <https://doi.org/10.1111/epi.13582>.

10. Brown J.W., Lawn N.D., Lee J., Dunne J.W. When is it safe to return to driving following first-ever seizure? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(1):60-4. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307529>.

11. Kaur P., Sharma S. Recent advances in pathophysiology of traumatic brain injury. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(8):1224-38. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170613083606>.

12. Fordington S., Manford M. A review of seizures and epilepsy following traumatic brain injury. *J Neurol*. 2020;267(10):3105-11. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09926-w>.

13. Liu Z., Chen Q., Chen Z., et al. Clinical analysis on risk factors and prognosis of early posttraumatic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(6):375-80. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190071>.

14. Johnson V.E., Weber M.T., Xiao R., et al. Mechanical disruption of the blood-brain barrier following experimental concussion. *Acta Neuropathol*. 2018;135(5):711-26. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1824-0>.

15. Shi Z.S., Duckwiler G.R., Jahan R., et al. Early blood-brain barrier disruption after mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neuroimaging*. 2018;28(3):283-8. <https://doi.org/10.1111/jon.12504>.

16. Golub V.M., Reddy D.S. Post-Traumatic Epilepsy and Comorbidities: Advanced Models, Molecular Mechanisms, Biomarkers, and Novel Therapeutic Interventions. *Pharmacol Rev*. 2022;74:387-438. DOI: <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000375>.

17. Joint Trauma System Clinical Practice Guideline (JTS CPG). https://JTS.health.mil/index.CFM/PI_CPGS/CPGS Traumatic Brain Injury Management and Basic Neurosurgery in the Deployed Environment 02/03/2023 USA.

18. Dengler B., McCafferty R., Neal C., Bell R., Sonka B.J., Jensen S., et al. A Joint Trauma System Clinical Practice Guideline: Traumatic Brain Injury Management and Basic Neurosurgery in the Deployed Environment. *Military Medicine*, usae298. <https://doi.org/10.1093/milmed/usae298>. Published: 15 June 2024.

19. Wang A., Zhu G., Qian P., Zhu T. Tetramethylpyrazine reduces blood-brain barrier permeability associated with enhancement of peripheral cholinergic anti-inflammatory effects for treating traumatic brain injury. *Exp Ther Med*. 2017;14(3):2392-400. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4754>.

20. Scholl U.I., Choi M., Liu T., et al. Seizures, sensorineural deafness, ataxia, mental retardation, and electrolyte imbalance (SeSAME syndrome) caused by mutations in *KCNJ10*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(14):5842-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0901749106>.

21. Buono R.J., Lohoff F.W., Sander T., et al. Association between variation in the human *KCNJ10* potassium ion channel gene and seizure susceptibility. *Epilepsy Res*. 2004;58(2-3):175-83. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2004.02.003>.

22. Iffland P., Grant G.G., Janigro D. Mechanisms of cerebral edema leading to early seizures after traumatic brain injury. *New York: Springer*; 2014. P. 29-36. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8690-9_2.

23. Weissberg I., Wood L., Kamintsky L., et al. Albumin induces excitatory synaptogenesis through astrocytic TGF- β /ALK5 signaling in a model of acquired epilepsy following blood-brain barrier dysfunction. *Neurobiol Dis*. 2015;78:115-25. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.02.029>.

24. Vespa P.M., Shrestha V., Abend N., et al. The epilepsy bioinformatics study for antiepileptogenic therapy (EpiBioS4Rx) clinical biomarker: Study design and protocol. *Neurobiol Dis*. 2019;123:110-4. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.07.025>.

25. Yuh E.L., Mukherjee P., Lingsma H.F., et al. Magnetic resonance imaging improves 3-month outcome prediction in mild traumatic brain injury. *Ann Neurol*. 2013;73(2):224-35. <https://doi.org/10.1002/ana.23783>.

26. Englander J., Bushnik T., Duong T.T., et al. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multicenter in-

- vestigation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84(3):365-73. <https://doi.org/10.1053/apmr.2003.50022>.
27. D'Alessandro R., Tinuper P., Ferrara R., et al. CT scan prediction of late post-traumatic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1982;45(12):1153-5. <https://doi.org/10.1136/jnnp.45.12.1153>.
28. D'Alessandro R., Ferrara R., Benassi G., et al. Computed tomographic scans in posttraumatic epilepsy. *Arch Neurol.* 1988;45(1):42-3. <https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520250048019>.
29. Agoston D.V., Vink R., Helmy A., et al. How to translate time: the temporal aspects of rodent and human pathobiological processes in traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2019;36(11):1724-37. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6261>.
30. Jupp B., Williams J., Binns D., Hicks R.J., Cardamone L., Jones N., et al. Hypometabolism precedes limbic atrophy and spontaneous recurrent seizures in a rat model of TLE. *Epilepsia.* 2012;53:1233-1244.
31. Bergsneider M., Hovda D.A., Shalmon E., Kelly D.F., Vespa P.M., Martin N.A., et al. Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study. *J Neurosurg.* 1997;86:241-251.
32. Cornford E.M., Oldendorf W.H. Epilepsy and the blood-brain barrier. *Adv Neurol.* 1986;44:787-812.
33. Seiffert E., Dreier J.P., Ivens S., et al. Lasting blood-brain barrier disruption induces epileptic focus in the rat somatosensory cortex. *J Neurosci.* 2004;24(36):7829-36. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1751-04.2004>.
34. Dadas A., Janigro D. Breakdown of blood brain barrier as a mechanism of post-traumatic epilepsy. *Neurobiol Dis.* 2019;123:20-6. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.06.022>.
35. Librizzi L., Noè F., Vezzani A., et al. Seizure-induced brain-borne inflammation sustains seizure recurrence and blood-brain barrier damage. *Ann Neurol.* 2012;72(1):82-90. <https://doi.org/10.1002/ana.23567>.
36. van Vliet E.A., da Costa Araújo S., Redeker S., et al. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy. *Brain.* 2007;130(Pt. 2):521-34. <https://doi.org/10.1093/brain/awl318>.
37. Mendes N.F., Pansani A.P., Carmanhães E.R.F., et al. The blood-brain barrier breakdown during acute phase of the pilocarpine model of epilepsy is dynamic and time-dependent. *Front Neurol.* 2019;10:382. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00382>.
38. Bar-Klein G., Lublinsky S., Kamintsky L., et al. Imaging blood-brain barrier dysfunction as a biomarker for epileptogenesis. *Brain.* 2017;140(6):1692-705. <https://doi.org/10.1093/brain/awx073>.
39. Gupta R.K., Saksena S., Agarwal A., et al. Diffusion tensor imaging in late posttraumatic epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46(9):1465-71. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.01205.x>.
40. Immonen R., Harris N.G., Wright D., et al. Imaging biomarkers of epileptogenicity after traumatic brain injury — preclinical frontiers. *Neurobiol Dis.* 2019;123:75-85. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.10.008>.
41. Bendlin B.B., Ries M.L., Lazar M., et al. Longitudinal changes in patients with traumatic brain injury assessed with diffusion-tensor and volumetric imaging. *Neuroimage.* 2008;42(2):503-14. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.254>.
42. Sidaros A., Engberg A.W., Sidaros K., et al. Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain injury and relation to clinical outcome: a longitudinal study. *Brain.* 2008;131(Pt. 2):559-72. <https://doi.org/10.1093/brain/awm294>.
43. Kraus M.F., Susmaras T., Caughlin B.P., et al. White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain.* 2007;130(Pt. 10):2508-19. <https://doi.org/10.1093/brain/awm216>.
44. Irimia A., Wang B., Aylward S.R., et al. Neuroimaging of structural pathology and connectomics in traumatic brain injury: toward personalized outcome prediction. *Neuroimage Clin.* 2012;1(1):1-17. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2012.08.002>.
45. Blumbergs P.C., Scott G., Manavis J., et al. Topography of axonal injury as defined by amyloid precursor protein and the sector scoring method in mild and severe closed head injury. *J Neurotrauma.* 1995;12(4):565-72. <https://doi.org/10.1089/neu.1995.12.565>.
46. Alstott J., Breakspear M., Hagmann P., et al. Modeling the impact of lesions in the human brain. *PLoS Comput Biol.* 2009;5(6):e1000408. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000408>.
47. Bragin A., Li L., Almajano J., et al. Pathologic electrographic changes after experimental traumatic brain injury. *Epilepsia.* 2016;57(5):735-45. <https://doi.org/10.1111/epi.13359>.
48. Salazar A.M. and Grafman J. Post-traumatic epilepsy: clinical clues to pathogenesis and paths to prevention. *Handb Clin Neurol.* 2015;128:525-538.
49. De Oliveira C.O., Reimer A.G., Da Rocha A.B., Grivicich I., Schneider R.F., Roisenberg I., Regner A., and Simon D. Plasma von Willebrand factor levels correlate with clinical outcome of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2007;24:1331-1338.
50. Ding K., Gupta P.K., and Diaz-Arrastia R. Epilepsy after traumatic brain injury, in *Translational Research in Traumatic Brain Injury* (Laskowitz D. and Grant G., eds). CRC Press/Taylor and Francis Group, Boca Raton, 2016, FL (Chapter 14).
51. Dash P.K., Redell J.B., Hergenroeder G., Zhao J., Clifton G.L., and Moore A. Serum ceruloplasmin and copper are early biomarkers for traumatic brain injury-associated elevated intracranial pressure. *J Neurosci Res.* 2010;88:1719-1726.
52. Katayama T., Tanaka H., Yoshida T., Uehara T., and Minami M. Neuronal injury induces cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1 (CINC-1) production in astrocytes. *J Pharmacol Sci.* 2010;109:88-93.
53. Diamond M.L., Ritter A.C., Failla M.D., Boles J.A., Conley Y.P., Kochanek P.M., and Wagner A.K. IL-1b associations with posttraumatic epilepsy development: A genetics and biomarker cohort study. *Epilepsia.* 2015;56:991-1001.
54. Tubi M.A., Lutkenhoff E., Blanco M.B., McArthur D., Villablanca P., Ellingson B., et al. Early seizures and temporal lobe trauma predict post-traumatic epilepsy: A longitudinal study. *Neurobiol Dis.* 2019;123:115-121.
55. Alles J., Fehlmann T., Fischer U., Backes C., Galata V., Minnet M., et al. An estimate of the total number of true human miRNAs. *Nucleic Acids Res.* 2019;47:3353-3364.
56. Raouf R., Jimenez-Mateos E.M., Bauer S., Tackenberg B., Rosenow F., Lang J., et al. Cerebrospinal fluid microRNAs are potential biomarkers of temporal lobe epilepsy and status epilepticus. *Sci Rep.* 2017;7:3328.
57. Raouf R., Bauer S., El Naggar H., Connolly N.M.C., Brennan G.P., Brindley E., et al. Dual-center, dual-platform microRNA profiling identifies potential plasma biomarkers of adult temporal lobe epilepsy. *EBioMedicine.* 2018;38:127-141.
58. Hogg M.C., Raouf R., El Naggar H., Monsefi N., Delanty N., O'Brien D.F., et al. Elevation in plasma tRNA fragments precede seizures in human epilepsy. *J Clin Invest.* 2019;129:2946-2951.

59. Redell J.B., Moore A.N., Ward N.H., Hergenroeder G.W., and Dash P.K. Human traumatic brain injury alters plasma microRNA levels. *J Neurotrauma*. 2010;27:2147-2156.
60. Gorter J.A., Iyer A., White I., Colzi A., van Vliet E.A., Siodiya S., and Aronica E. Hippocampal subregion-specific microRNA expression during epileptogenesis in experimental temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2014;62:508-520.
61. Brennan G.P., Bauer S., Engel T., Jimenez-Mateos E.M., Del Gallo F., Hill T.D.M., et al. Genome-wide microRNA profiling of plasma from three different animal models identifies biomarkers of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2020;144:105048.
62. Avsar E. and Empson R.M. Adenosine acting via A1 receptors, controls the transition to status epilepticus-like behaviour in an in vitro model of epilepsy. *Neuropharmacology*. 2004;47:427-437.
63. Kochanek P.M., Vagni V.A., Janesko K.L., Washington C.B., Crumrine P.K., Garman R.H., et al. Adenosine A1 receptor knockout mice develop lethal status epilepticus after experimental traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26:565-575.
64. Haselkorn M.L., Shellington D.K., Jackson E.K., Vagni V.A., Janesko-Feldman K., Dubey R.K., et al. Adenosine A1 receptor activation as a brake on the microglial response after experimental traumatic brain injury in mice. *J Neurotrauma*. 2010;27:901-910.
65. Diamond M.L., Ritter A.C., Failla M.D., Boles J.A., Conley Y.P., Kochanek P.M., and Wagner A.K. IL-1b associations with posttraumatic epilepsy development: A genetics and biomarker cohort study. *Epilepsia*. 2015;56:991-1001.
66. Pijet B., Stefaniuk M., Kostrzevska-Ksiezzyk A., Tsilibary P.E., Tzinia A., and Kaczmarek L. Elevation of MMP-9 levels promotes epileptogenesis after traumatic brain injury. *Mol Neurobiol*. 2018;55:9294-9306.
67. Miszczuk D., DeRbski K.J., Tanila H., Lukasiuk K., and Pitkanen A. Traumatic brain injury increases the expression of Nos1, Ab clearance, and epileptogenesis in APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 2016;53:7010-7027.
68. Bolkvadze T., Puhakka N., and Pitkanen A. Epileptogenesis after traumatic brain injury in Plaur-deficient mice. *Epilepsy Behav*. 2016;60:187-196.
69. Kyyriäinen J., Bolkvadze T., Koivisto H., Lipponen A.P., Ekolle Ndode-Ekane X., Tanila H., and Pitkanen A. Deficiency of urokinase-type plasminogen activator and its receptor affects social behavior and increases seizure susceptibility. *Epilepsy Res*. 2019;151:67-74.
70. Darrah S.D., Miller M.A., Ren D., Hoh N.Z., Scanlon J.M., Conley Y.P., and Wagner A.K. Genetic variability in glutamic acid decarboxylase genes: associations with post-traumatic seizures after severe TBI. *Epilepsy Res*. 2013;103:180-194.
71. Ritter A.C., Kammerer C.M., Brooks M.M., Conley Y.P., and Wagner A.K. Genetic variation in neuronal glutamate transport genes and associations with posttraumatic seizure. *Epilepsia*. 2016;57:984-993.
72. Wagner A.K., Miller M.A., Scanlon J., Ren D., Kochanek P.M., and Conley Y.P. Adenosine A1 receptor gene variants associated with post-traumatic seizures after severe TBI. *Epilepsy Res*. 2010;90:259-272.
73. Scher A.I., Wu H., Tsao J.W., Blom H.J., Feit P., Nevin R.L., and Schwab K.A. MTHFR C677T genotype as a risk factor for epilepsy including post-traumatic epilepsy in a representative military cohort. *J Neurotrauma*. 2011;28:1739-1745.
74. Miller M.A., Conley Y., Scanlon J.M., Ren D., Ilyas Kamboh M., Niyonkuru C., and Wagner A.K. APOE genetic associations with seizure development after severe traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2010;24:1468-1477.
75. Akrami H., Leahy R.M., Irimia A., Kim P.E., Hecke C.E., Joshi A.A. Neuroanatomic markers of post-traumatic epilepsy based on magnetic resonance imaging and machine learning. *Am J Neuroradiol*. 2022;43:347-53.
76. Lutkenhoff E.S., McArthur D.L., Hua X., et al. Thalamic atrophy in antero-medial and dorsal nuclei correlates with six-month outcome after severe brain injury. *Neuroimage Clin*. 2013;3:396-404. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.09.010>.
77. Tomkins O., Feintuch A., Benifla M., et al. Blood-brain barrier breakdown following traumatic brain injury: a possible role in post-traumatic epilepsy. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2011;2011:765923. <https://doi.org/10.1155/2011/765923>.
78. Shultz S.R., Cardamone L., Liu Y.R., et al. Can structural or functional changes following traumatic brain injury in the rat predict epileptic outcome? *Epilepsia*. 2013;54(7):1240-50. <https://doi.org/10.1111/epi.12223>.
79. Kharatishvili I., Immonen R., Gröhn O., Pitkänen A. Quantitative diffusion MRI of hippocampus as a surrogate marker for post-traumatic epileptogenesis. *Brain*. 2007;130 (Pt. 12):3155-68. <https://doi.org/10.1093/brain/awm268>.
80. Mishra A.M., Bai X., Sanganahalli B.G., et al. Decreased resting functional connectivity after traumatic brain injury in the rat. *PLoS One*. 2014;9(4):e95280. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095280>.
81. Gupta R.K., Saksena S., Agarwal A., et al. Diffusion tensor imaging in late posttraumatic epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(9):1465-71. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.01205.x>.
82. Mele C., Pagano L., Franciotta D., Caputo M., Nardone A., Aimaretti G., Marzullo P., Pingue V. Thyroid function in the subacute phase of traumatic brain injury: a potential predictor of post-traumatic neurological and functional outcomes. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2022;45:379-389. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01656-8/>
83. Boylan K.R., Bieling P.J., Marriott M., Begin H., Young L.T., and MacQueen G.M. Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:1106-1113.
84. Lin W.J., Harnod T., Lin C.L., and Kao C.H. Mortality risk and risk factors in patients with posttraumatic epilepsy: A population-based cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:589.
85. Calzolari E., Chepishcheva M., Smith R.M., Mahmud M., Hellyer P.J., Tahtis V., et al. Vestibular agnosia in traumatic brain injury and its link to imbalance. *Brain*. 2021;144:128-143.
86. Golub V. and Reddy D.S. Treating neurological diseases through epigenetic inhibition. In: *Epigenetic Inhibitors and Their Use to Treat Human Diseases* (Campeau E, ed.). Wiley & Sons, Hoboken, NJ; 2020. P. 1-17.
87. Madathil S.K., Carlson S.W., Brelsfoard J.M., Ye P., D'Ercole A.J., and Saatman K.E. Astrocyte-specific overexpression of insulin-like growth factor-1 protects hippocampal neurons and reduces behavioral deficits following traumatic brain injury in mice. *PLoS One*. 2013;8:e67204.
88. Mazzini L., Cossa F.M., Angelino E., Campini R., Pastore I., and Monaco F. Posttraumatic epilepsy: neuroradiologic and neuropsychological assessment of long-term outcome. *Epilepsia*. 2003;44:569-574.
89. Christoph Helmstaedter, Juri-Alexander Witt. Cognitive outcome of antiepileptic treatment with levetiracetam versus carbamazepine monotherapy: A non-interventional surveillance trial. *Epilepsy and Behavior*. 2010;18:74-80.

90. Munyon C., Eakin K.C., Sweet J.A., and Miller J.P. Decreased bursting and novel object-specific cell firing in the hippocampus after mild traumatic brain injury. *Brain Res.* 2014;1582:220-226.
91. Carron S.F., Sun M., Shultz S.R., and Rajan R. Inhibitory neuronal changes following a mixed diffuse-focal model of traumatic brain injury. *J Comp Neurol.* 2020;528:175-198.
92. Paterno R., Folweiler K.A., and Cohen A.S. Pathophysiology and treatment of memory dysfunction after traumatic brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17:52.
93. Ngadimon I.M., Aledo-Serrano A., Arulsamy A., Mohan D., Khoo C.S., Cheong W.L., Shaikh M.F. An Interplay Between Post-Traumatic Epilepsy and Associated Cognitive Decline: A Systematic Review. *Front Neurol.* 2022;24:13:827571. DOI: 10.3389/fneur.2022.827571.
94. Mariana Lopez-Gongora, Alejandro Martnez-Dameno, Carmen Garcia, Antonio Escartfn. Effect of levetiracetam on cognitive functions and quality of life: a one-year follow-up study. *Epileptic Disord.* 2008;10(4):297-305.
95. Reddy D.S., Thompson W. and Calderara G. Comparative evaluation of experimental models of refractory status epilepticus following exposure of cholinergic agents pilocarpine, DFP, and soman. *Neuropharmacology.* 2021;191:108571.
96. Alfieri J. Epilepsy in Alzheimer patients: which drug? Poster from 27-th International Epilepsy Congress in Singapore, 2007.
97. Brundin L., Bjorkqvist M., Peterse'n A., and Traskman-Bendz L. Reduced orexin levels in the cerebrospinal fluid of suicidal patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;17:573-579.
98. Biederman J., Feinberg L., Chan J., Adeyemo B.O., Woodworth K.Y., Panis W., et al. Mild traumatic brain injury and attention-deficit hyperactivity disorder in young student athletes. *J Nerv Ment Dis.* 2015;203:813-819.
99. Dickstein S.G., Bannon K., Castellanos F.X., and Milham M.P. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry.* 2006;47:1051-1062.
100. Burke J. et al. Association of Posttraumatic Epilepsy With 1-Year Outcomes After Traumatic Brain Injury. *JAMA Network Open.* 2021;4(12):e2140191. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.40191.
101. Baye N.G., Baye F.D., Teshome A.A., Ayenew A.A., Mulu A.T., Abebe E.C., Muche Z.T. Incidence and predictors of early posttraumatic seizures among patients with moderate or severe traumatic brain injury in Northwest Ethiopia: an institution based prospective study. *BMC Neurology.* 2024;24:41. <https://doi.org/10.1186/s12883-024-03536-z>.
102. Chen Y., Li S., Ge W., Jing J., Chen H.Y., Doherty D., Herman A. Quantitative Epileptiform Burden and Electroencephalography Background Features Predict Post-Traumatic Epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023 March;94(3):245-249. doi: 10.1136/jnnp-2022-329542.
103. Saletti P.G., Mowrey W.B., Liu W., Li Q., McCullough J., et al. Early preclinical plasma protein biomarkers of brain trauma are influenced by early seizures and levetiracetam. *Epilepsia Open.* 2023;8:586-608.
104. Durmaz M.O., Doğan A., Ezgü M.C., Kaplan A. Is prophylactic anti-convulsive treatment necessary in subdural hematomas? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2023 Aug;29(8).
105. Yu T., Liu X., Sun L., Lv R., Wu J., Wang Q. Risk factors for Drug-resistant Epilepsy (DRE) and a nomogram model to predict DRE development in post-traumatic epilepsy patients. *CNS Neurosci Ther.* 2022;28:1557-1567.
106. Locskai L.F., Alyenbaawi H., Allison W.T. Antiepileptic Drugs as Potential Dementia Prophylactics Following Traumatic Brain Injury. *Pharmacol. Toxicol.* 2024;64:577-598.
107. Servit Z., Musil F. Prophylactic treatment of posttraumatic epilepsy: Results of a long-term follow-up in Czechoslovakia. *Epilepsia.* 1981;22(3):315-20. PMID: 6786866. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1981.tb04115.x.
108. Wohns R.N., Wyler A.R. Prophylactic phenytoin in severe head injuries. *J Neurosurg.* 1979;51(4):507-9. PMID: 113510. DOI: 10.3171/jns.1979.51.4.0507.
109. Young B., Rapp R., Brooks W.H., Madauss W., Norton J.A. Posttraumatic epilepsy prophylaxis. *Epilepsia.* 1979;20(6):671-81. PMID: 115679. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1979.tb04851.x.
110. Murri L., Arrigo A., Bonuccelli U., Rossi G., Parenti G. Phenobarbital in the prophylaxis of late posttraumatic seizures. *Ital J Neurol Sci.* 1992;13(9):755-60. PMID: 1483858. DOI: 10.1007/BF02229161.
111. Price D. The efficacy of sodium valproate as the only anti-convulsant administered to neurosurgical patients. In: Parsonage MJ, Caldwell AD, editors. *The place of sodium valproate in the treatment of epilepsy.* London (England): Royal Society of Medicine; 1980. P. 23-34.
112. Annegers J.F., Hauser W.A., Coan S.P., Rocca W.A. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med.* 1998;338(1):20-24. PMID: 9414327. DOI: 10.1056/NEJM199801013380104.
113. Schierhout G., Roberts I. Prophylactic antiepileptic agents after head injury: A systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(1):108-12. PMID: 9436738.
114. Hazama A., Ziechmann R., Arul M., Krishnamurthy S., Galgano M., and Chin L.S. The effect of keppra prophylaxis on the incidence of early onset, post-traumatic brain injury seizures. *Cureus.* 2018;10:e2674.
115. Chen J.W.Y., Ruff R.L., Eavey R., Wasterlain C.G. Post-traumatic epilepsy and treatment. *JRRD.* 2009;46(6).
116. Atwood R., Walker P., Walper D., Elster E., Bradley M. Use of Levetiracetam for Post-Traumatic Seizure Prophylaxis in Combat-Related Traumatic Brain Injury. *Mil Med.* 2023 Nov 3;188(11-12):e3570-e3574. doi: 10.1093/milmed/usad192.
117. Milligan T.A., Hurwitz S., Bromfield E.B. Efficacy and tolerability of levetiracetam versus phenytoin after supratentorial neurosurgery. *Neurology.* 2008;71(9):665-669. 10.1212/01.wnl.0000324624.52935.46.
118. Sharma R.L. et al. Neuroinflammation in Post-Traumatic Epilepsy: Pathophysiology and Tractable Therapeutic Targets. *Brain Sci.* 2019 Nov 9;9(11):318.
119. Shannon T., Levine N., Dirickson R., Shen Y., Cotter C., Rajjoub N., et al. Early hippocampal high-amplitude rhythmic spikes predict post-traumatic epilepsy in mice. *Front Neurosci.* 2024 Aug 29;18:1422449. doi: 10.3389/fnins.2024.1422449.
120. Javalgekar M., Jupp B., Vivash L., O'Brien T.J., Wright D.K., Jones N.C., Ali I. Inflammation at the crossroads of traumatic brain injury and post-traumatic epilepsy. *J Neuroinflammation.* 2024 Jul 16;21(1):172. doi: 10.1186/s12974-024-03167-8.
121. Traumatic Brain Injury Management and Basic Neurosurgery in the Deployed Environment. *JTS CPG -2023.* <https://learning-media.allogy.com/api/v1/pdf/1aa68622-1bbe-4eda-b504-ceeda06e709d9/contents>.
122. Лікування та догляд за пацієнтами зі струсом мозку — легкою черепно-мозковою травмою. Клінічна настанова

Міністерства у справах ветеранів США (VA) та Міністерства Оборони США (Dod), 2023. <https://veteranhub.com.ua/onovlenanastanova-shhodo-pacziyentiv-zi-strusom-mozku/>

123. Vezzani A., Friedman A., and Dingledine R.J. The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology*. 2013;69:16-24.

124. Paudel Y.N., Shaikh M.F., Shah S., Kumari Y., and Othman I. Role of inflammation in epilepsy and neurobehavioral comorbidities: implication for therapy. *Eur J Pharmacol*. 2018;837:145-155.

125. Ravizza T. and Vezzani A. Status epilepticus induces time-dependent neuronal and astrocytic expression of interleukin-1 receptor type I in the rat limbic system. *Neuroscience*. 2006;137:301-308.

126. Vezzani A., Maroso M., Balosso S., Sanchez M.A., and Bartfai T. IL-1 receptor/toll-like receptor signaling in infection, inflammation, stress and neurodegeneration couples hyperexcitability and seizures. *Brain Behav Immun*. 2011;25:1281-1289.

127. Zhang R., Sun L., Hayashi Y., Liu X., Koyama S., Wu Z., and Nakanishi H. Acute p38-mediated inhibition of NMDA-induced outward currents in hippocampal CA1 neurons by interleukin-1beta. *Neurobiol Dis*. 2010;38:68-77.

128. Galic M.A., Riazi K., Heida J.G., Mouihate A., Fournier N.M., Spencer S.J., et al. Postnatal inflammation increases seizure susceptibility in adult rats. *J Neurosci*. 2008;28:6904-6913.

129. Kelley K.A., Ho L., Winger D., Freire-Moar J., Borelli C.B., Aisen P.S., and Pasinetti G.M. Potentiation of excitotoxicity in transgenic mice overexpressing neuronal cyclooxygenase-2. *Am J Pathol*. 1999;155:995-1004.

130. Holtman L., van Vliet E.A., Edelbroek P.M., Aronica E., and Gorter J.A. Cox-2 inhibition can lead to adverse effects in a rat model for temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2010;91:49-56.

131. Polascheck N., Bankstahl M., and Löscher W. The COX-2 inhibitor parecoxib is neuroprotective but not antiepileptogenic in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol*. 2010;224:219-233.

132. Vezzani A., Friedman A., and Dingledine R.J. The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology*. 2013;69:16-24.

133. Goshen I. and Yirmiya R. The role of pro-inflammatory cytokines in memory processes and neural plasticity, in *Psychoneuroimmunology, 4th Edition* (Ader R., et al., eds) Elsevier, Inc. Chapter 16; 2007. P. 337-378.

134. Ibrahim S., Hu W., Wang X., Gao X., He C., and Chen J. Traumatic brain injury causes aberrant migration of adult-born neurons in the hippocampus. *Sci Rep*. 2016;6:21793.

135. Reddy D.S., Thompson W., and Calderara G. Does stress trigger seizures? Evidence from experimental models, in *Current Topics in Behavioral Neuroscience* (Jones N., Kanner A., and Damodharan A., eds). Springer Nature Switzerland AG; 2020. P. 1-25.

136. Rivera C., Li H., Thomas-Crusells J., Lahtinen H., Viitanen T., Nanobashvili A., et al. BDNF-induced TrkB activation down-regulates the K1-Cl-cotransporter KCC2 and impairs neuronal Cl-extrusion. *J Cell Biol*. 2002;159:747-752.

137. Kulkarni S.K. and Dhir A. Cyclooxygenase in epilepsy: from perception to application. *Drugs Today (Barc)*. 2009;45:135-154.

138. Dinocourt C., Gallagher S.E., and Thompson S.M. Injury-induced axonal sprouting in the hippocampus is initiated by activation of trkB receptors. *Eur J Neurosci*. 2006;24:1857-1866.

139. Tobin R.P., Mukherjee S., Kain J.M., Rogers S.K., Henderson S.K., Motal H.L., Newell Rogers M.K., and Shapiro L.A. Traumatic brain injury causes selective, CD74-dependent peripheral lymphocyte activation that exacerbates neurodegeneration. *Acta Neuropathol Commun.*, 2014, 2:143.

140. Paudel Y.N., Shaikh M.F., Shah S., Kumari Y., and Othman I. Role of inflammation in epilepsy and neurobehavioral comorbidities: implication for therapy. *Eur J Pharmacol*. 2018;837:145-155.

141. Lotrich F.E., Albusaysi S., and Ferrell R.E. Brain-derived neurotrophic factor serum levels and genotype: association with depression during interferon- α treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:985-99.

142. De La Garza I.R. and Anis G.M. The non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac sodium attenuates IFN- α induced alterations to monoamine turnover in prefrontal cortex and hippocampus. *Brain Res*. 2003;977:70-79.

143. Miller A.H., Maletic V., and Raison C.L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65:732-741.

144. Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G., Johnson R.W., and Kelley K.W. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2009;9:46-56.

145. Mukherjee S., Zeitouni S., Cavarsan C.F., and Shapiro L.A. Increased seizure susceptibility in mice 30 days after fluid percussion injury. *Front Neurol*. 2013;4:2.

146. Marchi N., Granata T., Ghosh C., and Janigro D. Blood-brain barrier dysfunction and epilepsy: pathophysiologic role and therapeutic approaches. *Epilepsia*. 2012;53:1877-1886.

147. Friedman A. Blood-brain barrier dysfunction, status epilepticus, seizures, and epilepsy: a puzzle of a chicken and egg? *Epilepsia*. 2011;52 (Suppl 8):19-20.

148. Marchi N., Angelov L., Masaryk T., Fazio V., Granata T., Hernandez N., et al. Seizure-promoting effect of blood-brain barrier disruption. *Epilepsia*. 2007;48:732-742.

149. Kraemer D.L. and Awad I.A. Vascular malformations and epilepsy: clinical considerations and basic mechanisms. *Epilepsia*. 1994;35 (Suppl 6):S30-S43.

150. van Vliet E.A., da Costa Araujo S., Redeker S., van Schaik R., Aronica E., and Gorter J.A. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2007;130:521-534.

151. Raabe A., Schmitz A.K., Pernhorst K., Grote A., von der Bröle C., Urbach H., et al. Cliniconeuropathologic correlations show astroglial albumin storage as a common factor in epileptogenic vascular lesions. *Epilepsia*. 2012;53:539-54.

152. Tomkins O., Shelef I., Kaizerman I., Eliushin A., Afawi Z., Misk A., et al. Blood-brain barrier disruption in post-traumatic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:774-777.

153. Seiffert E., Dreier J.P., Ivens S., Bechmann I., Tomkins O., Heinemann U., and Friedman A. Lasting blood-brain barrier disruption induces epileptic focus in the rat somatosensory cortex. *J Neurosci*. 2004;24:7829-7836.

154. Ivens S., Kaufner D., Flores L.P., Bechmann I., Züsteg D., Tomkins O., et al. TGF- β receptor-mediated albumin uptake into astrocytes is involved in neocortical epileptogenesis. *Brain*. 2007;130:535-547.

155. Binder D.K. and Steinhäuser C. Functional changes in astroglial cells in epilepsy. *Glia*. 2006;54:358-368.

156. Carver C.M., Chuang S.H., and Reddy D.S. Zinc selectively blocks neurosteroid-sensitive extrasynaptic dGABA_A receptors in the hippocampus. *J Neurosci*. 2016;36:8070-8077.

157. Chuang S.-H. and Reddy D.S. Genetic and molecular regulation of extrasynaptic GABA_A receptors in the brain: therapeutic insights for epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2018;364:180-197.

158. Fabene P.F., Bramanti P., and Constantin G. The emerging role for chemokines in epilepsy. *J Neuroimmunol.* 2010;224:22-27.
159. Yarlagadda A., Alfson E., and Clayton A.H. The blood brain barrier and the role of cytokines in neuropsychiatry. *Psychiatry (Edmont).* 2009;6:18-22.
160. Hwang J.Y., Aromolaran K.A., and Zukin R.S. The emerging field of epigenetics in neurodegeneration and neuroprotection. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18:347-361.
161. Weber W. Cancer epigenetics. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2010;95:299-349.
162. Younus I. and Reddy D.S. Epigenetic interventions for epileptogenesis: a new frontier for curing epilepsy. *Pharmacol Ther.* 2017;177:108-122.
163. Nagalakshmi B., Sagarkar S., and Sakharkar A.J. Epigenetic mechanisms of traumatic brain injuries. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2018;157:263-298.
164. Reddy S.D., Clossen B.L., and Reddy D.S. Epigenetic histone deacetylation inhibition prevents the development and persistence of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2018;364:97-109.
165. Huang Y., Doherty J.J., and Dingledine R. Altered histone acetylation at glutamate receptor 2 and brain-derived neurotrophic factor genes is an early event triggered by status epilepticus. *J Neurosci.* 2002;22:8422-8428.
166. Crosio C., Heitz E., Allis C.D., Borrelli E., and Sassone-Corsi P. Chromatin remodeling and neuronal response: multiple signaling pathways induce specific histone H3 modifications and early gene expression in hippocampal neurons. *J Cell Sci.* 2003;116:4905-4914.
167. Sng J.C., Taniura H., and Yoneda Y. Histone modifications in kainate-induced status epilepticus. *Eur J Neurosci.* 2006;23:1269-1282.
168. Huang Y., Zhao F., Wang L., Yin H., Zhou C., and Wang X. Increased expression of histone deacetylases 2 in temporal lobe epilepsy: a study of epileptic patients and rat models. *Synapse.* 2012;66:151-159.
169. Dash P.K., Orsi S.A., and Moore A.N. Histone deacetylase inhibition combined with behavioral therapy enhances learning and memory following traumatic brain injury. *Neuroscience.* 2009;163:1-8.
170. Haghighi F., Ge Y., Chen S., Xin Y., Umali M.U., De Gasperi R., et al. Neuronal DNA methylation profiling of blast-related traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2015;32:1200-1209.
171. Zhang Z.Y., Zhang Z., Fauser U., and Schluesener H.J. Global hypomethylation defines a sub-population of reactive microglia/macrophages in experimental traumatic brain injury. *Neurosci Lett.* 2007;429:1-6.
172. Zhu B., Eom J., and Hunt R.F. Transplanted interneurons improve memory precision after traumatic brain injury. *Nat Commun.* 2019;10:515.
173. Nelson E.D., Kavalali E.T., and Monteggia L.M. Activity-dependent suppression of miniature neurotransmission through the regulation of DNA methylation. *J Neurosci.* 2008;28:395-406.
174. Levenson J.M., Roth T.L., Lubin F.D., Miller C.A., Huang I.C., Desai P., Malone L.M., and Sweatt J.D. Evidence that DNA (cytosine-5) methyltransferase regulates synaptic plasticity in the hippocampus. *J Biol Chem.* 2006;281:15763-15773.
175. Dudek F.E. and Spitz M. Hypothetical mechanisms for the cellular and neurophysiologic basis of secondary epileptogenesis: proposed role of synaptic reorganization. *J Clin Neurophysiol.* 1997;14:90-101.
176. McCormick D.A. and Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu Rev Physiol.* 2001;63:815-846.
177. Hunt R.F., Scheff S.W., and Smith B.N. Synaptic reorganization of inhibitory hilar interneuron circuitry after traumatic brain injury in mice. *J Neurosci.* 2011;31:6880-6890.
178. Gupta A., Elgammal F.S., Proddatur A., Shah S., and Santhakumar V. Decrease in tonic inhibition contributes to increase in dentate semilunar granule cell excitability after brain injury. *J Neurosci.* 2012;32:2523-2537.
179. Kernie S.G., Erwin T.M., and Parada L.F. Brain remodeling due to neuronal and astrocytic proliferation after controlled cortical injury in mice. *J Neurosci Res.* 2001;66:317-326.
180. Dash P.K., Mach S.A., and Moore A.N. Enhanced neurogenesis in the rodent hippocampus following traumatic brain injury. *J Neurosci Res.* 2001;63:313-319.
181. Gao X., Enikolopov G., and Chen J. Moderate traumatic brain injury promotes proliferation of quiescent neural progenitors in the adult hippocampus. *Exp Neurol.* 2009;219:516-523.
182. Rola R., Mizumatsu S., Otsuka S., Morhardt D.R., Noble-Haeusslein L.J., Fishman K., et al. Alterations in hippocampal neurogenesis following traumatic brain injury in mice. *Exp Neurol.* 2006;202:189-199.
183. Danzer S.C. Adult neurogenesis in the development of epilepsy. *Epilepsy Curr.* 2019;19:316-320.
184. Bockaert J. and Marin P. mTOR in brain physiology and pathologies. *Physiol Rev.* 2015;95:1157-1187.
185. Liu J., Reeves C., Michalak Z., Coppola A., Diehl B., Siodiya S.M., and Thom M. Evidence for mTOR pathway activation in a spectrum of epilepsy-associated pathologies. *Acta Neuropathol Commun.* 2014;2:71.
186. Chen S., Atkins C.M., Liu C.L., Alonso O.F., Dietrich W.D., and Hu B.R. Alterations in mammalian target of rapamycin signaling pathways after traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27:939-949.
187. Krueger D.A., Wilfong A.A., Holland-Bouley K., Anderson A.E., Agricola K., Tudor C., et al. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol.* 2013;74:679-68.

Промономер UA-LACO-PUB-102024-016

Отримано/Received 12.07.2024

Рецензовано/Revised 15.09.2024

Прийнято до друку/Accepted 05.10.2024

Information about authors

Tetyana Litovchenko, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine, e-mail: t.litovchenko@yahoo.com

Lidiya Maryenko, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Neurology Department, Lviv, Ukraine; e-mail: maryenko.lida@gmail.com

Andriy Dubenko, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: adneuro1801@gmail.com

A. Litovchenko, Kharkiv State Academy of Physical Culture, Kharkiv, Ukraine

Kateryna Maryenko, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Neurology Department, Lviv, Ukraine

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

T.A. Litovchenko¹, L.B. Maryenko², A. Ye. Dubenko³, A.V. Litovchenko⁴, K.M. Maryenko²

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

³State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", TDCE of the MNPE of the KRC "Regional Clinical Psychiatric Hospital 3", Medical Center "Neuron", Kharkiv, Ukraine

⁴Kharkiv State Academy of Physical Culture, Kharkiv, Ukraine

Brain injury in peacetime and wartime. Prospects of anti-seizure medications in the prevention and treatment of post-traumatic epilepsy (review)

Abstract. According to world statistics, traumatic brain injury (TBI) is the most common type of trauma and one of the main causes of disability worldwide as of beginning of 2023. Every year, 95–783 people per 100,000 suffer serious brain injuries due to traffic accidents, falls, playing sports, military conflicts. Post-traumatic epilepsy is one of the most severe consequences of TBI; according to various estimates, its frequency ranges from 2 to 50 %, depending on the severity of trauma. Military TBI has some features that determine the development of epileptic seizures even after a mild injury.

In this review, which includes the results of experimental and clinical research in recent years, an analysis and generalization were made of the currently known mechanisms of epileptogenesis, biomarkers, clinical features and comorbidities of post-traumatic epilepsy, as well as the implementation into practice of preventive and therapeutic strategies using anti-seizure medications.

Keywords: traumatic brain injury; military traumatic brain injury; post-traumatic epilepsy; epileptogenesis; biomarkers; prevention; treatment; anti-seizure medications

ФЛАГМАН ДЛЯ НЕСКОРЕНИХ ХВИЛЬ



ЛАКОЗАМ®
ЛАКОСАМІД

- Антиконвульсант нової генерації з унікальним механізмом дії¹
- Доведена ефективність в комбінованій терапії фокальної епілепсії^{2,3}
- Доведена біоеквівалентність оригінальному лакосаміду⁴

 **acino**

Україна: ЛАКО-РІМ-112021-001

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛАКОЗАМ®
Склад: діюча речовина: lacosamide; 1 таблетка містить лакосаміду 50 мг або 100 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Інші протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X18. Фармакологічні властивості. Протисудомна ефективність лакосаміду встановлена у різних дослідках на тваринах з парціальними і первинними генералізованими судорогами та затримкою розвитку кінчлгчу (епілептогенний ефект в експериментальних тварин). У ході доклінічних досліджень лакосамід мав синергичну або адитивну протисудомну дію у комбінації з леветиретаемом, карбамазепіном, феноїтоном, вальпроатом, ламотриджіном, топіраматом або габапентіном. Показання. Як допоміжна терапія для лікування парціальних судом, що супроводжуються або не супроводжуються вторинною генералізацією, у пацієнтів віком від 16 років з епілепсією. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до допоміжних речовин. Атриовентрикулярна блокада II або III ступеня в анамнезі. Побічні реакції. Запаморочення, головний біль, порушення рівноваги, порушення пам'яті, когнітивний розлад, сонливість, тремор, ністагм, гіпостезія, дизартрія, порушення уваги, парестезія, депресія, стан сплутаної свідомості, безсоння, диплопія; затуманення зору, вертиго, шум у вухах, нудота, блювання, запор, метеоризм, диспепсія, сухість у роті, діарея, свербіж, висипання, м'язовий спазм, порушення ходи, астенія, підвищена втомлюваність, дратівливість, відчуття оп'яніння, падіння, тріщини шкіри, контузії (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Дженефарм СА. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 26.01.2021 № 134.

Регістраційне посвідчення № UA178538/01/01, UA178538/01/02
1. Rodzawski M.A. et al. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide // Epilepsy Res. – 2015. – 110. – 189-205. 2. Noack-Rink M., Mayer T., Arnold S., Kuntke T., Runge U. Lacosamide as add-on to monotherapy in patients with partial-onset seizures: Interim results of the Post-Marketing VITObA Study (Vimpat Added to One Baseline AED) // Neurology. – 4-22-2012. – Vol. 78, № 1. Meeting Abstracts; 64th Annual meeting of the American Academy of Neurology (AAN), April 21-28, 2012; New Orleans, USA. 3. Villalobos et al. // Epilepsy Behav. – 2013. – Vol. 29. – P. 349-356. 4. Загнє клінічного дослідження (№16-003), відкрите, збалансоване, рандомізоване, перехресне пероральне дослідження Лакосаміду (таблетки, Дженефарм, Греція) та Вімпат (ЮСБ Фарма, Бельгія) на здорових добровольцях.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Група компаній Acino, Швейцарія
www.acino.ua

НЕОТОН

Фосфокреатин

ЕНЕРГІЯ,
ЩО РЯТУЄ ЖИТТЯ*

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ**

Показання

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

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

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

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

Реєстраційне посвідчення № UA/9671/01/01

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



м. Київ, вул. М. Грінченка, 2/1



+38(044) 359-01-09



office@sona-pharmexim.com



www.sona-pharmexim.com.ua



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

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

УДК 618.1-089(035.3)

Черська М.С., Кухарчук Х.М., Болгов М.Ю., Омельчук О.В., Тарашенко Ю.М., Тронько М.Д.,
Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, м. Київ, Україна

Неотон у періопераційній підготовці до некардіохірургічних операцій пацієнтів похилого віку високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику

Резюме. Актуальність. Серцево-судинні ускладнення в періопераційний період, а саме інфаркт міокарда та ішемічний інсульт, є головним фактором смертності після несерцевих операцій. Понад 80 % пацієнтів з періопераційним ушкодженням міокарда не повідомляють про симптоми. Крім того, його мовчазна презентація призводить до обмеженої обізнаності як серед клініцистів, так і серед громадськості. Незважаючи на те, що періопераційне ураження міокарда перебігає переважно безсимптомно, воно збільшує 30-денну смертність майже в 10 разів. Метою нашого дослідження була оцінка ефективності, безпеки й переносимості препарату фосфокреатину (Неотон) для запобігання інтраопераційним ускладненням у пацієнтів похилого і старечого віку з високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком, що потребують оперативного лікування раку щитоподібної залози. **Матеріали та методи.** Дане клінічне дослідження проводилося як наглядове (неінтервенційне) відкрите контрольоване рандомізоване проспективне дослідження, у якому препарат Неотон призначався відповідно до зареєстрованих показань. У дослідженні взяли участь 40 пацієнтів (середній вік 63 ± 6 років, 12 чоловіків, 28 жінок), які проходили передопераційну підготовку і яким проводилося оперативне втручання з приводу раку щитоподібної залози в Державній установі «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». У дослідженні брали участь пацієнти, які відповідали таким критеріям включення: чоловіки і жінки у віці від 55 років і старше; високого і дуже високого серцево-судинного ризику; у рамках передопераційної підготовки до оперативного втручання з приводу раку щитоподібної залози; готовність і здатність пацієнта виконувати вимоги протоколу дослідження; підписана інформована згода пацієнта на участь в дослідженні. Пацієнти, які взяли участь у дослідженні, розподілялися методом рандомізації на 2 групи по 20 осіб, препарат призначали за наступною схемою: I група (контрольна) — за 2 дні до операції та 2 дні після отримувала Неотон 1 г в/в краплинно на фоні базової терапії; II група — отримувала лише базову терапію. Базовою терапією вважалася антигіпертензивна, ліпідознижуюча й антитромбоцитарна терапія в цільових дозах. Для всіх пацієнтів проводилися за 5 днів до операції та через 3 дні після неї: реєстрація інформації про історію хвороби і супутні захворювання; об'єктивний огляд пацієнта, що включає аускультацию серця й легень, огляд шкіри і слизових, пальпацію живота, вимірювання частоти серцевих скорочень, артеріального тиску; заповнення опитувальника якості життя SF-36; електрокардіографія; холтеровське моніторування ЕКГ; трансторакальна ехокардіографія. **Результати.** Неотон у курсовій дозі 4 г у схемі періопераційної підготовки пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком дозволив знизити кількість суправентрикулярних і шлуночкових аритмій. Введення Неотону в схему періопераційної підготовки таких пацієнтів дозволило покращити якість життя хворих (за результатами SF-36). **Висновки.** Неотон є корисним, ефективним і доцільним кардіопротекторним засобом для періопераційної підготовки хворих високого ризику до некардіологічних операцій (зокрема, з раком щитоподібної залози).

Ключові слова: операція; серцево-судинні ускладнення; кардіопротектор; періопераційна підготовка

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2024

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

Для кореспонденції: Тронько Микола Дмитрович, член-кореспондент НАН України, академік НАМН України, доктор медичних наук, керівник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: endocrinology.kiev@gmail.com
For correspondence: Mykola Tronko, MD, DSc, PhD, Corresponding Member of the NAS of Ukraine, Academician of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: endocrinology.kiev@gmail.com

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

Вступ

Оскільки населення світу старіє, усе більше пацієнтів із серйозними серцево-судинними захворюваннями піддаються хірургічному втручанню. Анестезія, як правило, безпечна [1, 2], але хірургічний стрес може призвести до серйозних несприятливих серцевих подій, і це пояснює значну захворюваність і смертність [2].

Періопераційні серцево-судинні ускладнення виникають у 3 % випадків госпіталізації з приводу несерцевих операцій у США. Передопераційна оцінка серцево-судинного ризику вимагає цілеспрямованого збору анамнезу й фізикального обстеження для виявлення ознак і симптомів ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності й тяжкого захворювання клапанів [3].

Серцево-судинні ускладнення, особливо періопераційний інфаркт/травма міокарда, є головним фактором смертності після несерцевих операцій. Оскільки хірургічні процедури дуже часті (900 000/рік у Швейцарії), періопераційне ураження міокарда є поширеним явищем у повсякденній клінічній практиці. Понад 80 % пацієнтів з періопераційним ушкодженням міокарда не повідомляють про симптоми. Тому післяопераційне ураження міокарда залишається недіагностованим і нелікованим. Крім того, його мовчазна презентація призводить до обмеженої обізнаності як серед клініцистів, так і серед громадськості. Незважаючи на те, що періопераційне ураження міокарда перебігає переважно безсимптомно, воно збільшує 30-денну смертність майже в 10 разів.

Періопераційний інфаркт/пошкодження міокарда (ПІМ) — це епізод ішемії міокарда, що виникає під час або через кілька днів після несерцевої операції. Оскільки на сьогодні в усьому світі щорічно виконується понад 230 мільйонів великих хірургічних втручань, післяопераційні умови є звичайним викликом для лікарів лікарень, а також для лікарів первинної ланки, які надають подальше лікування. У багатьох ресурсах країн, таких як Швейцарія, частота серйозних операцій становить приблизно 1 процедуру на кожні 10 громадян на рік. Незважаючи на досягнення в усіх галузях медицини, все ще існує значний ризик смерті, пов'язаний з великими несерцевими хірургічними процедурами. Спостережувана 30-денна смертність залежить від факторів, пов'язаних з пацієнтом, а також від процедурних факторів і коливається від 1 до 10 %. Серцево-судинні ускладнення, зокрема ПІМ, є основними причинами до 40 % усіх смертей. Пацієнти з ПІМ мали співвідношення шансів 10 (95% довірчий інтервал 7,8–12,9) для смерті й сукупності серцево-судинних ускладнень через 30 днів [4].

Пошкодження міокарда після несерцевої операції відрізняється від інфаркту міокарда (ІМ) тим, що визначається підвищенням рівня тропоніну, очевидно, внаслідок ішемії серця з ознаками й симптомами або без них. Таке ураження міокарда є поширеним, тихим і тісно пов'язаним зі смертю. ПІМ зазвичай перебігає безсимптомно і виявляється лише під час звичайного моніторингу рівня тропоніну. На даний момент не існує безпечної та ефективної профілактики періопераційного ураження міокарда. Однак відповідний передопера-

ційний скринінг може допомогти скерувати проактивні післяопераційні профілактичні дії [5].

Інфаркт міокарда визначається консенсусом як динамічне підвищення серцевого тропоніну в поєднанні з ішемічними симптомами, змінами на електрокардіограмі (ЕКГ) або результатами візуалізації. На відміну від пацієнтів зі спонтанним гострим ІМ (ГІМ), близько 80 % пацієнтів з ПІМ не повідомляють про біль у грудній клітці чи будь-які інші типові ішемічні симптоми. Причини цього не повністю вивчені, але можуть включати інтенсивну аналгезію після операції. Отже, ПІМ часто є непоміченим, як показало нещодавнє велике спостереження, що включає понад 15 000 пацієнтів, які перенесли серйозні несерцеві операції. Незважаючи на свій мовчазний прояв, ПІМ тісно пов'язаний зі смертю. 30-денна смертність пацієнтів з ПІМ була подібною в безсимптомних пацієнтів і тих, хто мав симптоми ішемії (30-денна смертність 12,6 % в асимптомних пацієнтів проти 9,8 % у симптомних пацієнтів, $p = 0,84$). Зміни на ЕКГ також мають низьку чутливість до ПІМ, вони наявні лише в 35 % пацієнтів. У результаті маскування симптомів, які зазвичай викликають подальше обстеження, ПІМ важко діагностувати відповідно до його поточного визначення. Як перший крок у цій ситуації була запропонована концепція ураження міокарда після несерцевої операції. На відміну від діагностики спонтанного ГІМ, діагностика міокарда після несерцевої операції враховує мовчазні прояви ПІМ і ґрунтується лише на серцевому тропоніні, тобто не потребує наявності симптомів. Поєднання високої асоційованої смертності та серйозних діагностичних проблем вимагає посилення уваги і збільшення обізнаності про ПІМ [4].

Патофізіологічні механізми інфаркту міокарда включають гострий коронарний синдром унаслідок тромбозу нестабільної атеросклеротичної бляшки й дисбаланс постачання міокарда киснем і потреби в кисні за наявності стенозу коронарної артерії. Стратегії зменшення періопераційних серцевих ускладнень спрямовані на послаблення цих патофізіологічних змін.

Серцево-судинні ускладнення залишаються основною причиною захворюваності й смертності після несерцевих операцій. Пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком необхідно виявити перед операцією та, якщо необхідно, провести відповідні втручання [2].

Фосфокреатин (ФКр) є ключовим компонентом у внутрішньоклітинній системі буферизації та транспортування енергії від місця вироблення енергії до місця її використання, щоб гарантувати, що постачання відповідає високим і динамічним потребам серця. Зокрема, ФКр робить доступною енергію фосфорильних зв'язків аденозинтрифосфату (АТФ) у міофібрилярній креатинкіназі, що забезпечує скорочення міокарда. Послідовні експериментальні дані показали, що при хронічній серцевій недостатності (ХСН) і гострій ішемії відбувається як поступова втрата компонента енерготранспортної системи, так і зниження її активності.

Механізм дії, що пов'язує покращення функції серця з використанням ФКр, можна пояснити кількома потенційними захисними ефектами препарату. Існують численні експериментальні дослідження, які показу-

ють, що ФКр є важливим метаболітом у мережі передачі енергії в кардіоміоцитах. Зокрема, креатин взаємодіє з АТФ за допомогою ферменту креатинкінази, щоб отримати третю фосфорильну групу й ФКр. Енергія всередині фосфорильного зв'язку транспортується ФКр до місць споживання енергії, включаючи міозинову АТФазу, яка, у свою чергу, забезпечує енергію для скорочення актоміозину. Втрата ФКр або зниження активності ферментів, відповідальних за синтез і утилізацію ФКр у серці, призводить до скорочувальної дисфункції. Зниження регуляції транспортної системи креатину в клітинній мембрані вважається одним з основних факторів, що сприяють зниженню внутрішньоклітинного вмісту ФКр [6, 7].

Періопераційне ураження міокарда є поширеним і серйозним ускладненням у дорослих пацієнтів. Отже, доповнення ФКр було запропоновано як потенційно корисне для пацієнтів з гострим і хронічним ішемічним ушкодженням міокарда. Використання ФКр було пов'язане з поліпшенням фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) у пацієнтів з хірургічним лікуванням і ХСН [8].

Метою нашого дослідження була оцінка ефективності, безпеки й переносимості препарату Неотон для запобігання інтраопераційним ускладненням у пацієнтів похилого і старечого віку з високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком, що потребують оперативного лікування раку щитоподібної залози.

Матеріали та методи

Дане клінічне дослідження проводилося як наглядове (неінтервенційне) відкрите контрольоване рандомізоване проспективне дослідження, у якому препарат Неотон призначався відповідно до зареєстрованих показань. У дослідженні не проводилися додаткові моніторингові процедури, а обстеження пацієнтів виконувалося в рамках звичайної рутинної медичної практики.

У дослідженні взяли участь 40 пацієнтів (середній вік 63 ± 6 років, 12 чоловіків, 28 жінок), які проходили передопераційну підготовку і яким проводилося оперативне втручання з приводу раку щитоподібної залози в Держав-

ній установі «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». У дослідженні брали участь пацієнти, які відповідають таким критеріям включення: чоловіки і жінки віком від 55 років і старші; високого і дуже високого серцево-судинного ризику; у рамках передопераційної підготовки до оперативного втручання з приводу раку щитоподібної залози; готовність і здатність пацієнта виконувати вимоги протоколу дослідження; підписана інформована згода пацієнта на участь у дослідженні. У дослідження не включали пацієнтів з усіма формами фібриляції передсердь, після перенесеного інфаркту міокарда й інсульту протягом 6 місяців, з клінічно вираженою серцевою недостатністю, значно вираженими порушеннями функції нирок і печінки, з наркотичною або алкогольною залежністю, перенесеними гострими запальними захворюваннями протягом попереднього місяця. Також у дослідженні не брали участь пацієнти, які перенесли ревазуляризацію, з нестабільною стенокардією або інфарктом міокарда і ревматичними вадами серця.

Пацієнти, які взяли участь у дослідженні, розподілялися методом рандомізації на 2 групи по 20 осіб, препарат призначали за такою схемою:

— I група (основна) за 2 дні до операції та 2 дні після отримувала Неотон 1 г в/в краплинно на фоні базової терапії;

— II група (контрольна) — отримувала лише базову терапію.

Базовою терапією вважалася антигіпертензивна, ліпідознижуюча й антитромбоцитарна терапія у цільових дозах.

Для всіх пацієнтів за 5 днів до операції та через 3 дні після неї проводилися:

1. Попередня оцінка відповідності пацієнтів критеріям включення/виключення.
2. Реєстрація демографічних даних пацієнтів.
3. Реєстрація інформації про історію хвороби й супутні захворювання.
4. Реєстрація інформації про прийом засобів супутньої терапії.

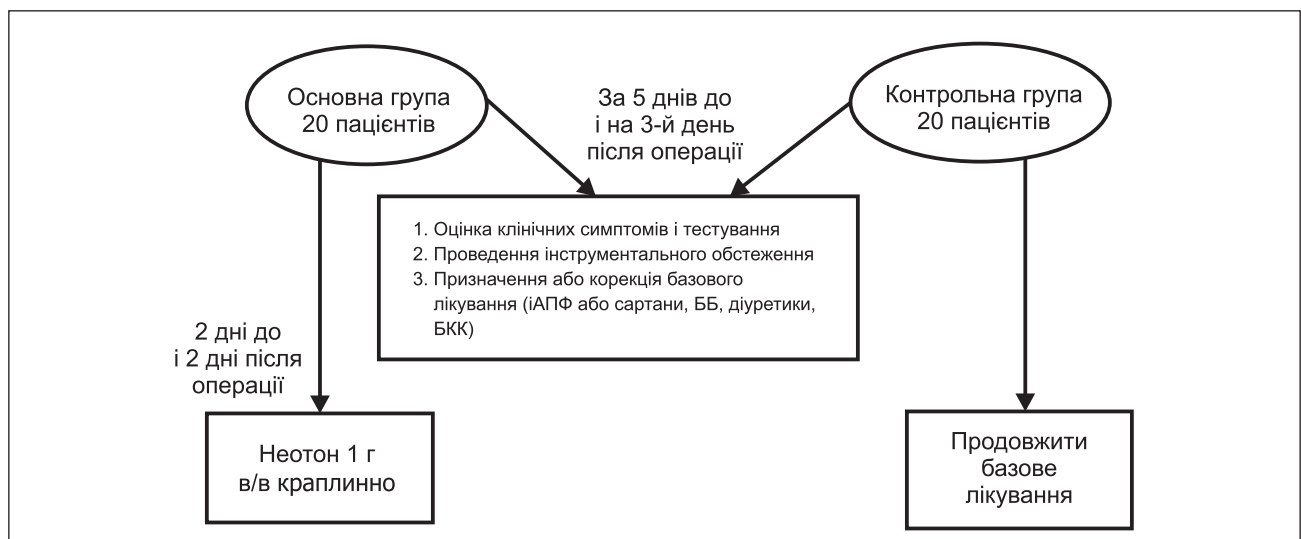


Рисунок 1. Дизайн дослідження

Таблиця 1. Характеристика показників опитувальника SF-36 ($M \pm m$)

Показники SF-36	До операції		Після операції	
	Група Неотону	Група контролю	Група Неотону	Група контролю
Фізичний компонент здоров'я (Physical Health — PH)	52,0 ± 5,5	56,5 ± 4,5	73,5 ± 2,5*	60,0 ± 3,5
Психологічний компонент здоров'я (Mental Health — MH)	51,0 ± 6,5	55,0 ± 5,5	69,5 ± 4,5*	57,5 ± 5,5

Примітка: * — $p < 0,05$ — статистично значущі відмінності.

5. Об'єктивний огляд пацієнта, що включає аускультацию серця і легень, огляд шкіри і слизових, пальпацію живота, вимірювання частоти серцевих скорочень, артеріального тиску.

6. Опитувальник якості життя SF-36. Опитувальник SF-36 оцінює якість життя, яка насправді є дуже індивідуальною для кожної людини. Саме тому мало сенсу розробляти нормативні значення щодо того, що є «гарною» або «поганою» якістю життя. Тому й не подано жодних нормативних значень або критичних значень. Проте результати опитувальника SF-36 вказують на те, що показник 0 % у певному домені означає найгіршу можливість якості життя, а 100 % вказує на повну якість життя (найкращий результат). Беручи це до уваги, легко побачити, що вищі показники за опитувальником SF-36 вказують на кращу якість життя. Збільшення кількості балів означає поліпшення якості життя. Результати подаються у вигляді 8 шкал (вища оцінка вказує на більш високий рівень якості життя):

- фізичне функціонування (Physical Functioning — PF);
- рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning — RP);
- інтенсивність болю (Bodily Pain — BP);
- загальний стан здоров'я (General Health — GH);
- життєва активність (Vitality — VT);
- соціальне функціонування (Social Functioning — SF);
- рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (Role-Emotional — RE);
- психічне здоров'я (Mental Health — MH).

Шкали групуються, щоб можна було одержати два показники: PH (фізичний компонент здоров'я) і MH (психологічний компонент здоров'я):

1) фізичний компонент здоров'я (Physical Health — PH).

- Складові шкали:
- фізичне функціонування;
 - рольове функціонування, зумовлене фізичним станом;
 - інтенсивність болю;
 - загальний стан здоров'я;

2) психологічний компонент здоров'я (Mental Health — MH).

- Складові шкали:
- психічне здоров'я;
 - рольове функціонування, зумовлене емоційним станом;
 - соціальне функціонування;
 - життєва активність.

7. Електрокардіограма на діагностичному комплексі Cardio.

8. Холтерівське моніторування ЕКГ проводилося за допомогою діагностичного комплексу DiaCard, Україна.

9. Трансторакальна ехокардіографія. Ехокардіографічні дослідження проведено на апараті Aplio 300 (Toshiba, Японія) з використанням фазованого датчика PST-30BT 3 МГц відповідно до рекомендацій Європейського кардіологічного товариства. Визначали ФВ ЛШ.

Статистичний аналіз. Для кількісних змінних розраховували середнє значення показника (M) і його середньоквадратичне відхилення ($\pm SD$) у випадках нормального закону розподілу або медіанне значення показника (Me) і значення першого (QI) і третього ($QIII$) квартиля у випадках закону розподілу, відмінного від нормального. Перевірку розподілу на нормальність проводили з використанням критерію Шапіро — Уїлка. Для характеристики якісних ознак розраховували їх частоту (%). Для порівняння кількісних показників в двох групах використано t -критерій (у випадках нормального закону розподілу), критерій Манна — Уїтні (у випадках закону розподілу, відмінного від нормального). Для порівняння якісних показників використано точний критерій Фішера. Поріг значущості в усіх випадках було встановлено на рівні $p < 0,05$. Статистичний аналіз виконано в програмі MedCalc v. 18.10 (MedCalc Software Inc., Broekstraat, Бельгія, 1993–2018).

Результати та обговорення

За результатами стандартної форми опитувальника SF-36 у групі пацієнтів, які отримували Неотон, було встановлено статистично значуще збільшення фізичного і психологічного компонентів здоров'я на 70 і 73 %, тоді як у контрольній групі не було поліпшення PH і MH (табл. 1).

При порівняльному аналізі фракції викиду не було встановлено статистично значущих відмінностей до та після оперативного втручання в обох групах, але за даними холтерівського моніторування ЕКГ були отримані такі результати (табл. 2, 3): у групі Неотону після операції повністю були відсутні шлуночкові й суправентрикулярні аритмії високих градацій (парні шлуночкові, групові суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистолі й пароксизми суправентрикулярної та шлуночкової тахікардії), значуще — у 5 разів — зменшилася кількість парних суправентрикулярних екстрасистол і знизилася кількість поодиноких суправентрикулярних і шлуночкових екстрасистол у 14 і 3 рази відповідно.

Таблиця 2. Характеристика показників холтерівського монітування ЕКГ, Me (QI; QIII)

Показники	До операції		Після операції	
	Група Неотону	Група контролю	Група Неотону	Група контролю
Поодинокі суправентрикулярні екстрасистоли	1670 (180; 2100)	900 (160; 1250)	120 (40; 165)*	870 (200; 1100)
Поодинокі шлуночкові екстрасистоли	2240 (480; 2560)	2780 (630; 3270)	760 (190; 1100)*	3210 (740; 3470)

Примітка: * — $p < 0,05$ — статистично значущі відмінності.

Таблиця 3. Характеристика показників холтерівського монітування ЕКГ (частка хворих, %)

Показники	До операції		Після операції	
	Група Неотону	Група контролю	Група Неотону	Група контролю
Парні суправентрикулярні екстрасистоли	100	100	20*	100
Групові суправентрикулярні екстрасистоли	100	100	0*	100
Пароксизми суправентрикулярної тахікардії	40	50	0*	50
Парні шлуночкові екстрасистоли	100	100	0*	100
Пароксизми шлуночкової тахікардії	20	15	0*	20

Примітка: * — $p < 0,05$ — статистично значущі відмінності.

Висновки

1. Неотон у курсовій дозі 4 г у схемі періопераційної підготовки пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком дозволяє знизити кількість суправентрикулярних і шлуночкових аритмій.

2. Введення Неотону в схему періопераційної підготовки таких пацієнтів дозволяє покращити якість життя хворих (за результатами SF-36).

3. Неотон є корисним, ефективним і доцільним кардіопротекторним засобом для періопераційної підготовки хворих високого ризику до некардіологічних операцій (зокрема, з раком щитоподібної залози).

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

- Bainbridge D, Martin J, Arrango M, Cheng D. Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;380:1075-81.
- Wong SSC, Irwin MG. Peri-operative cardiac protection for non-cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2016;71:29-39. <https://doi.org/10.1111/anae.13305>.
- Smilowitz NR, Berger JS. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Sur-

gery: A Review. *JAMA*. 2020;324(3):279-290. doi:10.1001/jama.2020.7840.

4. Puelacher C, Lurati-Buse G, Singeisen H, Dang M, Cuculi F, Mueller C. Perioperative myocardial infarction/injury after noncardiac surgery. <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/2105/3088>.

5. Ruetzler K, Khanna AK, Sessler DI. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Preoperative, Intraoperative, and Postoperative Aspects, Implications, and Directions. *Anesthesia & Analgesia*. 2020 Jul;131(1):173-186. doi: 10.1213/ANE.0000000000004567.

6. Landoni G, Zangrillo A, Lomivorotov VV, Likhvantsev V, Ma J, De Simone F, Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2016;23(4):637-646. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw171>.

7. Cao F, Zervou S, Lygate CA. The creatine kinase system as a therapeutic target for myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Biochem Soc Trans*. 2018;46(5):1119-1127. doi: <https://doi.org/10.1042/BST20170504>.

8. Lomivorotov V, Merekin D, Fominskiy E et al. Myocardial protection with phosphocreatine in high-risk cardiac surgery patients: a randomized trial. *BMC Anesthesiol*. 2023;23:389. <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02341-4>.

Отримано/Received 12.08.2024

Рецензовано/Revised 17.09.2024

Прийнято до друку/Accepted 19.09.2024

Information about authors

M.S. Cherska, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
 H.M. Kukharchuk, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
 M.Yu. Bolgov, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
 O.V. Omelchuk, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
 Yu.M. Tarashchenko, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
 M.D. Tronko, MD, DSc, PhD, Corresponding Member of the NAS of Ukraine, Academician of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: endocrinology.kiev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7421-0981>

Conflicts of interests. Not declared.

M.S. Cherska, H.M. Kukharchuk, M.Yu. Bolgov, O.V. Omelchuk, Yu.M. Tarashchenko, M.D. Tronko
State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Neoton in perioperative preparation for non-cardiac surgeries of elderly patients at high and very high cardiovascular risk

Abstract. Background. Cardiovascular complications in the perioperative period, namely myocardial infarction and ischemic stroke, are the main factor of mortality after non-cardiac surgeries. Over 80 % of patients with perioperative myocardial injury report no symptoms. In addition, its silent presentation leads to limited awareness among both clinicians and the public. Despite the fact that perioperative myocardial injury is mostly asymptomatic, it increases a 30-day mortality by almost 10 times. The purpose of our study was to evaluate the efficacy, safety and tolerability of phosphocreatine (Neoton) for the prevention of intraoperative complications in elderly and senile patients at high and very high cardiovascular risk requiring operative treatment for thyroid cancer. **Materials and methods.** This clinical research was conducted as an observational (non-interventional), open-label, controlled, randomized, prospective study, in which Neoton was prescribed according to the registered indications. The research involved 40 patients (average age of 63 ± 6 years, 12 men, 28 women) who underwent preoperative training and thyroid cancer surgery at the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine". Patients who met the following inclusion criteria participated in the study: men and women aged 55 years and older; high and very high cardiovascular risk; as part of preoperative preparation for thyroid cancer surgery; the willingness and ability of a patient to comply with the requirements of the research protocol;

signed informed consent to participate in the study. Patients who took part in the study were randomly divided into 2 groups of 20 people each. The drug was prescribed according to the following scheme: group I (controls) received Neoton 1 g by intravenous drip for 2 days before the operation and 2 days after it on the background of the basic therapy; group II received only basic therapy. Antihypertensive, lipid-lowering and antiplatelet drugs in target doses were considered the basic therapy. All patients underwent the following procedures 5 days before surgery and 3 days after: registration of information about medical history and concomitant diseases; objective examination, including auscultation of the heart and lungs, examination of the skin and mucous membranes, palpation of the abdomen, measurement of heart rate, blood pressure; quality of life questionnaire SF-36; electrocardiogram; Holter ECG monitoring; transthoracic echocardiography. **Results.** Neoton in a course dose of 4 g in the scheme of perioperative preparation of patients at high cardiovascular risk allowed to reduce the number of supraventricular and ventricular arrhythmias, to improve their quality of life (according to the SF-36 scores). **Conclusions.** Neoton is a useful, effective and expedient cardioprotective agent for perioperative preparation of high-risk patients for non-cardiac surgeries (in particular, with thyroid cancer).

Keywords: surgery; cardiovascular complications; cardioprotector; perioperative preparation

УДК 616.8-009.7

Рушай А.К., Ковальчук Д.Ю.

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

Ефективність Дексалгіну® в комплексному запобіганні розвитку фантомного болю в пацієнтів при формуванні кукси нижніх кінцівок

Резюме. Актуальність. Фантомний біль у кінцівках (ФБК) клінічно визначається як відчуття болю або дискомфорту в кінцівці, якої більше не існує. Хоча ФБК являє собою найчастіше ускладнення в пацієнтів з ампутованими кінцівками, його патофізіологія залишається недостатньо вивченою. Нині вважають, що біль зачіпає багато периферичних і центральних чинників нервової системи. Принципи комплексної профілактики фантомного болю під час проведення ампутацій нижніх кінцівок (щадна техніка, мультимодальне періопераційне знеболювання, корекція порушень обміну) є сучасним підходом до вирішення проблеми. **Мета:** комплексне удосконалення стратегії зниження частоти хронічного фантомного болю при формуванні кукси нижніх кінцівок. **Матеріали та методи.** Аналіз причин виявленого ФБК і даних літературного огляду став підставою для запропонованої тактики лікування у хворих (21 спостереження) з ампутаціями нижніх кінцівок. Було запроваджене малотравматичне втручання з формуванням «пастки» кукси нерва, введення в нерв розчину лідокаїну, проведення попереднього мультимодального ноцицептивного знеболювання з використанням Дексалгіну® і розчину парацетамолу (інфулгану) в поєднанні з профілактикою нейропатичного больового компонента, що дозволило нам отримати в переважній більшості випадків добрі результати за візуально-аналоговою шкалою (ноцицептивний біль) і опитувальником DN4 (нейропатичний компонент болю). **Результати.** До 7–14-ї доби лише 3 хворих мали сильний біль, причому у 2 пацієнтів це був чітко виражений фантомний біль. У цьому випадку курс лікування було продовжено ще на 7 діб, після чого не було отримано позитивного ефекту. Невроми серед прооперованих хворих не спостерігалися. У подальшому лікування фантомного болю проводилося разом з неврологами. **Висновки.** Профілактика і лікування фантомного болю під час проведення ампутацій нижніх кінцівок мають бути комплексними: малотравматична обробка кукси нерва за типом «пастки», попередня мультимодальна анестезія і рання профілактика нейропатичного компонента з використанням Дексалгіну®. Виявлена висока ефективність профілактики хронізації болю і переходу її в нейропатичні ускладнення при застосуванні Дексалгіну® в періопераційному періоді. Отримані результати слід вважати обнадійливими.

Ключові слова: формування кукси; фантомний біль; комплексна профілактика

Вступ

Фантомний біль у кінцівках (ФБК) клінічно визначається як відчуття болю або дискомфорту в кінцівці, якої більше не існує. Хоча ФБК являє собою найчастіше ускладнення в пацієнтів з ампутованими кінцівками, його патофізіологія залишається недостатньо вивченою. Нині вважають, що біль зачіпає багато периферичних і центральних чинників нервової системи. Профілактична спрямованість і комплексний підхід вважаються най-

більш перспективним напрямком. Клінічно значущими є основні варіанти. Під час ампутації відбувається значна травматизація нервів і навколишніх тканин. Проксимальні відділи пересічених нервів часто заживають з утворенням невроми, і нерви стають гіперзбудливими через збільшення натрієвих каналів. У спинному мозку відбувається процес центральної сенситизації, при якій нервова активність збільшується, рецептивне поле нейронів розширюється, сприйняття стає надчутливим.

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2024

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

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

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

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

Поєднання передбачуваного підвищення активності щодо ноцицептивних сигналів, а також зниження гальмівної активності супраспінальних центрів може бути одним з основних джерел фантомного болю в кінцівках. Зміни головного мозку полягають у корковій реорганізації: під час процесу ділянки кори, що відповідають за ампутовану ділянку, беруться під контроль сусідніми ділянками як у первинній соматосенсорній, так і в моторній корі [1–3].

Мета роботи: комплексне вдосконалення стратегії зниження частоти хронічного фантомного болю при формуванні кукси нижніх кінцівок.

Завдання: запропонувати стратегію зниження частоти хронічного фантомного болю при формуванні кукси нижніх кінцівок на основі удосконаленої хірургічної тактики й періопераційного знеболювання. Оцінити ефективність запропонованого підходу.

Матеріали та методи

Група спостереження складалася з 83 хворих з ампутаціями нижніх кінцівок, лікування в ній проводилося за загальноприйнятими підходами. Аналіз причин виявленого ФБК і даних літературного огляду став підставою для запропонованої тактики лікування у хворих основної групи (21 спостереження) з ампутаціями нижніх кінцівок. У 6 осіб ампутації проводилися з приводу діабетичної гангрени, у 15 — попередньою патологією був існуючий травматичний остеомієліт з гнійно-некротичними ураженнями нижніх кінцівок. Більшість були чоловіки (18 осіб — 85,7 %). 8 пацієнтів були віком понад 55 років (38,1 %). Ампутації проводили під джгутом, по можливості максимально атравматично. Шкіру, підшкірну клітковину і фасцію виділяли одним блоком. Кістки пересікали атравматично, без травмування накісниць. М'які тканини виділяли так, щоб вони вкривали опил без натягу. М'язи-антагоністи зшивалися над опилом кістки. Особливу увагу приділяли виділенню нервових стовбурів. Вони перетиналися гострим лезом після введення 3–5 мл 2% розчину лідокаїну. На протязі 1–1,5 см нерв розшаровувався на половину діаметра, одна порція пересікалася. Формувалася петля зі швом «кінець у кінець» з використанням мікрохірургічної техніки з метою профілактики утворення невроми. Після ретельного гемостазу тканини пошарово, без натягу, ушивали.

Нині більшість учених підтримують теорію етапності розвитку фантомного болю. Пусковим механізмом є зміни в нервах кукси, поступово формуються хворобливі вогнища збудження в структурах головного мозку. За своєю суттю біль цей є нейропатичним, тому медикаментозна лікування його проводиться відповідно. Медикаментозна терапія є основним методом лікування фантомного болю. У фармакотерапії застосовують такі групи препаратів: опіюїдні препарати, центральні міорелаксанти, антидепресанти й антиконвульсанти. На зміну габапентину прийшов прегабалін. Однак лікування фантомного болю в більшості випадків не ефективне, а небажані побічні ефекти при проведенні політерапії бувають значними. Це змусило нас сформулюва-

ти принципи комплексної профілактики фантомного болю під час проведення ампутацій нижніх кінцівок. Больовий синдром у хворих після проведення ампутацій нижніх кінцівок розглядався нами як змішаний, тому застосовували комбіновану терапію з вибором засобів залежно від наявності ноцицептивного й нейропатичного компонентів. Пусковим моментом у розвитку фантомного синдрому є тривала ноцицептивна імпульсація, що веде до формування стійких больових вогнищ. Не остання роль належить і пошкодженню нерва, що перетинається. Поряд з малотравматичною хірургічною технікою обробки нерва велике значення в профілактиці фантомного болю ми надавали періопераційному знеболюванню. Сучасним підходом у проведенні анестезії під час оперативних втручань є мультимодальне попереднє знеболювання. Останніми десятиліттями спостерігається чітка тенденція до посилення ролі неопіюїдного компонента в мультимодальній анальгезії, зокрема, посилюється роль нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Обумовлено це кількома причинами. З одного боку, опіюїдні анальгетики не впливають на периферичні й сегментарні неопіюїдні механізми ноцицепції і не запобігають центральній сенситизації та гіпералгезії. Ось чому загальні анестетики знімають лише відчуття, переживання болю. З іншого боку, антиноцицептивний захист організму доцільно починати на передопераційному етапі із застосування інгібіторів аллогенів. Тканинне запалення, що має найважливіше значення в механізмах центральної сенситизації, а отже, у формуванні хронічного болю, є показанням для включення в схему лікування післяопераційного болю НПЗП [4–6].

Протягом тривалого періоду часу НПЗП вважали периферичними анальгетиками, здатними через оборотну блокаду циклооксигенази (ЦОГ) пригнічувати синтез медіаторів запалення, насамперед простагландинів, у тканинах. Потім були отримані докази центральної дії деяких НПЗП. Синтезувалися молекули з вираженим знеболювальним ефектом уже в мінімальних дозуваннях, які не мали небажаних ефектів, наприклад декскетопрофен (Дексалгін®). Механізм дії декскетопрофену — збалансоване інгібування ЦОГ-1 і ЦОГ-2; інгібування активних форм кисню. Відсутній ризик кумуляції. Автори відзначають дію декскетопрофену на трансмісію, модуляцію і сприйняття больового імпульсу.

Мультимодальне знеболювання передбачає застосування різних за хімічною структурою, механізмом дії та точками прикладання препаратів. Введення Дексалгину® ми поєднували з внутрішньовенним введенням інфулгану (розчину парацетамолу). Їхній синергізм дає змогу зменшити негативний вплив на організм і отримати бажаний ефект у менших дозуваннях. Найбільш повно всім цим вимогам відповідала спинномозкова анестезія, яку й застосовували у хворих з ампутаціями. Від загальноприйнятої методики вона відрізнялася застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (Дексалгін®) та інфулгану з метою премедикації та знеболювання в перед- і найближчому післяопераційному періоді.

Загальноприйнята думка, що розвитку нейропатичного болю сприяє такий фактор, як остеохондроз хребта. Значна частка постраждалих старших вікових категорій передбачає високу питому вагу цієї патології. Тому нормалізація обмінних процесів у нервовому волокні, стимуляція регенерації уражених структур є патогенетично обґрунтованою [7–9]. Уже з першого дня після операції з цією метою нами застосовувалися антиоксиданти, коферменти (вітаміни групи В), нуклеотиди (келтікан).

Таку терапію ми проводили паралельно зі стандартною знеболювальною терапією в післяопераційному періоді.

Результати та обговорення

Відповідно до результатів проведеного дослідження ноцицептивного болю (візуально-аналогова шкала) більшість прооперованих (14) оцінювала свій стан як задовільний ($4,6 \pm 0,5$ бала). Використання опитувальника DN4 дало змогу визначити нейропатичний компонент різної вираженості у 7 хворих у першу добу після операції. До 7–14-ї доби лише у 3 хворих він мав виражений характер, причому у 2 пацієнтів це був чітко виражений фантомний біль. У цьому випадку курс лікування було продовжено ще на 7 діб, після чого не було отримано позитивного ефекту. Невроми серед прооперованих хворих не спостерігалися. У подальшому лікування фантомного болю проводилося разом з неврологами. Отже, отримані результати свідчать про обнадійливі результати запропонованої нами лікувальної тактики профілактики фантомного болю. Малотравматичне втручання з формуванням «пастки» кукси нерва [10], введення в нерв розчину лідокаїну, проведення попереднього мультимодального ноцицептивного знеболювання в поєднанні з профілактикою нейропатичного больового компонента дозволили нам отримати в переважній більшості випадків добрі результати.

Висновки

1. Профілактика і раннє лікування фантомних болів під час проведення ампутацій нижніх кінцівок повинні бути комплексними.
2. Мала травматичність, обробка кукси нерва за типом «пастки», попередня мультимодальна анестезія і рання профілактика нейропатичного компонента з використанням Дексалгіну® є основними складовими запропонованого підходу.
3. Виявлена висока ефективність профілактики хронізації болю і переходу її в нейропатичні ускладнення при застосуванні Дексалгіну® в періопераційному періоді.
4. Отримані результати слід вважати обнадійливими.

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

Інформація про фінансування. Робота виконувалася відповідно до плану наукових досліджень «Теорія та

методика ефективного лікування постраждалих з порушенням регенерації тканин». Номер державної реєстрації 0117U00263. Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна. Дослідження проведено за бюджетні кошти.

Інформація про внесок кожного автора. Рушай А.К. — концепція та дизайн дослідження, написання тексту, аналіз даних, дизайн дослідження; Ковальчук Д.Ю. — збір та обробка матеріалів, написання тексту.

Список літератури

1. Mioton LM, Dumanian GA, Fracol ME, Apkarian AV, Valerio IL, Souza JM et al. Benchmarking Residual Limb Pain and Phantom Limb Pain in Amputees through a Patient-reported Outcomes Survey. *Plastic and reconstructive surgery. Global Open.* 2020;8(7):2977. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002977>.
2. Page DM, George JA, Kluger DT, Duncan C, Wendelken S, Davis T, Hutchinson DT, Clark GA. Motor Control and Sensory Feedback Enhance Prosthesis Embodiment and Reduce Phantom Pain After Long-Term Hand Amputation. *Frontiers in Human Neuroscience.* 2018;12:352. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00352>.
3. Ambron E, Buxbaum LJ, Miller A, Stoll H, Kuchenbecker KJ, Coslett HB. Virtual reality treatment displaying the missing leg improves phantom limb pain: a small clinical trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2021;12(35):1100-11. DOI: 10.1177/15459683211054164.
4. Srivastava D. Chronic post-amputation pain: peri-operative management — Review. *British Journal of Pain.* 2017;11(4):192-202. <https://doi.org/10.1177/2049463717736492>.
5. Alviar MJ, Hale T, Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;10(10):2020-224. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006380.pub3>.
6. He Y, Qiu D, Zhou D, Li L, Wang B, Wang L. Treatment of Partial Traumatic Hemipelvectomy: A Study of 21 Cases. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume.* 2019;101(9):36-44. <https://doi.org/10.2106/JBJS.18.00877>.
7. Luza LP, Ferreira EG, Minsky RC, Pires GKW, da Silva R. Psychosocial and physical adjustments and prosthesis satisfaction in amputees: a systematic review of observational studies. *Disability and rehabilitation. Assistive Technology.* 2020;15(5):582-589. <https://doi.org/10.1080/17483107.2019.1602853>.
8. Cascella M, Forte CA, Bimonte S, Esposito G, Romano C, Costanzo R, Morabito A, Cuomo A. Multiple effectiveness aspects of tapentadol for moderate-severe cancer-pain treatment: an observational prospective study. *Journal of Pain Research.* 2018;12:117-125. <https://doi.org/10.2147/JPR.S181079>.
9. Pinto CB et al. Detangling the Structural Neural Correlates Associated with Resting versus Dynamic Phantom Limb Pain Intensity Using a Voxel-based Morphometry Analysis. *Pain Medicine.* 2022;24(5):528-537. <https://doi.org/10.1093/pm/pnac205>.
10. Rushay AK, Kolosova TA, Chuchvariov RV. The method of nerve processing during amputations. Declaration patent for wine. Certificate number: 69101. Mark registration date: 16.08.2004. <https://clarity-project.info/person/bc405224939d97684a43db2b6a8d34c7.m.nih.gov/books/NBK448188>.

Отримано/Received 01.08.2024

Рецензовано/Revised 02.09.2024

Прийнято до друку/Accepted 06.09.2024 ■

Information about authors

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

Dmytro Kovalchuk, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of surgery, anesthesiology and intensive therapy of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Kovadimid@gmail.com

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

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

A.K. Rushay, D.Y. Kovalchuk
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Efficacy of Dexalgin® in the comprehensive prevention of phantom pain in patients with lower extremity stump formation

Abstract. Background. Phantom limb pain (PLP) is clinically defined as a feeling of pain or discomfort in a limb that no longer exists. Although PLP is most often a pathological complication in patients with amputated limbs, the pathophysiology remains poorly understood. It is now believed that pain affects many peripheral and central factors of the nervous system. The principles of prophylactic comprehensive prevention of phantom pain during lower limb amputations (sparing technique, multimodal perioperative analgesia, correction of metabolic disorders) are a modern approach to solving the problem. The purpose was the comprehensive improvement of the strategy in order to reduce the frequency of chronic phantom pain during the formation of the lower extremity stump. **Materials and methods.** The analysis of the causes of the detected PLP and the data of the literature review were the basis for the proposed treatment in 21 patients with lower extremity amputations. A minimally traumatic intervention was introduced with the formation of a nerve stump "trap", injection of lidocaine solution into the nerve, preliminary multimodal nociceptive analgesia using Dexalgin® and paracetamol (infulgan) solution in com-

ination with the prevention of neuropathic pain, which allowed us to achieve good results on the visual analog scale (nociceptive pain) and the DN4 questionnaire (neuropathic pain component) in most cases. **Results.** By the day 7–14, only 3 patients had severe pain, and in 2 patients it was a clearly expressed phantom pain. In this case, the course of treatment was extended for another 7 days, after that there was no positive effect. No neuromas were observed among the operated patients. Subsequently, phantom pain was treated together with neurologists. **Conclusions.** Prevention and treatment of phantom pain during lower limb amputations must be comprehensive: low-traumatic treatment of the nerve stump by the "trap" type, preliminary multimodal anesthesia and early prevention of the neuropathic component using Dexalgin®. The high efficiency of prevention of pain chronification and its transition to neuropathic complications was revealed when using Dexalgin® in the perioperative period. The results obtained should be considered encouraging.

Keywords: stump formation; phantom pain; comprehensive prevention

УДК 616.132+616.136-089.819.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.6.2024.1754>Гуменюк К.В.^{1,2}, Сіваш Ю.Ю.^{2,4}, Роговський В.М.², Бешлей Д.М.^{3,5}, Слободянюк А.Т.^{2,4}¹Командування Медичних сил ЗСУ, м. Київ, Україна²Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна³Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів, Україна⁴Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна⁵Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Перший досвід застосування ендovasкулярної балонної оклюзії аорти у поранених з геморагічним шоком під час війни в Україні

Резюме. Актуальність. Реанімаційна ендovasкулярна балонна оклюзія аорти (REBOA) застосовується в усьому світі з метою зупинки кровотечі при травмах та пораненнях у пацієнтів з геморагічним шоком. Це дозволяє стабілізувати гемодинаміку, здійснити транспортування пацієнтів та провести кінцеву зупинку кровотечі. **Мета:** продемонструвати ефективність REBOA як методу контролю кровотечі у поранених з геморагічним шоком в умовах війни в Україні. **Матеріали та методи.** П'ятеро військово-службовців ЗСУ, що отримали мінно-вибухові поранення на Сході України внаслідок обстрілу військами РФ, доставлені з ознаками внутрішньої кровотечі та геморагічного шоку на перший та другий рівні медичного забезпечення (Role 1, 2). Встановлення та роздування балонного катетера REBOA проводилось хірургами, що працювали у складі стабілізаційних пунктів та передових хірургічних груп. Усім пацієнтам при надходженні виконано ультразвукове дослідження органів грудної клітки та черевної порожнини за FAST-протоколом. Ми використовували балонні катетери COBRA-OS 4 Fr (Канада) та ER-REBOA 7 Fr (США). Позиціонування балона в аорті проводилось за зовнішніми анатомічними орієнтирами (3 випадки) та з використанням УЗД (2 випадки). В усіх клінічних випадках балонний катетер розміщено у зоні I, зокрема в одному випадку балон переміщено із зони I до зони III (контроль джерела кровотечі). Тривалість оклюзії аорти становила від 15 до 50 хвилин. Одразу після видалення інтродюсера використовували мануальну компресію місця пункції (3 випадки) або ж ушивання артеріотомного отвору (2 випадки). **Результати.** Джерелом кровотечі в наших клінічних випадках були: пошкодження здухвинних судин (два випадки), поранення ниркової артерії (один випадок), поранення нижньої порожнистої вени та печінки (два випадки). Чотирьох пацієнтів після REBOA вдалось успішно евакуювати на вищий рівень медичного забезпечення, в одному випадку зафіксовано ускладнення з боку судинного доступу у вигляді тромбозу стегнової артерії. Одного пораненого не вдалось врятувати, що, найімовірніше, пов'язане із затримкою евакуації з попереднього етапу (постійний обстріл противником), тяжкістю поранення та масивною крововтратою. **Висновки.** Доведено, що застосування REBOA в умовах бойових дій дозволяє не лише стабілізувати гемодинаміку у поранених з тяжкою поєднаною травмою та кровотечею, але й здійснити успішну евакуацію на вищий рівень медичного забезпечення з метою кінцевої зупинки внутрішньої кровотечі. REBOA може бути успішно використана на догоспітальному етапі. Це потребує визначення чітких показань до застосування методики, навчання медичного персоналу та забезпечення балонними катетерами медичних підрозділів Збройних сил України.

Ключові слова: балонна оклюзія аорти; REBOA; бойова травма; кровотеча; гемотрансфузія; геморагічний шок; контроль пошкоджень; війна в Україні

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2024

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

Для кореспонденції: Сіваш Юрій Юрійович, аспірант кафедри хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: y.sivash@gmail.com; тел.: +380 (66) 015-07-23; судинний хірург, ординатор клініки судинної хірургії, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», вул. Госпітальна, 18, м. Київ, 01133, Україна

For correspondence: Yuriy Sivash, PhD-student at the Department of Surgery with a Course of Emergency and Vascular Surgery, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: y.sivash@gmail.com; phone: +380 (66) 015-07-23; Vascular Surgeon, Postgraduate Student of the Department of Vascular Surgery, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Hospitalna st., 18, Kyiv, 01133, Ukraine

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

Вступ

Головною причиною загибелі на полі бою є кровотеча та геморагічний шок. Аналіз результатів лікування поранених в Іраку та Афганістані (2001–2011) показав, що 1/4 смертей на полі бою можна було б запобігти. В 90 % вони спровоковані саме кровотечею (67,2 % — кровотеча з тулуба, 19,2 % — пахова та пахвинна ділянки, 13,5 % — кінцівки). Важливо, що 9 з 10 смертей виникали на догоспітальному етапі [1]. Для зупинки кровотечі з кінцівок розроблені та активно застосовуються турнікети, що вже довели свою ефективність під час бойових дій. Внутрішня кровотеча не піддається компресії ззовні, а тому залишається вкрай актуальною та предметом сучасних досліджень [2–4].

Завдяки стрімкому розвитку ендovasкулярної хірургії, активному впровадженню концепції реанімації та інтенсивної терапії при травмі (damage control resuscitation) сьогодні реанімаційна ендovasкулярна балонна оклюзія аорти (REBOA) розглядається як ефективний та малотравматичний метод контролю кровотечі у гемодинамічно нестабільних пацієнтів [5–9]. Балонний катетер REBOA вводиться через стегнову артерію, роздувається в грудній або інфраренальній аорті з метою тимчасової зупинки притоку крові до органів черевної порожнини і таза. Таким чином, стабілізація стану хворого на тлі адекватної трансфузійної терапії дозволяє виконати лапаротомію та провести остаточну зупинку кровотечі (перев'язку/прошивання джерела кровотечі, фіксацію нестабільних переломів кісток таза, заочеревинну тампонаду таза) [4].

Аналіз літератури останніх 5 років свідчить про зростаючу кількість успішних випадків застосування балонної оклюзії аорти при бойовій травмі [10–13]. У статті автори діляться першим досвідом застосування REBOA у поранених з внутрішньою кровотечею.

Мета роботи: продемонструвати можливості REBOA як методики контролю кровотечі та реанімації у поранених з геморагічним шоком в умовах війни в Україні.

Матеріали та методи

У 2022–2024 рр. п'ять військовослужбовців ЗСУ отримали мінно-вибухові поранення на Сході України внаслідок обстрілу військами РФ та доставлені з ознаками внутрішньої кровотечі на перший та другий рівні медичного забезпечення (Role 1, 2). З метою стабілізації їх стану і тимчасової зупинки внутрішньої кровотечі хірургічними групами, що працювали на базі цивільних лікувальних закладів, застосовано реанімаційну балонну оклюзію аорти — REBOA. Тривалість евакуації від моменту поранення до доставки на перший та другий рівні медичного забезпечення становить від 50 хвилин до 3 годин. Вік поранених — від 24 до 45 років.

Результати

На першому рівні медичного забезпечення (Role 1) пацієнтам налагоджено центральний венозний доступ, інфузійну терапію (кристалоїди, колоїди), зокрема введення 1 г транексамової кислоти, 1 г цефтріаксону. У зв'язку з нестабільністю стану виконано інтубацію та



Рисунок 1. Встановлення REBOA хірургами передової хірургічної групи під контролем УЗД

розпочато введення симпатоміметиків. Усім пацієнтам при надходженні виконано ультразвукове дослідження органів грудної клітки та черевної порожнини за FAST-протоколом. З огляду на фізикальний статус, вітальні показники (стійка гіпотензія, тахіпноє, знижена оксигенація крові), а також дані FAST-протоколу (ознаки вільної рідини в черевній порожнині, відсутність гемотораксу) приймалось рішення щодо проведення REBOA. Встановлення та роздування балонного катетера REBOA проводилось хірургами, що працювали у складі стабілізаційних пунктів або ж передових хірургічних груп. Балонний катетер вводили шляхом пункції загальної стегнової артерії під УЗД-контролем (2 випадки), відкритим доступом (2 випадки) та наосліп (1 випадок).

Як балонний катетер REBOA ми використовували низькопрофільні катетери COBRA-OS 4 Fr (Канада) та ER-REBOA 7 Fr (США). Позиціонування балонного катетера проводилось за зовнішніми анатомічними орієнтирами (3 випадки) та під УЗ-контролем (2 випадки). Рентгенологічний контроль був недоступним.

У всіх випадках балонний катетер позиціоновано у зоні I, зокрема в одному випадку балон переміщено із зони I до зони III з метою контролю джерела крово-

течі. У 3 пацієнтів середній систолічний артеріальний тиск до оклюзії аорти становив 70 мм рт.ст. (табл. 1), у 2 пацієнтів він не визначався. Роздування балонного катетера проводилось за допомогою шприца (з набору COBRA-OS або ER-REBOA) та фізіологічного розчину. З метою контролю внутрішньоаортального тиску, ступеня балонної оклюзії ми використовували пристрій Centurion COMPASS. Після роздування балонного катетера підйом систолічного артеріального тиску в середньому становив 115–120 мм рт.ст. Здування балона проводилось повільно протягом 5 хвилин. Час роздування балона становив: у зоні I — 25 хвилин, у зоні III — 20 хвилин. Балонний катетер та інтродюсер видалено одразу після досягнення кінцевої зупинки кровотечі.

Інтраопераційно проводилась гемотрансфузія еритроцитарної маси, свіжозамороженої плазми, цільної крові. Після видалення інтродюсера застосовували ма-

нуальну компресію місця пункції загальної стегнової артерії (3 випадки) та ушивання артеріотомного отвору (2 випадки). Ускладнення з боку судинного доступу у вигляді тромбозу стегнової артерії зареєстровано в одного пацієнта. Після виконання тромбектомії кровотік у кінцівці успішно відновлено.

Двоє пацієнтів перенесли клінічну смерть. Після проведення успішних реанімаційних заходів та застосування REBOA їх евакуйовано на вищий рівень медичного забезпечення (Role 2). На другому рівні медичного забезпечення (Role 2) 5 пораненим з ознаками внутрішньої кровотечі, що триває, виконана лапаротомія та кінцева зупинка кровотечі.

Джерелом кровотечі були: нестабільний перелом кісток таза та поранення здухвинних судин (2 клінічні випадки), поранення правої ниркової артерії (1 випадок), поранення нижньої порожнистої вени та печінки (2 клінічні випадки).

Таблиця 1. Технічні характеристики застосованої методики REBOA у гемодинамічно нестабільних пацієнтів з ознаками внутрішньої кровотечі

Клінічний випадок	1	2	3	4	5
Систолічний тиск до REBOA, мм рт.ст.	80	–	60	70	–
Артеріальний доступ	Пункція	Відкритий	Пункція	Пункція	Відкритий
Зона введення катетера	Зона I	Зона I → III	Зона I	Зона I	Зона I
Тривалість балонної оклюзії, хв	30	Зона I — 29, зона III — 21	30	20	15
Систолічний тиск після роздування балона REBOA, мм рт.ст.	130	115	110	120	100
Катетер-асоційовані ускладнення	–	Тромбоз стегнової артерії	–	–	–
Спосіб закриття пункційного отвору	Мануальна компресія	Ушивання артеріотомії	Мануальна компресія	Мануальна компресія	Ушивання артеріотомії
Використані балонні катетери	ER-REBOA 7 Fr	ER-REBOA 7 Fr	COBRA-OS 4 Fr	COBRA-OS 4 Fr	COBRA-OS 4 Fr

Таблиця 2. Характеристика джерел кровотечі та способів її контролю в поранених після застосування REBOA

Клінічний випадок	1	2	3	4	5
Механізм поранення	МВТ	МВТ	МВТ	МВТ	Кульове
Джерело кровотечі	Внутрішня клубова артерія та вена	Внутрішня клубова артерія та вена, нестабільний перелом кісток таза, рана сідничної ділянки	Нижня порожниста вена, верхня брижова вена, мала кривизна шлунка та ліва частина печінки	Розрив правої ниркової артерії (у кількох місцях)	VI–VII сегменти печінки, брижа ободової та тонкої кишки, множинні пошкодження нижньої порожнистої вени, правої загальної клубової вени
Контроль кровотечі	Лігування здухвинних судин	Лігування внутрішніх клубових артерій, тампонада таза	Ушивання нижньої порожнистої вени, верхньої брижової вени	Лігування правої ниркової артерії та вени	Лігування судин брижі тонкої та ободової кишки, тампонування печінки та заочеревинного простору
Результат	Евакуація	Евакуація	Евакуація	Евакуація	Помер

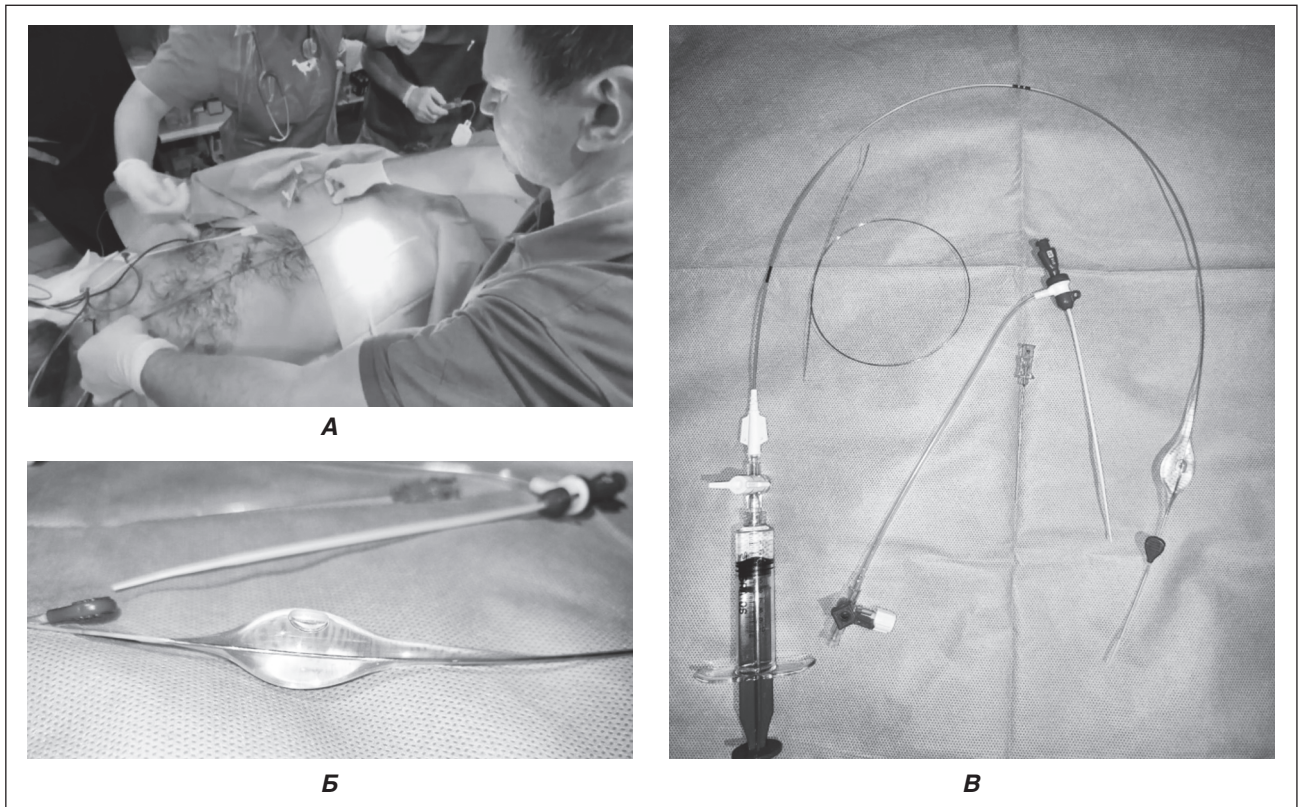


Рисунок 2: А. Позиціонування балонного катетера за зовнішніми анатомічними орієнтирами. Б. Вигляд роздутого балонного катетера COBRA-OS 4 Fr (Канада). В. Готовий до застосування набір REBOA

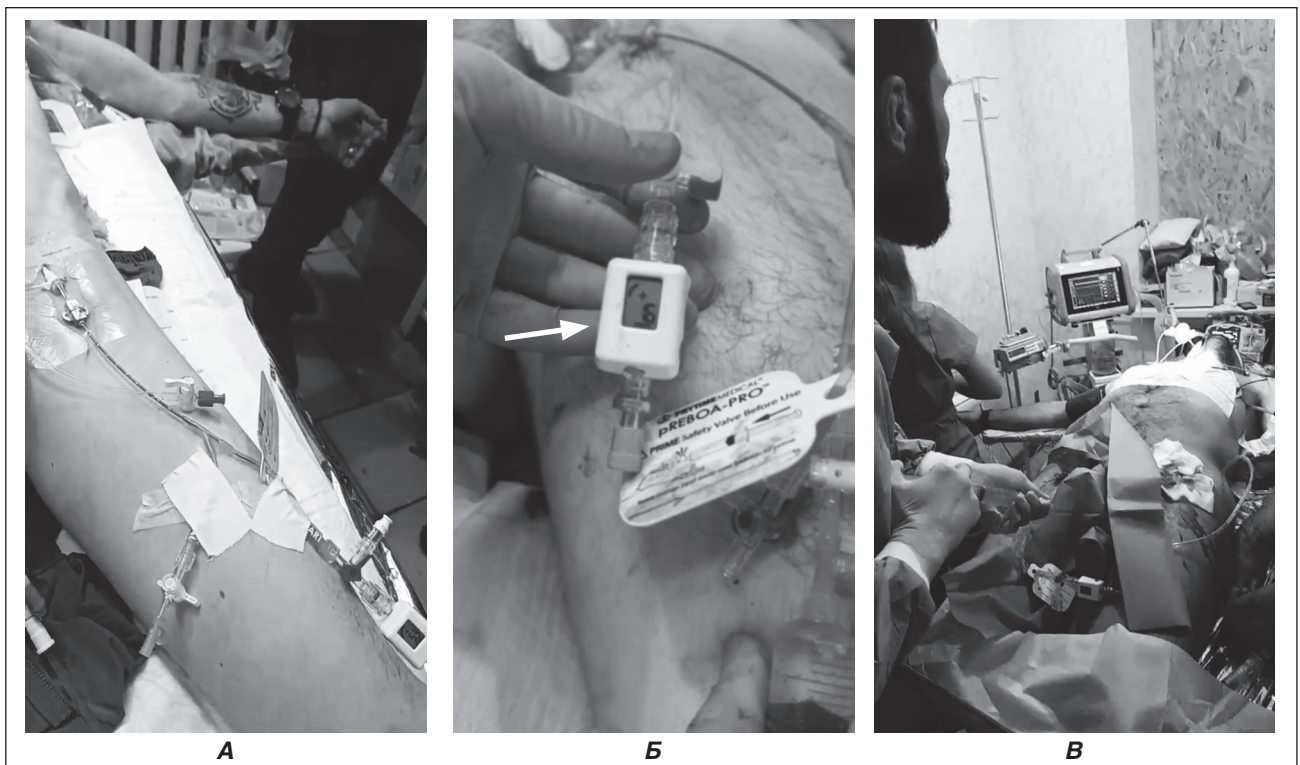


Рисунок 3: А. Поранений С., 24 років, з вогнепальним проникним пораненням поперекової ділянки та ознаками внутрішньої кровотечі. На Role 1 встановлено балонний катетер ER-REBOA 7 Fr (тимчасова зупинка кровотечі, стабілізація гемодинаміки). На Role 2 — лапаротомія, лігування ниркової артерії, вени з нефректомією. Б. Centurion COMPASS (вказано стрілкою) використано для вимірювання внутрішньоаортального тиску та ступеня оклюзії аорти. В. Встановлення REBOA на рівні Role 1 (в умовах протишокової) пацієнту з вогнепальним проникним пораненням живота. На Role 2 — лапаротомія, ушивання дефектів нижньої порожнистої вени, верхньої брижової вени, шлунка, тіла підшлункової залози, лівої частки печінки

Чотирьох пацієнтів вдалось евакуювати на наступні рівні медичного забезпечення. Одного пораненого не вдалось врятувати, що, найімовірніше, пов'язано із затримкою евакуації, тяжкістю поранення та масивною крововтратою.

Обговорення

У статті вперше описано досвід застосування REBOA у поранених з геморагічним шоком під час війни в Україні. У серії клінічних випадків балонна оклюзія аорти застосовувалась як метод тимчасової зупинки кровотечі та з метою стабілізації гемодинаміки поранених на першому та другому рівнях медичного забезпечення (Role 1, 2). Надання медичної допомоги проводилось в умовах обмежених ресурсів. Завданням хірургічної групи, що надає таку допомогу, є перш за все збереження життя поранених. Четверо поранених вижили. Військовослужбовець, що доставлений у стані клінічної смерті (3 години після поранення), загинув. Таким чином, балонна оклюзія аорти дозволила тимчасово стабілізувати стан пацієнта та провести необхідні лікувально-діагностичні заходи.

Методика ендovasкулярної балонної оклюзії аорти не є інноваційною. Перший досвід її застосування описаний американським військовим хірургом Карлом Хьюзом у 1954 році під час Корейської війни. Він використав її для контролю кровотечі у пацієнтів з тяжкими пораненнями грудної клітки та живота. Незважаючи на стабілізацію показників гемодинаміки, обидва пацієнти померли [14]. Слабкий розвиток технологій, складність виконання маніпуляції в ті часи не дозволили широко запровадити REBOA в клінічну практику. У 2015 р. зусиллями Міністерства оборони США та Мічиганського університету розроблений перший балонний катетер ER-REBOA, що не потребував рентген-контролю, був компактным та вводився шляхом пункції артеріальної стінки [15]. У 2018 р. разом із трансфузією цільної крові REBOA увійшла до протоколів Збройних сил США з надання «розширеної» догоспітальної допомоги, метою якої є зупинка, зокрема, внутрішньочеревної кровотечі [4, 9, 16].

У літературі описано практичне застосування REBOA у пацієнтів з геморагічним шоком не лише в цивільній медицині (паренхіматозні кровотечі, гастродуоденальні та післяпологові кровотечі, розрив аневризми черевної аорти, нестабільні переломи кісток таза), а й при бойовій травмі [10–13, 17, 18]. Так, американські хірургічні групи спеціального призначення (SOST) за 18 місяців роботи поблизу зони бойових зіткнень виконали 20 REBOA пораненим з вогнепальними та мінно-вибуховими пораненнями [11]. Пацієнти перебували у геморагічному шоці. Усіх поранених вдалось доставити живими на наступний етап медичної евакуації. Автори також опублікували випадок успішного використання REBOA хірургічною групою спеціального призначення (SOST) при одночасному надходженні двох пацієнтів із ознаками внутрішньої кровотечі, що перебували у стані геморагічного шоку та потребували оперативного втручання. Єдиним хірургом цього підрозділу було застосовано балонну оклюзію аорти одночасно в обох пацієнтів з метою стабілізації стану, що дало можливість викона-

ти лапаротомію та зупинити мезентеріальну кровотечу [10]. У 2020 р. вперше опубліковано клінічний випадок використання часткової реанімаційної балонної оклюзії аорти на борту гвинтокрила під час евакуації пораненого з тяжким вогнепальним проникним пораненням голови з метою підтримки церебральної перфузії [18]. Британські та канадські вертолітні підрозділи MERT (Medical Emergency Response Team) мають на борту усе необхідне для проведення реанімаційних заходів, що дозволяє проводити балонну оклюзію аорти просто на борту CH-47 Chinook під час евакуації поранених [19].

Головною метою застосування REBOA в хірургії пошкоджень є тимчасова зупинка триваючої внутрішньої кровотечі, а також поліпшення коронарної, церебральної перфузії, централізація кровообігу, зменшення кровотоку в нижній частині тулуба [20]. REBOA дозволяє суттєво знизити обсяг крововтрати, а також стабілізувати гемодинаміку пацієнта [21]. Подібний гемодинамічний ефект виникає під час виконання реанімаційної торакотомії з накладенням затискача на аорту, проте цей маневр займає більше часу, є досить травматичним, створює додаткову інтраопераційну кровотрату [6].

Згідно з Керівництвом з клінічної практики JTS REBOA CPG [22], балонна оклюзія аорти може виконуватись пацієнтам зі стійкою гіпотензією (сistolічний тиск < 90 мм рт.ст.), якщо джерелом кровотечі є інтраабдомінальна, внутрішньотазава кровотеча або кровотеча з вузлових ділянок (пах, сідниці). Протипоказаннями до REBOA вважають: проникне поранення грудної клітки, травматичну зупинку серця, локалізацію джерела кровотечі проксимальніше від місця встановлення балонного катетера (підключична, сонна артерія) [9]. Перед виконанням REBOA слід виключити у поранених ознаки гемотораксу: балонна оклюзія аорти може посилити таку кровотечу, тому її краще усунути шляхом торакотомії або стернотомії. Для цього ми проводили ультразвукове дослідження ОГК (FAST-протокол), за потреби — торакоцентез. У разі виявлення ознак вільної рідини в черевній порожнині (FAST+) хірурги передової хірургічної групи виконували лапаротомію. У разі нестабільного перелому кісток таза та за відсутності ознак вільної рідини в черевній порожнині (FAST–) ми розміщали балонний катетер REBOA із зони I до зони III, застосовували тампонаду таза з подальшою зовнішньою його фіксацією.

Завдяки балонним катетерам REBOA нам вдалось провести оперативні втручання в поранених малотравматично, без рентгенологічного контролю. Аналіз літературних даних свідчить про те, що менший розмір балонного катетера викликає менше ускладнень з боку судинного доступу [23–26]. У своїй практиці ми застосовували низькопрофільні балонні катетери розмірами 4 Fr (COBRA-OS, Канада) та 7 Fr (ER-REBOA, США). Лише в одному випадку розвинувся тромбоз стегнової артерії за відкритого доступу, який усунули шляхом тромбектомії. Пункцію загальної стегнової артерії ми проводили під УЗД-контролем (у 2 випадках), відкрито (у 2 випадках) та наосліп (в 1 випадку). Дані літератури вказують, що до 50 % усіх випадків потребують саме відкритого доступу [27]. Після видалення інтродюсера

використовували мануальну компресію місця пункції загальної стегнової артерії (3 випадки) та ушивання артеріотомного отвору (2 випадки). Позиціонування балона в аорті проводилось за зовнішніми анатомічними орієнтирами (3 випадки) та з використанням УЗД (2 випадки). Середня тривалість оклюзії аорти в зоні І становила 25 хвилин, тому ускладнень з боку застосування REBOA не було зафіксовано. Слід пам'ятати, що зі зростанням тривалості балонної оклюзії аорти ризик ускладнень (абдомінальний компартмент-синдром, ішемія кишечника та тазових органів, кінцівки) також зростає. Тривалість допустимої оклюзії аорти не повинна перевищувати 30 хвилин [28]. Обов'язковим компонентом успішної REBOA є чітка та суворі похвилинна фіксація усіх етапів оклюзії аорти із заповненням реєстраційної форми, передача цієї інформації на наступні рівні медичного забезпечення.

Висновки

Надання медичної допомоги пораненим з внутрішньою кровотечею в умовах бойових дій залишається складною та невирішеною проблемою. Наведені клінічні випадки ще раз демонструють високу ефективність REBOA в умовах обмежених ресурсів як методу тимчасового гемостазу у вкрай тяжких поранених з активною внутрішньою кровотечею. REBOA дозволяє стабілізувати гемодинаміку, здійснити евакуацію на вищий рівень надання медичної допомоги та провести кінцеву зупинку інтраабдомінальної, тазової кровотечі. Ефективність надання медичної допомоги буде залежати перш за все від єдиного розуміння хірургом та анестезіологом принципів damage control, належної інфузійно-трансфузійної терапії та чіткого виконання усіх етапів балонної оклюзії аорти. Швидке виконання оперативного втручання, негайне видалення компонентів REBOA (балонний катетер, інтродюсер) після досягнення кінцевої зупинки кровотечі, чітка фіксація часових показників та параметрів гемодинаміки пацієнта під час процедури дозволяє запобігти розвитку можливих ускладнень (ішемія кишечника та нирок, артеріальний тромбоз). Широке впровадження REBOA на догоспітальному етапі в умовах сучасних бойових дій є досить складним завданням, що потребує, з однієї сторони, визначення алгоритму та чітких показань до застосування REBOA, навчання медичного персоналу (хірурги, анестезіологи) та забезпечення балонними катетерами REBOA (закордонного або ж власного виробництва), а з іншої — дозволяє зберегти життя вкрай тяжким пораненим з ознаками активної внутрішньої кровотечі.

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

Внесок авторів. Гуменюк К.В. — ідея та розробка дизайну дослідження; Сіваш Ю.Ю. — аналіз літературних джерел, написання тексту, збір даних; Роговський В.М., Бешлей Д.М. — участь у підготовці та редагуванні рукопису; Слободянюк А.Т. — корекція виконаної роботи, аналіз отриманих результатів.

Список літератури

1. Eastridge BJ, Mabry RL, Seguin P, Cantrell J, Tops T, et al. Death on the battlefield (2001–2011). *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73:S431–S437. doi: 10.1097/ta.0b013e3182755dce.
2. Morrison JJ, Rasmussen TE. Noncompressible torso hemorrhage: a review with contemporary definitions and management strategies. *Surg Clin North Am.* 2012 Aug;92(4):843–58, vii. doi: 10.1016/j.suc.2012.05.002.
3. Stannard A, Morrison JJ, Scott DJ, Ivatury RA, Ross JD, Rasmussen TE. The epidemiology of noncompressible torso hemorrhage in the wars in Iraq and Afghanistan. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;74(3):830–4. doi: 10.1097/ta.0b013e31827a3704.
4. Fisher AD, Washburn G, Powell D, Callaway DW, Miles EA, et al. Damage control resuscitation in prolonged field care damage control resuscitation in prolonged field care. *J Spec Oper Med.* 2018;18(3):109. doi: 10.55460/a9kj-naig.
5. Ball CG, Wyrzykowski AD, Nicholas JM, Rozycki GS, Feliciano DV. A decade's experience with balloon catheter tamponade for the emergency control of hemorrhage. *J Trauma.* 2011;70(2):330–3. doi: 10.1097/ta.0b013e318203285c.
6. Moore LJ, Brenner M, Kozar RA, Pasley J, Wade CE, et al. Implementation of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta as an alternative to resuscitative thoracotomy for noncompressible truncal hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;79(4):523–32. doi: 10.1097/ta.0000000000000809.
7. Bulger EM, Perina DG, Qasim Z, Beldowicz B, Brenner M, et al. Clinical use of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) in civilian trauma systems in the USA, 2019: a joint statement from the American College of Surgeons Committee on Trauma, the American College of Emergency Physicians, the National Association of Emergency Medical Services Physicians and the National Association of Emergency Medical Technicians. *Trauma Surg Amp Acute Care Open.* 2019;4(1):e000376. doi: 10.1136/tsaco-2019-000376.
8. Ordoñez CA, Parra M, Caicedo Y, Padilla N, Rodriguez F, et al. REBOA as a new damage control component in hemodynamically unstable noncompressible torso hemorrhage patients. *Colomb Medica.* 2020. doi: 10.25100/cm.v5i14.4506.
9. Cannon J, Morrison J, Lauer C, Grabo D, Polk T, et al. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) for hemorrhagic shock. *Mil Med.* 2018;183(suppl. 2):55–9. doi: 10.1093/milmed/usy143.
10. Manley J, Le AT, Nam JJ. A case report of simultaneous hypotensive patients managed with concurrent REBOA in a single-surgeon, austere combat casualty environment. *J Endovasc Resusc Trauma Manag.* 2018;2(2). doi: 10.26676/jevmt.v2i2.47.
11. Northern DM, Manley JD, Lyon R, Farber D, Mitchell BJ, et al. Recent advances in austere combat surgery: Use of aortic balloon occlusion as well as blood challenges by special operations medical forces in recent combat operations. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;85:S98–S103. doi: 10.1097/ta.0000000000001966.
12. Manley JD, Mitchell BJ, DuBose JJ, Rasmussen TE. A modern case series of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) in an out-of-hospital, combat casualty care setting. *J Spec Oper Med.* 2017;17(1):1. doi: 10.55460/9h3h-5ggs.
13. De Schoutheete JC, Fourneau I, Waroquier F, De Cupere L, O'Connor M, et al. Three cases of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) in austere pre-hospital environment — technical and methodological aspects. *World J Emerg Surg.* 2018;13(1). doi: 10.1186/s13017-018-0213-2.

14. Hughes CW. Use of an intra-aortic balloon catheter tamponade for controlling intra-abdominal hemorrhage in man. *Surgery*. 1954 Jul;36(1):65-8.

15. Surgeons on REBOA: the who, what, when and where of the technology. Available from: <https://www.generalsurgerynews.com/In-the-News/Article/03-19/Surgeons-on-REBOA-The-Who-What-When-and-Where-of-the-Technology/54313?sub=6CB4505D3F4E7434F342E8CEDDD36EA48483E49B459AF20B8C3C8A9101426>.

16. Butler FK Jr, Holcomb JB, Shackelford SA, Barbabella S, Bailey JA, et al. Advanced Resuscitative Care in Tactical Combat Casualty Care: TCCC Guidelines Change 18-01:14 October 2018. *J Spec Oper Med*. 2018;18(4):37-55. doi: 10.55460/YJB8-ZC0Y.

17. Khan M. REBOA in the Role 2 Afloat environment. *J R Army Med Corps*. 2019 Jun;165(3):212. doi: 10.1136/jramc-2018-001014.

18. Brown SR, Reed DH, Thomas P, Simpson C, Ritchie JD. Successful Placement of REBOA in a Rotary Wing Platform Within a Combat Theater: Novel Indication for Partial Aortic Occlusion. *J Spec Oper Med*. 2020;20(1):34-36. doi: 10.55460/787R-5MUN.

19. Thomas A. An overview of the medical emergency response team (MERT) in Afghanistan: a paramedic's perspective. *J Paramed Pract*. 2014;6(6):296-302. doi: 10.12968/jpar.2014.6.6.296.

20. Hörer TM, Pirouzram A, Khan M, Brenner M, Cotton B, et al.; Damage Control Resuscitation Committee. Endovascular resuscitation and trauma management (EVTM)-practical aspects and implementation. *Shock*. 2021 Dec 1;56(1S):37-41. doi: 10.1097/SHK.0000000000001529.

21. Handolin L, Vänni V, Reva V. Penetrating trauma. Cham: Springer International Publishing; 2023. *Practical Approach to REBOA*; p. 191-202. doi: 10.1007/978-3-031-47006-6_23.

22. Joint Trauma System Clinical Practice Guideline (JTS CPG). *Damage Control Resuscitation (DCR) in Prolonged Field Care (PFC)*.

Available from: https://jts.health.mil/assets/docs/cpgs/Damage_Control_Resuscitation_PFC_01_Oct_2018_ID73.pdf.

23. Matsumura Y, Matsumoto J, Kondo H, Idoguchi K, Ishida T, et al. Early arterial access for resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta is related to survival outcome in trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;85(3):507-11. doi: 10.1097/ta.0000000000002004.

24. Romagnoli A, Teeter W, Pasley J, Hu P, Hoehn M, et al. Time to aortic occlusion. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;83(6):1161-4. doi: 10.1097/ta.0000000000001665.

25. Brenner M, Moore L, Teeter W, Hu P, Yang S, et al. Exclusive clinical experience with a lower profile device for resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA). *Am J Surg*. 2019;217(6):1126-9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.11.029.

26. Matsumura Y, Matsumoto J, Kondo H, Idoguchi K, Ishida T, et al. Fewer REBOA complications with smaller devices and partial occlusion: evidence from a multicentre registry in Japan. *Emerg Med J*. 2017;34(12):793-9. doi: 10.1136/emmermed-2016-206383.

27. Joint trauma system clinical practice guideline (JTS CPG). *Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) for hemorrhagic shock (CPG ID:38)*. Available from: https://jts.health.mil/assets/docs/cpgs/Damage_Control_Resuscitation_PFC_01_Oct_2018_ID73.pdf.

28. Davidson AJ, Russo RM, Reva VA, Brenner ML, Moore LJ, et al. The pitfalls of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;84(1):192-202. doi: 10.1097/ta.0000000000001711.

Отримано/Received 01.08.2024

Рецензовано/Revised 11.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 20.08.2024

Information about authors

Kostyantyn Gumeniuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Colonel of the Medical Service, Chief Surgeon of the Command of the Medical Forces of the Ukraine Armed Forces, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; e-mail: gkv73@ukr.net; phone: +380 (67) 976-36-17; <https://orcid.org/0000-0001-8892-4061>

Yuriy Sivash, PhD-student at the Department of Surgery with a Course of Emergency and Vascular Surgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: y.sivash@gmail.com; phone: +380 (66) 015-07-23; Vascular Surgeon, Postgraduate Student of the Department of Vascular Surgery, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7956-6378>

Volodymyr Rogovskyi, Chief of the Department of Vascular Surgery, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; e-mail: rogovskiyksh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4975-0836>

Dmytro Beshley, PhD in Medicine, Assistant, Department of Surgery 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: dbeshley@ukr.net; Cardiovascular Surgeon, Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4194-517X>

Alina Slobodianiuk, PhD-student at the Department of Surgery, Anesthesiology and Intensive Care, PhD-student and Senior Laboratory Assistant at the Department of Maxillofacial Surgery and Modern Dental Technologies, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: malinatarasovna@gmail.com; Anesthesiologist, Postgraduate Student at the Department of Resuscitation and Intensive Care, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0951-027X>

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. K. Gumeniuk — idea and design of the study; Iu. Sivash — data collection and statistical analysis; V. Rogovskyi, D. Beshley — participated in the preparation and editing of the manuscript; A. Slobodianiuk — correction of the performed work, analysis of the obtained results.

K.V. Gumeniuk^{1,2}, Yu.Yu. Sivash^{2,4}, V.M. Rogovskyi², D.M. Beshley^{3,5}, A.T. Slobodianiuk^{2,4}

¹Command of the Medical Forces of the Ukraine Armed Forces, Kyiv, Ukraine

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

³Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lviv, Ukraine

⁴Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁵Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

First experience of endovascular balloon occlusion of the aorta in the wounded with hemorrhagic shock during the war in Ukraine

Abstract. Background. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) is used worldwide to stop bleeding in trauma and wounds in patients with hemorrhagic shock. REBOA allows for the hemodynamic stabilization, patient transportation and

final bleeding control. The study aims to demonstrate the capabilities of REBOA as a method of bleeding control in the wounded with hemorrhagic shock in the context of war in Ukraine. **Materials and methods.** Five AFU servicemen who sustained mine-blast wounds

in the Eastern Ukraine as a result of shelling by Russian troops were delivered with signs of internal bleeding and hemorrhagic shock to the primary and secondary levels of medical care (Role 1, 2). The REBOA balloon catheter was inserted and inflated by surgeons working in stabilization centers or advanced surgical teams. Upon admission, all patients underwent chest and abdominal ultrasound according to the FAST protocol. We used COBRA-OS 4 Fr and ER-REBOA 7 Fr balloon catheters. The positioning of the balloon in the aorta was performed according to external anatomical landmarks (3 cases) and ultrasound (2 cases). In all clinical cases, the balloon catheter was placed in zone I. In one case, the balloon was moved from zone I to zone III (control of the source of bleeding). The duration of aortic occlusion ranged from 15 to 50 minutes. Immediately after removal of the introducer, manual compression of the puncture site was used (3 cases) or suturing of the arteriotomy (2 cases). **Results.** The sources of bleeding in our clinical cases were injuries of the iliac vessels (2 cases), the renal artery (1 case), and

injuries of the inferior vena cava and liver (2 cases). Four patients were evacuated to a higher level of medical care after the REBOA was installed. In one case, there were complications from vascular access (femoral artery thrombosis). We were unable to save one wounded soldier, most likely due to the delay in evacuation from the previous stage, the severity of injury, and massive blood loss. **Conclusions.** As our observations have shown, the use of REBOA in combat conditions allows not only to stabilize hemodynamics in the wounded with severe combined trauma and bleeding but also to conduct a successful evacuation to a higher level of medical care to stop bleeding ultimately. REBOA can be successfully used at the prehospital stage. This requires clearly defined indications for the technique's use, training of medical personnel, and provision of balloon catheters to medical units of the Armed Forces of Ukraine. **Keywords:** balloon occlusion of the aorta; REBOA; combat trauma; bleeding; blood transfusion; hemorrhagic shock; damage control; war in Ukraine

UDC 616.132+616.136-089.819.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.6.2024.1754>K.V. Gumeniuk^{1,2}, Yu.Yu. Sivash^{2,4}, V.M. Rogovsky², D.M. Beshley^{3,5}, A.T. Slobodianiuk^{2,4}¹Command of the Medical Forces of the Ukraine Armed Forces, Kyiv, Ukraine²National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine³Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lviv, Ukraine⁴Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine⁵Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

First experience of endovascular balloon occlusion of the aorta in the wounded with hemorrhagic shock during the war in Ukraine

Abstract. Background. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) is used worldwide to stop bleeding in trauma and wounds in patients with hemorrhagic shock. REBOA allows for the hemodynamic stabilization, patient transportation and final bleeding control. The study aims to demonstrate the capabilities of REBOA as a method of bleeding control in the wounded with hemorrhagic shock in the context of war in Ukraine. **Materials and methods.** Five AFU servicemen who sustained mine-blast wounds in the Eastern Ukraine as a result of shelling by Russian troops were delivered with signs of internal bleeding and hemorrhagic shock to the primary and secondary levels of medical care (Role 1, 2). The REBOA balloon catheter was inserted and inflated by surgeons working in stabilization centers or advanced surgical teams. Upon admission, all patients underwent chest and abdominal ultrasound according to the FAST protocol. We used COBRA-OS 4 Fr and ER-REBOA 7 Fr balloon catheters. The positioning of the balloon in the aorta was performed according to external anatomical landmarks (3 cases) and ultrasound (2 cases). In all clinical cases, the balloon catheter was placed in zone I. In one case, the balloon was moved from zone I to zone III (control of the source of bleeding). The duration of aortic occlusion ranged from 15 to 50 minutes. Immediately after removal of the introducer, manual compression of the puncture site was used (3 cases) or suturing of the arteriotomy (2 cases). **Results.** The sources of bleeding in our clinical cases were injuries of the iliac vessels (2 cases), the renal artery (1 case), and injuries of the inferior vena cava and liver (2 cases). Four patients were evacuated to a higher level of medical care after the REBOA was installed. In one case, there were complications from vascular access (femoral artery thrombosis). We were unable to save one wounded soldier, most likely due to the delay in evacuation from the previous stage, the severity of injury, and massive blood loss. **Conclusions.** As our observations have shown, the use of REBOA in combat conditions allows not only to stabilize hemodynamics in the wounded with severe combined trauma and bleeding but also to conduct a successful evacuation to a higher level of medical care to stop bleeding ultimately. REBOA can be successfully used at the prehospital stage. This requires clearly defined indications for the technique's use, training of medical personnel, and provision of balloon catheters to medical units of the Armed Forces of Ukraine.

Keywords: balloon occlusion of the aorta; REBOA; combat trauma; bleeding; blood transfusion; hemorrhagic shock; damage control; war in Ukraine

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2024

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

Для кореспонденції: Сіваш Юрій Юрійович, аспірант кафедри хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: y.sivash@gmail.com; тел.: +380 (66) 015-07-23; судинний хірург, ординатор клініки судинної хірургії, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», вул. Госпітальна, 18, м. Київ, 01133, Україна

For correspondence: Yuriy Sivash, PhD Student at the Department of Surgery with a Course of Emergency and Vascular Surgery, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: y.sivash@gmail.com; phone: +380 (66) 015-07-23; Vascular Surgeon, Postgraduate Student of the Department of Vascular Surgery, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Hospitalna st., 18, Kyiv, 01133, Ukraine

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

Introduction

The leading cause of death on the battlefield is bleeding and hemorrhagic shock. An analysis of treatment outcomes in the wounded in Iraq and Afghanistan (2001–2011) showed that 1/4 of deaths on the battlefield could have been prevented. 90 % of them were caused by bleeding: 67.2 % — bleeding from the torso, 19.2 % — inguinal and groin areas, 13.5 % — limbs. It is essential that 9 out of 10 deaths occurred in the prehospital stage [1]. Tourniquets have been developed and actively used to stop bleeding from the extremities, and they have already proven effective during combat operations. Internal bleeding is not amenable to external compression and, therefore, remains highly relevant and the subject of modern research [2–4].

Due to the rapid development of endovascular surgery and the active implementation of damage control resuscitation, resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) is now considered an effective and minimally traumatic method for bleeding control in hemodynamically unstable patients [5–9]. The REBOA balloon catheter is inserted through the femoral artery and inflated in the thoracic or infrarenal aorta to stop blood flow to the abdominal and pelvic organs temporarily.

Thus, stabilization of the patient's condition against the background of adequate transfusion therapy allows for laparotomy and final bleeding control (ligation/stitching of the bleeding source, fixation of unstable pelvic fractures, retroperitoneal pelvic tamponade) [4].

An analysis of the literature of the last five years shows a growing number of successful cases of balloon occlusion of the aorta in combat trauma [10–13]. In this article, the authors share their first experience using REBOA for internal bleeding.

The purpose of the study was to demonstrate the capabilities of REBOA as a technique for bleeding control and resuscitation in wounded with hemorrhagic shock in the context of the war in Ukraine.

Materials and methods

In 2022–2024, five service members of the Armed Forces of Ukraine sustained mine-blast wounds in the Eastern Ukraine as a result of shelling by Russian troops and were delivered with signs of internal bleeding to the primary and secondary care centers (Role 1, 2). In order to stabilize their condition and temporarily stop internal bleeding, surgical teams working at civilian hospitals applied REBOA. The evacuation duration from the moment of injury to evacuation to the primary and secondary levels of medical care ranges from 50 minutes to 3 hours. The age of the wounded was 24–45 years.

Results

At the first level of medical care (Role 1), patients were provided with central venous access and infusion therapy (crystalloids, colloids), including administering 1 g of tranexamic acid and 1 g of ceftriaxone. Due to the instability of the condition, intubation was performed, and sympathomimetics were started. Upon admission, all patients underwent chest and abdominal ultrasound according to the FAST protocol. Given the physical status, vital signs (persistent



Figure 1. REBOA placement by surgeons of the forward surgical team under ultrasound guidance

hypotension, tachypnea, decreased blood oxygenation), as well as the FAST protocol data (symptoms of free fluid in the abdominal cavity, absence of hemothorax), a decision was made to perform REBOA.

The REBOA catheter was inserted and inflated by surgeons working in stabilization centers or advanced surgical teams. The balloon catheter was inserted by puncture of the common femoral artery under ultrasound guidance (2 cases), using open access (2 cases), and by blind placement (1 case). We used low-profile COBRA-OS 4 Fr (Canada) and ER-REBOA 7 Fr (USA) as REBOA catheters. The balloon catheter was positioned according to external anatomical landmarks (3 cases) and under ultrasound control (2 cases). X-ray control was not available.

In all cases, the balloon catheter was positioned in zone I; in one case, the balloon was moved from zone I to zone III to control the source of bleeding. In 3 patients, the mean systolic blood pressure before aortic occlusion was 70 mm Hg (Table 1), and in 2 patients, it was not determined. The balloon catheter was inflated using a syringe (from the COBRA-OS or ER-REBOA set) and saline. We used the Centurion Compass device to control intra-aortic pressure and the degree of balloon occlusion. After balloon catheter inflation, systolic blood pressure rose to 115–120 mm Hg. The balloon was deflated slowly for 5 minutes. The balloon inflation

time was 25 minutes in zone I, 20 minutes in zone III. The balloon catheter and introducer were removed immediately after the final bleeding stop. Intraoperative transfusion of red blood cells, fresh frozen plasma, and whole blood was performed. After removal of introducer, manual compression of the common femoral artery puncture site was used (3 cases), and suturing of the arteriotomy (2 cases).

Vascular access complications in the form of femoral artery thrombosis were reported in one patient. After thrombectomy, blood flow in the limb was successfully restored. Two patients suffered clinical death. After successful resuscitation and REBOA, they were evacuated to a higher level of care (Role 2). At the secondary level of medical support (Role 2), five wounded with signs of ongoing internal bleeding underwent laparotomy and eventual bleeding control. The source of bleeding was an unstable pelvic fracture and injuries

to the iliac vessels (two clinical cases), the right renal artery (one case), and to the inferior vena cava and liver (two clinical cases). Four patients were evacuated to the next level of medical care. One patient could not be saved, most likely due to the delay in evacuation, the severity of the injury, and massive blood loss.

Discussion

The article describes for the first time the experience of using REBOA in the wounded with hemorrhagic shock during the war in Ukraine. In a series of clinical cases, balloon occlusion of the aorta was used as a method of temporary bleeding control and to stabilize the hemodynamics of victims at the primary and secondary levels of medical care (Role 1, 2). Assistance was provided in a limited resource environment. The surgical team's task is to provide such

Table 1. Technical characteristics of the REBOA technique in hemodynamically unstable patients with signs of internal bleeding

Clinical case	1	2	3	4	5
Systolic pressure before REBOA, mm Hg	80	–	60	70	–
Arterial access	Percutaneous	Cutdown	Puncture	Cutdown	Cutdown
Catheter insertion area	Zone I	Zone I → III	Zone I	Zone I	Zone I
Duration of balloon occlusion, min	30	Zone I — 29, zone III — 21	30	20	15
Systolic pressure after REBOA balloon inflation, mm Hg	130	115	110	120	100
Catheter-associated complications	–	Thrombosis of the femoral artery	–	–	–
Method of closing the puncture hole	Manual compression	Arteriotomy suturing	Manual compression	Manual compression	Arteriotomy suturing
Balloon catheters	ER-REBOA 7 Fr	ER-REBOA 7 Fr	COBRA-OS 4 Fr	COBRA-OS 4 Fr	COBRA-OS 4 Fr

Table 2. Characteristics of bleeding sources and methods of bleeding control in the wounded after REBOA

Clinical case	1	2	3	4	5
Mechanism of injury	Blast injury	Blast injury	Blast injury	Blast injury	Gunshot wound
Source of bleeding	Internal iliac artery and vein	Internal iliac artery and vein, unstable pelvic bone fracture, wound of the gluteal region	Inferior vena cava, superior mesenteric vein, gastric curvature and left lobe of the liver	Rupture of the right renal artery (in several places)	VI–VII liver segments, mesentery of the colon and small intestine, multiple injuries to the inferior vena cava, right common iliac vein
Bleeding control	Ligation of the ileal vessels	Ligation of the internal iliac arteries, pelvic tamponade	Suturing of the inferior vena cava, superior mesenteric vein	Ligation of the right renal artery and vein	Ligation of the mesenteric vessels of the small intestine and colon, tamponade of the liver and retroperitoneal space
Result	Evacuation	Evacuation	Evacuation	Evacuation	Death

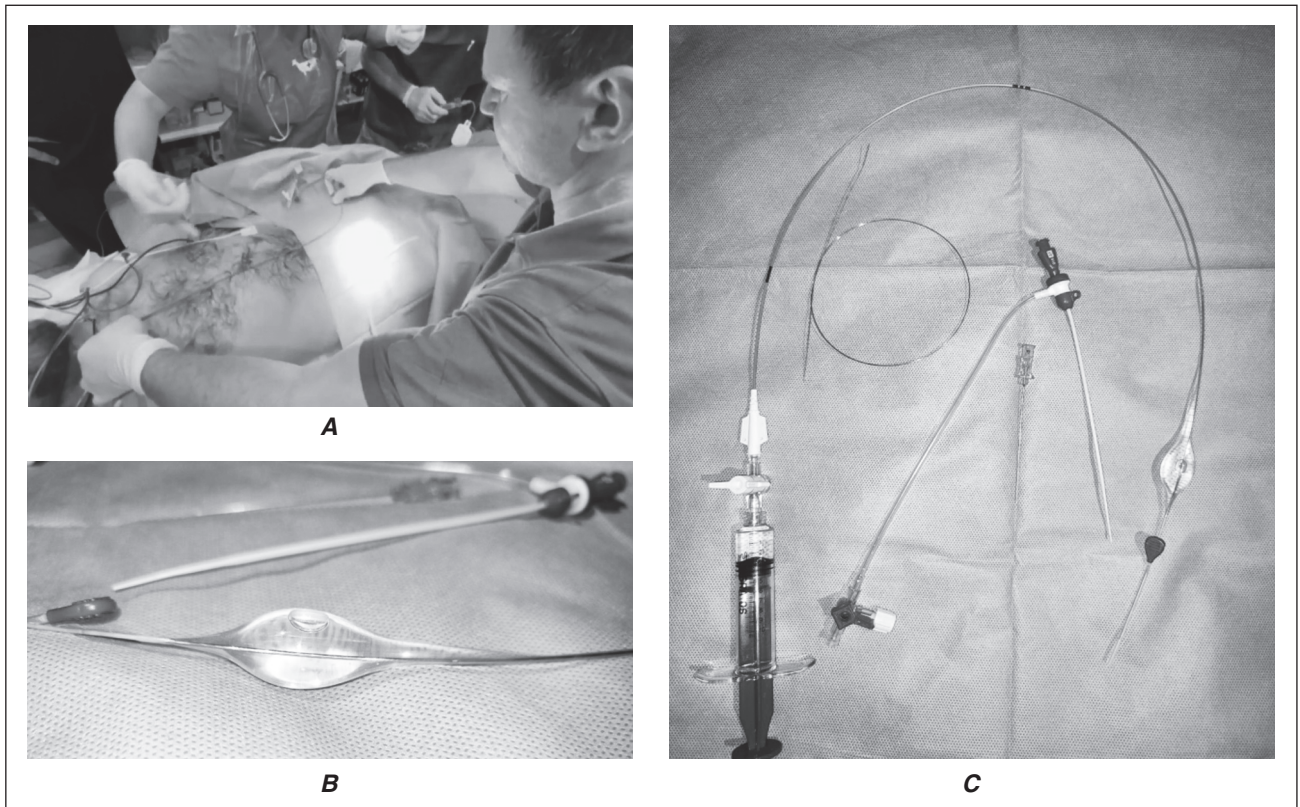


Figure 2. A. Positioning of the balloon catheter according to external anatomical landmarks. B. View of the inflated COBRA-OS 4 Fr balloon catheter. C. Ready-to-use REBOA set

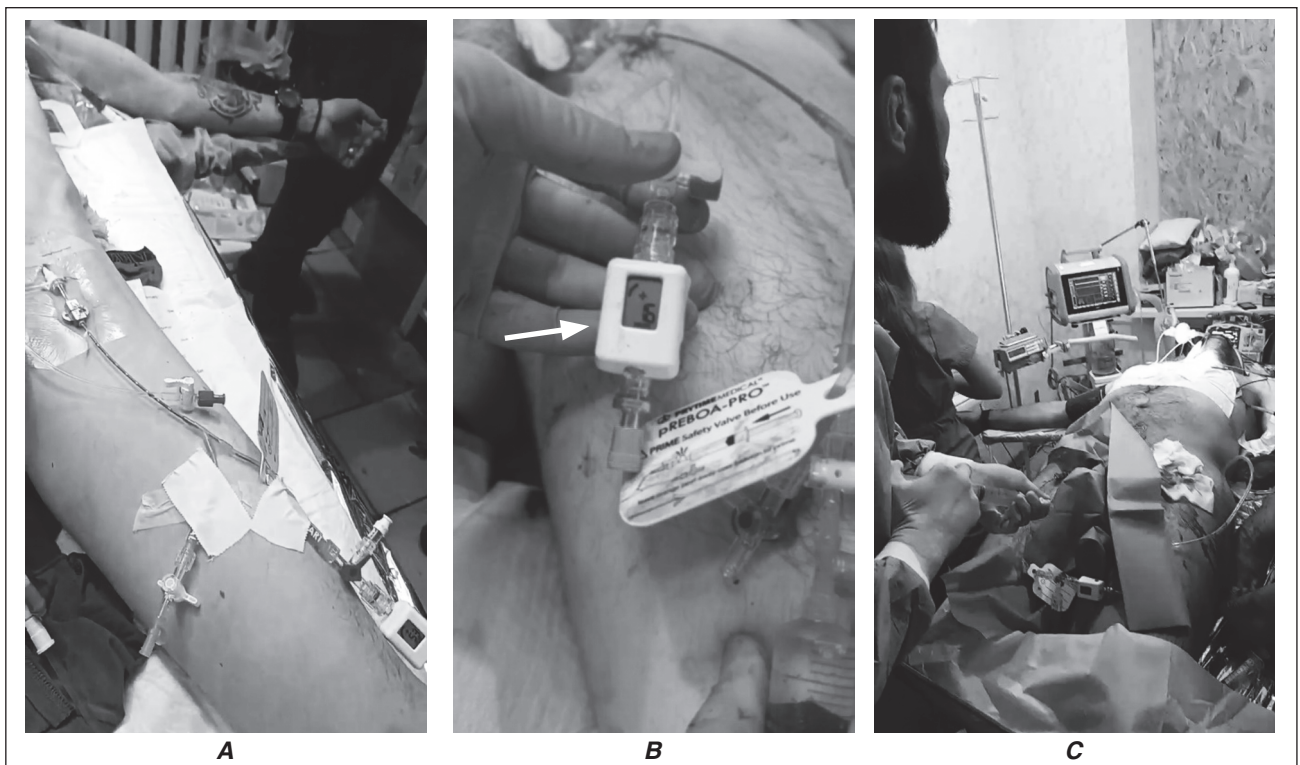


Figure 3. A. Wounded S., 24 years old, with gunshot penetrating wound of the lumbar region and signs of internal bleeding. At Role 1, an ER-REBOA 7 Fr balloon catheter was placed (temporary bleeding control, hemodynamic stabilization). At Role 2, laparotomy, ligation of the renal artery, veins with nephrectomy were performed. B. Centurion COMPASS (arrow) was used to measure intra-aortic pressure and degree of aortic occlusion. C. Role 1 REBOA placement (under antishock conditions) in a patient with a gunshot penetrating abdominal wound. At Role 2, laparotomy, suturing of defects of the inferior vena cava, superior mesenteric vein, stomach, pancreas, and left lobe of the liver were done

care primarily to save the lives of the wounded. Four patients survived. The soldier who was delivered in a state of clinical death (3 hours after being wounded) died. Thus, balloon occlusion of the aorta allowed for the temporary stabilization of the patient's condition and carrying out necessary medical and diagnostic measures.

The technique of endovascular balloon occlusion of the aorta is not innovative. The first experience of its application was described by the American military surgeon Carl Hughes in 1954 during the Korean War. He used it to control bleeding in patients with severe chest and abdominal injuries. Despite the stabilization of hemodynamic parameters, both patients died [14]. The poor development of technology and the complexity of the manipulation at that time did not allow for the widespread introduction of REBOA into clinical practice. In 2015, the U.S. Department of Defense and the University of Michigan developed the first ER-REBOA balloon catheter, which did not require X-ray control, was compact, and was inserted by puncturing the arterial wall [15]. In 2018, together with whole blood transfusion, REBOA was included in the U.S. Armed Forces protocols for providing advanced prehospital care, which aims to stop, among other things, intra-abdominal bleeding [4, 9, 16].

The literature describes the practical use of REBOA in patients with hemorrhagic shock, not only in civilian medicine (parenchymal bleeding, gastroduodenal and postpartum bleeding, abdominal aortic aneurysm rupture, unstable pelvic fractures) but also in combat trauma [10–13, 17, 18]. For example, the U.S. Special Operations Surgical Teams (SOST) performed 20 REBOAs for the wounded with gunshot and explosion wounds during 18 months of work near the combat zone [11]. The patients were in hemorrhagic shock.

All the wounded were delivered alive to the next stage of medical evacuation. The authors also published a case of successful use of REBOA by a particular purpose surgical team (SOST) when two patients with signs of internal bleeding who were in hemorrhagic shock and required surgical intervention were admitted simultaneously. The only surgeon in this unit applied balloon occlusion of the aorta simultaneously in both patients to stabilize the condition, which made it possible to perform a laparotomy and stop mesenteric bleeding [10]. In 2020, a clinical case of partial resuscitative balloon occlusion of the aorta on board a helicopter during the evacuation of a wounded patient with a severe gunshot penetrating head wound was first published [18]. British and Canadian helicopter medical emergency response teams have everything necessary for resuscitation on board, which allows for balloon occlusion of the aorta right on board the CH-47 Chinook during the evacuation of the wounded [19]. The primary purpose of REBOA in trauma surgery is to temporarily stop ongoing internal bleeding, as well as to improve coronary and cerebral perfusion, centralize blood circulation, and reduce blood flow in the lower body [20]. REBOA can significantly reduce the amount of blood loss and stabilize the patient's hemodynamics [21]. A similar hemodynamic effect occurs during resuscitative thoracotomy with aortic clamping, but this maneuver takes longer, is quite traumatic, and creates additional intraoperative blood loss [6].

According to the JTS REBOA CPG [22], balloon occlusion of the aorta can be performed in patients with persistent hypotension (systolic pressure < 90 mm Hg) if there is intra-abdominal, intrapelvic, or nodal bleeding (groin, buttocks). Contraindications to REBOA are penetrating chest wounds, traumatic cardiac arrest, and localization of the source of bleeding proximal to the balloon catheter insertion site (subclavian, carotid artery) [9]. Before performing REBOA, signs of hemothorax should be excluded in the wounded: balloon occlusion of the aorta can increase such bleeding, so it is better to eliminate it by thoracotomy or sternotomy. For this purpose, we performed chest ultrasound (FAST protocol) and, if necessary, thoracentesis. If signs of free fluid in the abdominal cavity were detected (FAST+), the surgeons of the advanced surgical team performed a laparotomy. In case of an unstable pelvic fracture and the absence of signs of free fluid in the abdominal cavity (FAST–), we moved the REBOA balloon catheter from zone I to zone III. We applied pelvic tamponade, followed by external fixation of the pelvis.

Thanks to the REBOA balloon catheters, we were able to perform surgical interventions with minimal trauma without X-ray control. Analysis of the literature shows that a smaller balloon catheter size causes fewer complications from vascular access [23–26]. We used low-profile balloon catheters of 4 Fr (COBRA-OS, Canada) and 7 Fr (ER-REBOA, USA) sizes in our practice. Only one patient developed femoral artery thrombosis in case of open access, which was eliminated by thrombectomy. We performed the puncture of the common femoral artery under ultrasound guidance (in two cases), openly (in two cases), and blindly (in one case). Literature data indicate that up to 50 % of all cases require open access [27]. After removal of the introducer, manual compression of the common femoral artery puncture site was used (3 cases), and suturing of the arteriotomy (2 cases). The positioning of the balloon in the aorta was performed according to external anatomical landmarks (3 cases) and ultrasound (2 cases). The average duration of aortic occlusion in zone I was 25 minutes, so no complications were associated with using REBOA. It should be remembered that as the duration of balloon occlusion of the aorta increases, the risk of complications (abdominal compartment syndrome, intestinal and pelvic ischemia, and limb ischemia) also increases. The duration of permissible aortic occlusion should not exceed 30 minutes [28]. A mandatory component of successful REBOA is a clear and strict minute-by-minute recording of all stages of aortic occlusion by filling out a registration form and transferring this information to subsequent levels of medical care.

Conclusions

Providing medical care to the combatants with internal bleeding remains a complex and unresolved problem. These clinical cases once again demonstrate the high effectiveness of REBOA in conditions of limited resources as a method of temporary hemostasis in extremely severely wounded people with active internal bleeding. REBOA allows for the stabilization of hemodynamics, evacuation to a higher level of medical care, and performing the final stop of intra-abdominal and pelvic bleeding. The effectiveness of medical care will depend primarily on the surgeon and

anesthesiologist's shared understanding of the principles of damage control, proper infusion and transfusion therapy, and accurate execution of all stages of balloon occlusion of the aorta. Rapid surgical intervention, immediate removal of REBOA components (balloon catheter, introducer) after achieving complete bleeding control, and precise recording of time and hemodynamic parameters of the patient during the procedure help prevent the development of possible complications (intestinal and renal ischemia, arterial thrombosis). The widespread introduction of REBOA at the prehospital stage in modern combat conditions is a rather complex task that, on the one hand, requires the definition of an algorithm and clear indications for the use of REBOA, training of medical personnel (surgeons, anesthesiologists), provision with REBOA balloon catheters (foreign or domestic production); on the other hand, it allows to save the lives of seriously wounded with signs of active internal bleeding.

References

1. Eastridge BJ, Mabry RL, Seguin P, Cantrell J, Tops T, et al. Death on the battlefield (2001–2011). *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73:S431-S437. doi: 10.1097/ta.0b013e3182755dce.
2. Morrison JJ, Rasmussen TE. Noncompressible torso hemorrhage: a review with contemporary definitions and management strategies. *Surg Clin North Am.* 2012 Aug;92(4):843-58. vii. doi: 10.1016/j.suc.2012.05.002.
3. Stannard A, Morrison JJ, Scott DJ, Ivatury RA, Ross JD, Rasmussen TE. The epidemiology of noncompressible torso hemorrhage in the wars in Iraq and Afghanistan. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;74(3):830-4. doi: 10.1097/ta.0b013e31827a3704.
4. Fisher AD, Washburn G, Powell D, Callaway DW, Miles EA, et al. Damage control resuscitation in prolonged field care damage control resuscitation in prolonged field care. *J Spec Oper Med.* 2018;18(3):109. doi: 10.55460/a9kj-naig.
5. Ball CG, Wyrzykowski AD, Nicholas JM, Rozycki GS, Feliciano DV. A decade's experience with balloon catheter tamponade for the emergency control of hemorrhage. *J Trauma.* 2011;70(2):330-3. doi: 10.1097/ta.0b013e318203285c.
6. Moore LJ, Brenner M, Kozar RA, Pasley J, Wade CE, et al. Implementation of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta as an alternative to resuscitative thoracotomy for noncompressible truncal hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;79(4):523-32. doi: 10.1097/ta.0000000000000809.
7. Bulger EM, Perina DG, Qasim Z, Beldowicz B, Brenner M, et al. Clinical use of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) in civilian trauma systems in the USA, 2019: a joint statement from the American College of Surgeons Committee on Trauma, the American College of Emergency Physicians, the National Association of Emergency Medical Services Physicians and the National Association of Emergency Medical Technicians. *Trauma Surg Amp Acute Care Open.* 2019;4(1):e000376. doi: 10.1136/tsaco-2019-000376.
8. Ordoñez CA, Parra M, Caicedo Y, Padilla N, Rodriguez F, et al. REBOA as a new damage control component in hemodynamically unstable noncompressible torso hemorrhage patients. *Colomb Medica.* 2020. doi: 10.25100/cm.v51i4.4506.
9. Cannon J, Morrison J, Lauer C, Grabo D, Polk T, et al. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) for hemorrhagic shock. *Mil Med.* 2018;183(suppl. 2):55-9. doi: 10.1093/milmed/usy143.
10. Manley J, Le AT, Nam JJ. A case report of simultaneous hypotensive patients managed with concurrent REBOA in a single-surgeon, austere combat casualty environment. *J Endovasc Resusc Trauma Manag.* 2018;2(2). doi: 10.26676/jevfm.v2i2.47.
11. Northern DM, Manley JD, Lyon R, Farber D, Mitchell BJ, et al. Recent advances in austere combat surgery: Use of aortic balloon occlusion as well as blood challenges by special operations medical forces in recent combat operations. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;85:S98-S103. doi: 10.1097/ta.0000000000001966.
12. Manley JD, Mitchell BJ, DuBose JJ, Rasmussen TE. A modern case series of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) in an out-of-hospital, combat casualty care setting. *J Spec Oper Med.* 2017;17(1):1. doi: 10.55460/9h3h-5ggs.
13. De Schoutheete JC, Fourneau I, Waroquier F, De Cupere L, O'Connor M, et al. Three cases of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) in austere pre-hospital environment — technical and methodological aspects. *World J Emerg Surg.* 2018;13(1). doi: 10.1186/s13017-018-0213-2.
14. Hughes CW. Use of an intra-aortic balloon catheter tamponade for controlling intra-abdominal hemorrhage in man. *Surgery.* 1954 Jul;36(1):65-8.
15. Surgeons on REBOA: the who, what, when and where of the technology. Available from: <https://www.generalsurgerynews.com/In-the-News/Article/03-19/Surgeons-on-REBOA-The-Who-What-When-and-Where-of-the-Technology/54313?sub=6CB4505D3F4E7434F342E8CEDDD36EA48483E49B459AF20B8C3C8A9101426>.
16. Butler FK Jr, Holcomb JB, Shackelford SA, Barbabella S, Bailey JA, et al. Advanced Resuscitative Care in Tactical Combat Casualty Care: TCCC Guidelines Change 18-01:14 October 2018. *J Spec Oper Med.* 2018;18(4):37-55. doi: 10.55460/YJB8-ZC0Y.
17. Khan M. REBOA in the Role 2 Afloat environment. *J R Army Med Corps.* 2019 Jun;165(3):212. doi: 10.1136/jramc-2018-001014.
18. Brown SR, Reed DH, Thomas P, Simpson C, Ritchie JD. Successful Placement of REBOA in a Rotary Wing Platform Within a Combat Theater: Novel Indication for Partial Aortic Occlusion. *J Spec Oper Med.* 2020;20(1):34-36. doi: 10.55460/787R-5MUN.
19. Thomas A. An overview of the medical emergency response team (MERT) in Afghanistan: a paramedic's perspective. *J Paramed Pract.* 2014;6(6):296-302. doi: 10.12968/jpar.2014.6.6.296.
20. Hörer TM, Pirouzram A, Khan M, Brenner M, Cotton B, et al.; Damage Control Resuscitation Committee. Endovascular resuscitation and trauma management (EVTM)-practical aspects and implementation. *Shock.* 2021 Dec 1;56(1S):37-41. doi: 10.1097/SHK.0000000000001529.
21. Handolin L, Vänni V, Reva V. Penetrating trauma. Cham: Springer International Publishing; 2023. Practical Approach to REBOA; p. 191-202. doi: 10.1007/978-3-031-47006-6_23.
22. Joint Trauma System Clinical Practice Guideline (JTS CPG). Damage Control Resuscitation (DCR) in Prolonged Field Care (PFC). Available from: https://jts.health.mil/assets/docs/cpgs/Damage_Control_Resuscitation_PFC_01_Oct_2018_ID73.pdf.
23. Matsumura Y, Matsumoto J, Kondo H, Idoguchi K, Ishida T, et al. Early arterial access for resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta is related to survival outcome in trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;85(3):507-11. doi: 10.1097/ta.0000000000002004.
24. Romagnoli A, Teeter W, Pasley J, Hu P, Hoehn M, et al. Time to aortic occlusion. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;83(6):1161-4. doi: 10.1097/ta.0000000000001665.

25. Brenner M, Moore L, Teeter W, Hu P, Yang S, et al. Exclusive clinical experience with a lower profile device for resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA). *Am J Surg*. 2019;217(6):1126-9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.11.029.

26. Matsumura Y, Matsumoto J, Kondo H, Idoguchi K, Ishida T, et al. Fewer REBOA complications with smaller devices and partial occlusion: evidence from a multicentre registry in Japan. *Emerg Med J*. 2017;34(12):793-9. doi: 10.1136/emmermed-2016-206383.

27. Joint trauma system clinical practice guideline (JTS CPG). Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA)

for hemorrhagic shock (CPG ID:38). Available from: https://jts.health.mil/assets/docs/cpgs/Damage_Control_Resuscitation_PFC_01_Oct_2018_ID73.pdf.

28. Davidson AJ, Russo RM, Reva VA, Brenner ML, Moore LJ, et al. The pitfalls of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;84(1):192-202. doi: 10.1097/ta.0000000000001711.

Received 01.08.2024

Revised 11.08.2024

Accepted 20.08.2024

Information about authors

Kostyantyn Gumeniuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Colonel of the Medical Service, Chief Surgeon of the Command of the Medical Forces of the Ukraine Armed Forces, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; e-mail: gkv73@ukr.net; phone: +380 (67) 976-36-17; <https://orcid.org/0000-0001-8892-4061>

Yuriy Sivash, PhD Student at the Department of Surgery with a Course of Emergency and Vascular Surgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: y.sivash@gmail.com; phone: +380 (66) 015-07-23; Vascular Surgeon, Postgraduate Student at the Department of Vascular Surgery, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7956-6378>

Volodymyr Rogovskyi, Chief of the Department of Vascular Surgery, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; e-mail: rogovskiyksh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4975-0836>

Dmytro Beshley, PhD in Medicine, Assistant, Department of Surgery 2, Danylo Haltsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: dbeshley@ukr.net; Cardiovascular Surgeon, Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4194-517X>

Alina Slobodianiuk, PhD Student at the Department of Surgery, Anesthesiology and Intensive Care, PhD Student and Senior Laboratory Assistant at the Department of Maxillofacial Surgery and Modern Dental Technologies, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: malinatarasovna@gmail.com; Anesthesiologist, Postgraduate Student at the Department of Resuscitation and Intensive Care, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0951-027X>

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. K. Gumeniuk — idea and design of the study; Yu. Sivash — data collection and statistical analysis; V. Rogovskyi, D. Beshley — preparation and editing of the manuscript; A. Slobodianiuk — correction of the performed work, analysis of the obtained results.

Гуменюк К.В.^{1,2}, Сіваш Ю.Ю.^{2,4}, Роговський В.М.², Бешлей Д.М.^{3,5}, Слободянюк А.Т.^{2,4}

¹Командування Медичних сил ЗСУ, м. Київ, Україна

²Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна

³Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів, Україна

⁴Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

⁵Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Перший досвід застосування ендоваскулярної балонної оклюзії аорти у поранених з геморагічним шоком під час війни в Україні

Резюме. Актуальність. Реанімаційна ендоваскулярна балонна оклюзія аорти (REBOA) застосовується в усьому світі з метою зупинки кровотечі при травмах та пораненнях у пацієнтів з геморагічним шоком. Це дозволяє стабілізувати гемодинаміку, здійснити транспортування пацієнтів та провести кінцеву зупинку кровотечі. **Мета:** продемонструвати ефективність REBOA як методу контролю кровотечі у поранених з геморагічним шоком в умовах війни в Україні. **Матеріали та методи.** П'ятеро військовослужбовців ЗСУ, які отримали мінно-вибухові поранення на Сході України внаслідок обстрілу військами РФ, доставлені з ознаками внутрішньої кровотечі та геморагічного шоку на перший та другий рівні медичного забезпечення. Встановлення та роздування балонного катетера REBOA проводилось хірургами, які працювали у складі стабілізаційних пунктів та передових хірургічних груп. Усім пацієнтам при надходженні виконано ультразвукове дослідження органів грудної клітки та черевної порожнини за FAST-протоколом. Ми використовували балонні катетери COBRA-OS 4 Fr (Канада) та ER-REBOA 7 Fr (США). Позиціонування балона в аорті проводилось за зовнішніми анатомічними орієнтирами (3 випадки) та з використанням УЗД (2 випадки). В усіх клінічних випадках балонний катетер розміщено у зоні I, зокрема в одному балон переміщено із зони I до зони III (контроль джерела кровотечі). Тривалість оклюзії аорти становила від 15 до 50 хвилин. Одразу після видалення

інтродюсера використовували мануальну компресію місця пункції (3 випадки) або ж ушивання артеріотомного отвору (2 випадки). **Результати.** Джерелом кровотечі в наших клінічних випадках були: пошкодження здухвинних судин (два випадки), ниркової артерії (один випадок), нижньої порожньої вени та печінки (два випадки). Чотирьох пацієнтів після REBOA вдалось успішно евакуувати на вищий рівні медичного забезпечення, в одному випадку зафіксовано ускладнення з боку судинного доступу у вигляді тромбозу стегнової артерії. Одного пораненого не вдалось врятувати, що, найімовірніше, пов'язане із затримкою евакуації з попереднього етапу (постійний обстріл противником), тяжкістю поранення та масивною крововтратою. **Висновки.** Доведено, що застосування REBOA в умовах бойових дій дозволяє не лише стабілізувати гемодинаміку у поранених з тяжкою поєднаною травмою та кровотечею, але й здійснити успішну евакуацію на вищий рівень медичного забезпечення з метою кінцевої зупинки внутрішньої кровотечі. REBOA може бути успішно використана на догоспітальному етапі. Це потребує визначення чітких показань до застосування методики, навчання медичного персоналу та забезпечення балонними катетерами медичних підрозділів Збройних сил України.

Ключові слова: балонна оклюзія аорти; REBOA; бойова травма; кровотеча; гемотрансфузія; геморагічний шок; контроль пошкоджень; війна в Україні

УДК 616.132-089.28+616.127/06-089.168.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.6.2024.1755>Бойко К.С.^{1,2}, Тодуров Б.М.^{1,2}¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ, Україна

Аналіз факторів ризику розвитку основних несприятливих серцево-судинних і цереброваскулярних подій у пацієнтів після протезування аортального клапана з реваскуляризацією міокарда

Резюме. Актуальність. Набуті вади аортального клапана та ішемічна хвороба серця (ІХС) часто зустрічаються разом, більше того, майже у двох третин пацієнтів зі стенозом отвору аортального клапана спостерігається виражена ІХС. Зважаючи на наявність обох патологій, ця когорта пацієнтів потребує індивідуального діагностичного та терапевтичного підходу. **Метою** дослідження було провести аналіз факторів ризику розвитку несприятливих серцево-судинних і цереброваскулярних подій у пацієнтів після протезування аортального клапана з реваскуляризацією міокарда. **Матеріали та методи.** Для даного дослідження проводився відбір історій хвороби дорослих пацієнтів (від 18 років), які перенесли хірургічне протезування аортального клапана (ХПАК) разом з реваскуляризацією міокарда у Державній установі «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України» у період з 2018 по 2022 рік. **Результати.** Нами було відібрано 130 історій хвороби пацієнтів, яким проводили ХПАК разом з реваскуляризацією міокарда (перша група (n = 51) — поєднання ХПАК та черезшкірних коронарних втручань (ЧКВ); друга група (n = 79) — поєднання ХПАК та аорткоронарного шунтування (АКШ)). Аналіз інтраопераційних даних показав, що тривалість штучного кровообігу та перетискання аорти у пацієнтів першої групи була у 1,5 рази (p = 0,0001) та 1,4 рази (p = 0,0001) вірогідно нижчою порівняно з другою групою. Між групами дослідження відсутня вірогідна різниця щодо частоти несприятливих серцево-судинних і цереброваскулярних подій (МАССЕ) (p = 0,589). Вірогідними факторами розвитку МАССЕ у ранній післяопераційний період були оцінка операційного ризику за шкалою EuroSCORE II (OR 2,13, CI 1,54–4,48, p = 0,012), наявність інфаркту міокарда в анамнезі (OR 1,43, CI 1,13–2,45, p = 0,002) та ураження правої коронарної артерії (OR 1,79, CI 1,44–3,78, p = 0,021). **Висновки.** Пацієнти, яким проводилось ЧКВ перед ХПАК, характеризувалися коротішою тривалістю штучного кровообігу та перетискання аорти, однак вірогідної різниці щодо основних ранніх післяопераційних ускладнень між групами дослідження не спостерігалось. Зокрема, між обома групами дослідження не спостерігалось вірогідних відмінностей щодо частоти МАССЕ у ранньому післяопераційному періоді.

Ключові слова: протезування аортального клапана; аорткоронарне шунтування; черезшкірні коронарні втручання; реваскуляризація міокарда, МАССЕ

Вступ

Набуті вади аортального клапана та ішемічна хвороба серця (ІХС) часто зустрічаються разом, більше того, майже у двох третин пацієнтів зі стенозом отвору аортального клапана спостерігається виражена ІХС [1]. Зважаючи на наявність обох патологій, ця когорта пацієнтів потре-

бує індивідуального діагностичного та терапевтичного підходу. Так, за даними низки досліджень, наявність ІХС асоціюється з погіршенням короткострокових і віддалених результатів у пацієнтів з аортальним стенозом, яким проводять протезування аортального клапана [2–4]. Зокрема, ранні невеликі дослідження повідомляли про не-

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2024

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

Для кореспонденції: Бойко Костянтин Сергійович, аспірант, кафедра кардіохірургії, рентгеноендоваскулярних та екстракорпоральних технологій, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: boyko.kostiantyn@gmail.com; тел.: +380 (63) 273-78-83; лікар-хірург серцево-судинний, відділення ендovasкулярної хірургії та ангіографії, ДУ «Інститут серця МОЗ України», вул. Братиславська, 5А, м. Київ, 02166, Україна

For correspondence: Kostyantyn Boiko, PhD-student, Department of Cardiac Surgery, X-ray Endovascular and Extracorporeal Technologies, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: boyko.kostiantyn@gmail.com; phone: +380 (63) 273-78-83; Cardiovascular Surgeon, Interventional, Endovascular and Angiography Department, State Institution "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine", Bratislavskaya st., 5A, Kyiv, 02166, Ukraine

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

гативний вплив нелікованої ІХС на виживаність після протезування аортального клапана [5].

Сучасні дані здебільшого базуються на порівнянні між одночасним проведенням аортокоронарного шунтування (АКШ) і протезування аортального клапана (ПАК) з ізольованим ПАК. Дійсно, у дослідженні D.S. Likosky та співавт. було показано, що пацієнти, яким проводять одночасно АКШ і ПАК, мають вищий ризик перипроцедурних подій, як-от інсульт, кровотеча та післяопераційна фібриляція передсердь, порівняно з пацієнтами, яким проводять ізольоване ПАК [2].

Дані Нью-Йоркського реєстру кардіохірургічних втручань, що включав понад 10 000 пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання на серці, показали, що летальність після операції на ізольованому клапані становила 4,4 % порівняно з 8,9 % для операції на клапані та АКШ [6].

За даними K.P. Alexander та співавт., внутрішньолікарняна летальність і частота перипроцедурних подій різко зростають серед літніх пацієнтів старше 80 років, яким проводять поєднану операцію АКШ і ПАК [7]. Крім того, супутнє АКШ було ідентифіковано як незалежний предиктор короткострокової та довгострокової летальності серед пацієнтів, яким проводять ПАК [3, 8].

Німецький реєстр аортального клапана, який включає 85 німецьких центрів, нещодавно показав, що рівень внутрішньолікарняної летальності для 26 618 пацієнтів, яким проводили ізольоване ПАК, становив 1,7 % [9]. 30-денна летальність у 16 158 пацієнтів, яким проводили ПАК з АКШ, була значно вищою і становила 3,3 %. У когорті ПАК плюс АКШ, стратифікованій відповідно до ризику оцінки STS, у 4044 пацієнтів у проміжній категорії (оцінка STS 4–8 %) госпітальна летальність становила 5,4 %, частота інвалідизуючого інсульту становила 2,4 %, а потреба в новому кардіостимуляторі або імплантованому кардіовертер-дефібриляторі становила 4,6 %.

Збільшення тривалості штучного кровообігу та перехресного перетискання аорти залишається істотним фактором ризику розвитку післяопераційних ускладнень. Так, триваліший час штучного кровообігу пов'язаний зі збільшенням випадків церебро-, нефрота коагулопатії, а більший час перетискання аорти викликає підвищений ризик пошкодження міокарда через нижчу ефективність фізіологічних шляхів гомеостазу. Крім того, пацієнти з тяжкою ІХС частіше страждають від захворювання периферичних артерій, що може збільшити ризик післяопераційних ішемічних ускладнень із несприятливим результатом, особливо у літніх пацієнтів [10].

Також, як показала низка досліджень, тривалий штучний кровообіг був незалежним предиктором розвитку післяопераційної дихальної недостатності та подовженої тривалості ШВЛ у інтенсивній терапії (> 24 год) [11, 12]. Зважаючи на те, що ПАК з АКШ має тривалість штучного кровообігу істотно довшу, ніж ізольоване ПАК, можна стверджувати, що цей фактор може бути визначальним у збільшенні частоти післяопераційної подовженої ШВЛ у пацієнтів, яким до ПАК додали АКШ.

Водночас у дослідженнях I. Sultan та співавт. і C.G. Butler та співавт., які повідомляли про частоту післяопераційного інсульту, не виявлено суттєвих відмінностей у пацієнтів, яким проводили ізольоване ПАК, порівняно з ПАК плюс АКШ. Імовірним поясненням цього відкриття є патофізіологія ішемічного інсульту після кардіохірургічного втручання. У пацієнтів, які перенесли операцію на аортальному клапані, тромбоемболія, швидше за все, пов'язана з перетисканням аорти та маніпуляціями, а також декальцифікацією аортального клапана, а не з тривалістю операції [13, 14].

Метою дослідження було провести аналіз факторів ризику розвитку несприятливих серцево-судинних і цереброваскулярних подій у пацієнтів після протезування аортального клапана з ревазуляризацією міокарда.

Матеріали та методи

Дослідження було схвалено комітетом з етики Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, протокол № 6 від 03.10.2022 року.

Характеристика пацієнтів

У це дослідження включені дорослі пацієнти (від 18 років), які перенесли хірургічне протезування аортального клапана) разом з ревазуляризацією міокарда у Державній установі «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України» у період з 2018 по 2022 рік. Критеріями виключення були: супутні кардіохірургічні втручання; вік молодше за 18 років; декомпенсований цукровий діабет, гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, EuroSCORE II > 5,0 %.

Усім пацієнтам перед надходженням в операційну для ПАК у катетеризаційній лабораторії в день хірургічного втручання проводилась коронарографія, за результатами якої, при необхідності, приймалося рішення щодо ревазуляризації міокарда. Основними методами ревазуляризації міокарда виступали черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), яке проводилося під час перебування пацієнта в катетеризаційній лабораторії, та АКШ, що виконувалося безпосередньо разом з ПАК.

Анестезія, штучний кровообіг та кардіопротекція

Інтраопераційний моніторинг включав електрокардіограму, інвазивний артеріальний тиск, центральний венозний тиск, насичення артеріальної крові киснем, кінцеву дихальну концентрацію севофлурану, температуру у носоглотці та діурез.

Підтримка загальної анестезії проводилась шляхом титрування севофлурану у дозі від 1,5 до 2,5 об.% для підтримки значень BIS від 40 до 60. Севофлуран вводили в контур оксигенатора під час штучного кровообігу (ШК) через калібрований випарник.

Штучна вентиляція легень проводилась з використанням наркозних апаратів Dräger (Німеччина) з FiO₂

50 % повітряно-кисневою сумішшю в режимі нормо-вентиляції під контролем газів артеріальної крові (значення pCO_2 артеріальної крові підтримувалися на рівні 35–40 мм рт.ст.).

Операції проводили з використанням апарата штучного кровообігу (АШК). Штучний кровообіг проводили з використанням АШК System 1 (Terumo) чи HL20 (Maquet) з одноразовими мембранними оксигенаторами. Продуктивність АШК розраховувалася відповідно до доставки кисню, яка становила не менше ніж 272 мл/хв/м². Дозу гепарину 300 МО/кг маси тіла вводили внутрішньовенно перед ШК для досягнення активованого часу згортання крові (АСТ) вище від 480 секунд. АСТ вимірювали кожні 30 хвилин під час ШК. Після припинення ШК для протидії антикоагулянтному ефекту гепарину використовували протаміну сульфат.

Після досягнення помірної гіпотермії — 32 °С проводилося перетискання аорти. Надалі у всіх пацієнтів захист міокарда досягався антеградним введенням через коронарні канюлі холодного кристалоїдного кардіopleгичного розчину Кустадіол.

Протезування аортального клапана

Усі пацієнти були прооперовані через серединний доступ. Після перетискання аорти та кардіopleгії спочатку накладалися дистальні анастомози до серця з подальшим висіченням ураженого аортального клапана та розміщенням вузлових швів у кільці аорти для імплантації протеза аортального клапана. Розріз аорти був закритий за допомогою техніки подвійного шару. Деаерацію проводили в положенні Тренделенбурга шляхом припинення дренажування лівого шлуночка, відсмоктування з дренажного отвору кореня аорти та з вентиляцією легень перед зняттям аортального затискача. Після досягнення температури тіла пацієнтів 34 °С проводилася електрична дефібриляція серця.

У частини пацієнтів до підключення апарата штучного кровообігу паралельно із забором лівої внутрішньої грудної артерії проводилось виділення великої підшкірної вени для аортокоронарного шунтування.

Збір даних

На передопераційному етапі фіксувалися такі показники, як демографічні характеристики (вік, стать, маса тіла), дані анамнезу, оцінка операційного ризику за EuroSCORE II, ехокардіографічні показники, результати коронарографії та супутні захворювання.

Інтраопераційні дані включали тривалість операції, тривалість анестезії, тривалість штучного кровообігу та перетискання аорти, потребу в еритроцитарній масі.

Дані, зібрані протягом післяопераційного періоду, включали біохімічні показники на 2-гу післяопераційну добу та на момент виписки (гемоглобін, креатинін, сечовина, білірубін, альбумін, тропонін I), частоту післяопераційних ускладнень (інфаркт міокарда, гостре пошкодження нирок), частоту несприятливих серцево-судинних і цереброваскулярних подій (MACCE — *major*

adverse cardiovascular and cerebrovascular events), рівень кровотечі, результати ЕхоКГ (ФВ ЛШ, КДО ЛШ), тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та тривалість госпіталізації.

Статистичний аналіз

Результати дослідження подавалися як середнє арифметичне (M) ± стандартне відхилення (SD). У разі ненормального розподілу результатів дані подавалися як медіана (Me) і 1-й (Q25) і 3-й (Q75) квартилі — Me (Q25; Q75). При нормальному розподілі даних для визначення вірогідності статистичних показників використовувалася t-критерій Стьюдента, тоді як за відсутності нормального розподілу — непараметричний U-критерій Манна — Уїтні. Для аналізу категоріальних змінних в обох групах використовували критерій хі-квадрат Пірсона або точний критерій Фішера (у відповідних випадках). У логістичний мультифакторний регресійний аналіз предикторів розвитку MACCE були взяті всі параметри, значення *p* яких не перевищувало 0,150 в однофакторному аналізі. Відмінності при $p < 0,05$ (95,5 %) вважалися вірогідними. Для аналізу отриманих даних використовували програму статистичної обробки даних SPSS Statistics ver. 27.

Результати та обговорення

Серед 158 відібраних для дослідження історій хвороби при детальному аналізі 28 було виключено. Зокрема, у 7 випадках в історії хвороби не були відображені усі необхідні параметри для дослідження, у 19 випадках протезування аортального клапана з реваскуляризацією супроводжувалося іншими супутніми кардіохірургічними втручаннями та у 2 пацієнтів виявився декомпенсований цукровий діабет (рис. 1).

Залежно від методу реваскуляризації міокарда усіх пацієнтів було розділено на дві групи:

- перша група (n = 51) — поєднання ПАК та ЧКВ;
- друга група (n = 79) — поєднання ПАК та АКШ.

Детальний аналіз вихідних даних досліджуваних груп наведено у табл. 1.

Аналіз інтраопераційних даних показав, що тривалість штучного кровообігу у пацієнтів першої групи була в 1,5 раза вірогідно нижчою порівняно з другою групою ($p = 0,0001$) (табл. 2). Схожі результати визначалися і щодо тривалості перетискання аорти. Зокрема, у пацієнтів першої групи даний показник був у 1,4 раза вірогідно нижчим порівняно з другою групою ($p = 0,0001$). Також у пацієнтів першої групи у 1,3 раза вірогідно коротшою була тривалість хірургічного втручання порівняно з пацієнтами другої групи ($p = 0,0001$).

Що стосується ранніх післяопераційних результатів, то групи дослідження вірогідно не відрізнялися щодо тривалості перебування у ВІТ (0,279) та госпіталізації загалом ($p = 0,215$), однак у ранній післяопераційний період у пацієнтів першої групи спостерігався нижчий рівень кровотечі порівняно з другою групою ($p = 0,028$) (табл. 3).

Для виявлення предикторів розвитку MACCE у ранньому післяопераційному періоді нами проводився однофакторний аналіз передопераційних та інтраопе-

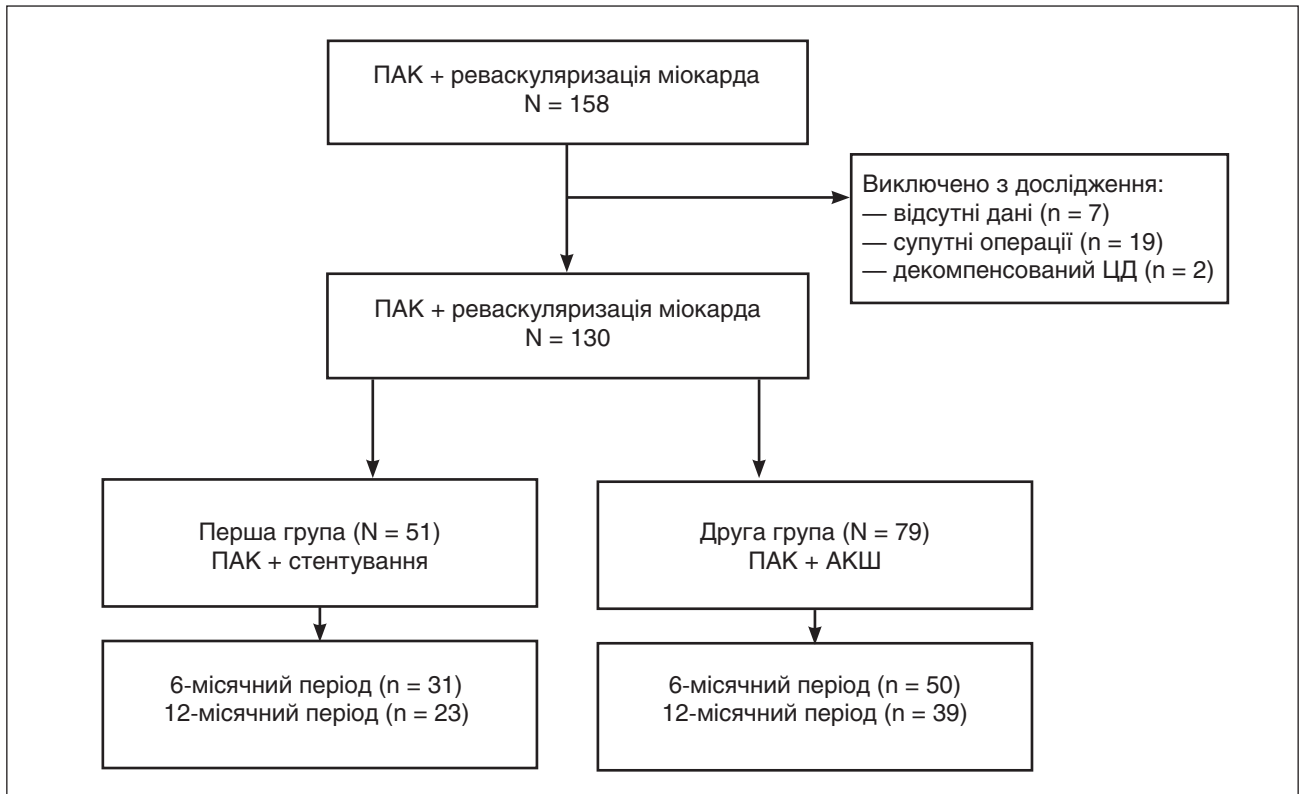


Рисунок 1. Схема включення пацієнтів у дослідження

Таблиця 1. Аналіз передопераційних показників у досліджуваних групах

Показник	Перша група (n = 51)	Друга група (n = 79)	P	
Вік, роки	66 (57,5; 69,5)	66 (63; 71)	0,189	
Чоловіча стать, n (%)	36 (70,5)	53 (67,1)	0,675	
ІМТ, кг/м ²	30,9 ± 4,66	29,6 ± 4,97	0,198	
EuroSCORE II, %	2,31 ± 1,71	2,44 ± 1,82	0,242	
NYHA, ф.к., n (%)			0,658	
— I	1 (1,96)	1 (1,29)		
— II	14 (27,5)	37 (46,8)		
— III	31 (60,8)	35 (44,3)		
— IV	5 (9,74)	6 (7,61)		
Попередні втручання в анамнезі, n (%)	3 (5,88)	6 (7,59)	0,934	
Ускладнення, n (%)	ХНН	3 (5,88)	4 (5,06)	0,965
	ХОЗЛ	2 (3,92)	4 (5,06)	0,954
	ЦД	16 (31,3)	22 (27,8)	0,666
	ІМ	7 (13,7)	11 (13,9)	0,974
	ФП	13 (25,5)	16 (20,3)	0,483
	АГ	46 (90,2)	74 (93,7)	0,965
Білірубін, мкмоль/л	14,50 ± 6,43	13,60 ± 7,03	0,496	
Сечовина, ммоль/л	7,29 ± 4,67	7,46 ± 3,15	0,816	
Креатинін, мкмоль/л	85,1 ± 25,4	93,5 ± 20,7	0,066	
Альбумін, г/л	41,80 ± 4,39	41,60 ± 3,64	0,793	

Примітки: точний критерій Фішера; ІМТ — індекс маси тіла; EuroSCORE — European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; ХНН — хронічна ниркова недостатність; ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легень; ЦД — цукровий діабет; ІМ — інфаркт міокарда; ФП — фібриляція передсердь; АГ — артеріальна гіпертензія.

раційних параметрів. Результати аналізу наведені у табл. 4.

Як бачимо з табл. 4, у пацієнтів з МАССЕ на 7,32 % ($p = 0,038$) вірогідно вищим виявлявся індекс маси тіла порівняно з пацієнтами без МАССЕ. Крім того, пацієнти з МАССЕ характеризувалися на 32,7 % ($p = 0,002$) вищою частотою ІІ ф.к. за NYHA та на 37,4 % ($p < 0,0001$) вищою оцінкою за EuroSCORE II (табл. 4). Також за даними історії хвороби у пацієнтів з МАССЕ на 16,3 % ($p = 0,031$) вірогідно частіше відзначався розвиток ІМ в анамнезі (табл. 4). Щодо вихідних лабораторних параметрів, то у пацієнтів з МАССЕ частіше фіксувався істотно вищий рівень білірубину на 23,5 % ($p = 0,022$) порівняно з пацієнтами без МАССЕ (табл. 4).

Що цікаво, у пацієнтів з МАССЕ у ранньому післяопераційному періоді вірогідно частіше спостерігалось ураження правої коронарної артерії ($p = 0,037$) та стовбура лівої коронарної артерії ($p = 0,024$) (табл. 4).

При цьому детальний аналіз показав, що на 29,5 % ($p = 0,043$) частіше МАССЕ у пацієнтів з ураженням правої коронарної артерії розвивалися при проведенні черезшкірних коронарних втручань порівняно з аортокоронарним шунтуванням (рис. 2).

Надалі у логістичний мультифакторний регресійний аналіз факторів ризику розвитку МАССЕ були взяті всі параметри, значення p яких не перевищувало 0,150 в однофакторному аналізі. Результати логістичної регресії наведені на рис. 3.

Як показали результати мультифакторної логістичної регресії, вірогідними факторами ризику розвитку МАССЕ у ранній післяопераційний період були оцінка операційного ризику за шкалою EuroSCORE II (OR 2,13, СІ 1,54–4,48, $p = 0,012$), наявність інфаркту міокарда в анамнезі (OR 1,43, СІ 1,13–2,45, $p = 0,002$) та ураження правої коронарної артерії (OR 1,79, СІ 1,44–3,78, $p = 0,021$).

Таблиця 2. Аналіз інтраопераційних даних у досліджуваних групах

Параметри	Перша група (n = 51)	Друга група (n = 79)	P
Тривалість ШК, хв	77,0 ± 18,0	113,1 ± 31,6	0,001
Перетискання аорти, хв	56,1 ± 13,5	75,7 ± 20,6	0,001
Тривалість операції, год	2,47 ± 0,49	3,29 ± 0,73	0,001
Кількість стентів, n	2 (1; 2,5)	–	–
Кількість шунтів, n (%)			
— 1	0 (0,00)	28 (35,4)	–
— 2	0 (0,00)	38 (48,1)	–
— 3	0 (0,00)	13 (16,5)	–
Потреба в ЕрМ, n (%)			0,575
— 0	23 (45,1)	26 (32,9)	
— 1	20 (39,2)	32 (40,5)	
— > 2	8 (15,7)	21 (26,6)	

Примітки: точний критерій Фішера; ШК — штучний кровообіг; ЕрМ — еритроцитарна маса.

Таблиця 3. Аналіз ранніх післяопераційних результатів у досліджуваних групах

Параметри	Перша група (n = 51)	Друга група (n = 79)	P
КДО ЛШ, мл	125,9 ± 38,7	118,1 ± 33,6	0,154
ФВ ЛШ, %	55,30 ± 8,03	54,4 ± 8,5	0,0574
Максимальний градієнт тиску на АК, мм рт.ст.	17,60 ± 8,49	19,90 ± 8,87	0,135
Середній градієнт тиску на АК, мм рт.ст.	8,41 ± 5,05	9,65 ± 5,52	0,196
Кровотеча, мл	180 (150; 250)	250 (200; 305)	0,028
ІМ, n (%)	1 (1,96)	10 (12,7)	0,392
ГПН, n (%)	5 (16,1)	8 (16,7)	0,949
Порушення ритму, n (%)	7 (22,6)	7 (14,6)	0,363
Тривалість перебування у ВІТ, год	47,0 ± 10,5	49,9 ± 18,1	0,279
Тривалість госпіталізації, днів	13,50 ± 5,17	14,60 ± 4,78	0,215
Госпітальна летальність, n (%)	0 (0,00)	1 (2,08)	0,907
МАССЕ, n (%)	9 (17,6)	17 (21,5)	0,589

Примітки: точний критерій Фішера; КДО ЛШ — кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка; ФВ ЛШ — фракція викиду лівого шлуночка; ІМ — інфаркт міокарда; ГПМК — гостре порушення мозкового кровообігу; ГПН — гостре пошкодження нирок; ВІТ — відділення інтенсивної терапії.

Загалом серед пацієнтів першої групи госпітальна летальність становила 0,00 %, тоді як серед пацієнтів другої групи визначалася на рівні 1,26 %, однак без вірогідної різниці між групами ($p = 1,00$). Причиною смерті в одному випадку в другій групі стала необоротна фібриляція шлуночків, що розвинулася одразу після транспортування пацієнта з операційної у відділення інтенсивної терапії.

Як показало наше дослідження, пацієнти, яким проводилось ЧКВ перед ХПАК, характеризувалися коротшою тривалістю операції, штучного кровообігу та перетискання аорти, однак вірогідної різниці щодо основних раних післяопераційних ускладнень між групами дослідження не спостерігалось. Зокрема, між обома групами дослідження не спостерігалось вірогідних відмінностей щодо частоти MACCE у ранньому післяопераційному

Таблиця 4. Однофакторний аналіз предикторів розвитку MACCE у ранньому післяопераційному періоді

Показник	MACCE (n = 26)	Без MACCE (n = 104)	P	
Вік, роки	67 (64,25; 72,5)	66 (63,0; 71,0)	0,576	
Чоловіча стать, n (%)	18 (69,2)	71 (68,2)	0,924	
ІМТ, кг/м ²	31,40 ± 5,67	29,10 ± 4,75	0,038	
EuroSCORE II, %	3,45 ± 0,63	2,16 ± 0,55	< 0,0001	
NYHA, ф.к., n (%)				
— I	0 (0,00)	2 (1,92)	0,988	
— II	17 (65,4)	34 (32,7)	0,002	
— III	9 (34,6)	57 (54,8)	0,064	
— IV	0 (0,00)	11 (10,7)	0,119	
Попередні втручання в анамнезі, n (%)	2 (7,69)	6 (5,77)	0,659	
Супутні захворювання, n (%)	ХНН	0 (0,00)	7 (6,73)	0,343
	ХОЗЛ	0 (0,00)	6 (5,77)	0,599
	ЦД	7 (26,9)	31 (29,8)	0,772
	ІМ	7 (26,9)	11 (10,6)	0,031
	ФП	3 (11,5)	26 (25,0)	0,194
	АГ	25 (96,1)	95 (91,3)	0,685
Білірубін, мкмоль/л	14,9 ± 4,51	11,4 ± 7,29	0,022	
Сечовина, ммоль/л	6,32 ± 2,25	7,56 ± 3,71	0,107	
Креатинін, мкмоль/л	85,1 ± 13,0	92,2 ± 21,8	0,113	
ФВ ЛШ, %	57,2 ± 7,43	53,8 ± 11,9	0,160	
КСО ЛШ, мл	57,5 ± 16,6	72,6 ± 40,8	0,067	
КДО ЛШ, мл	133,6 ± 29,8	147,0 ± 56,1	0,245	
АС +++, n (%)	2 (7,69)	8 (7,69)	1,00	
Двостулковий АК, n (%)	5 (19,2)	16 (15,4)	0,765	
Максимальний градієнт на АК, мм рт.ст.	74,2 ± 29,6	71,7 ± 30,7	0,717	
Середній градієнт на АК, мм рт.ст.	40,8 ± 19,4	40,4 ± 20,2	0,936	
Ураження СЛКА, n (%)	10 (38,5)	20 (19,2)	0,037	
Ураження ПКА, n (%)	21 (80,8)	58 (55,8)	0,024	
Стентування, n (%)	9 (34,6)	42 (40,4)	0,589	
— більше ніж 1 стент	6 (23,1)	25 (24,0)		
АКШ, n (%)	17 (65,4)	62 (59,6)	0,589	
— більше ніж 1 шунт	13 (50,0)	39 (37,5)		
Потреба в ЕрМ, n (%)	16 (61,5)	66 (63,4)	0,855	
— більше ніж 2 од.	2 (7,69)	2 (1,92)		

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла; EuroSCORE — European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; ХНН — хронічна ниркова недостатність; ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легень; ЦД — цукровий діабет; ІМ — інфаркт міокарда; ФП — фібриляція передсердь; АГ — артеріальна гіпертензія; ФВ ЛШ — фракція викиду лівого шлуночка; КСО ЛШ — кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка; КДО ЛШ — кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка; АС — аортальний стеноз; АК — аортальний клапан; СЛКА — стовбур лівої коронарної артерії; ПКА — права коронарна артерія; АКШ — аортокоронарне шунтування; ЕрМ — еритроцитарна маса.

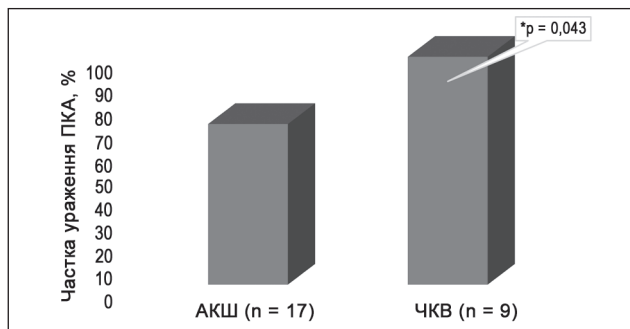


Рисунок 2. Частка ураження правої коронарної артерії у пацієнтів з MACCE в ранній післяопераційний період залежно від методу ревазуляризації міокарда

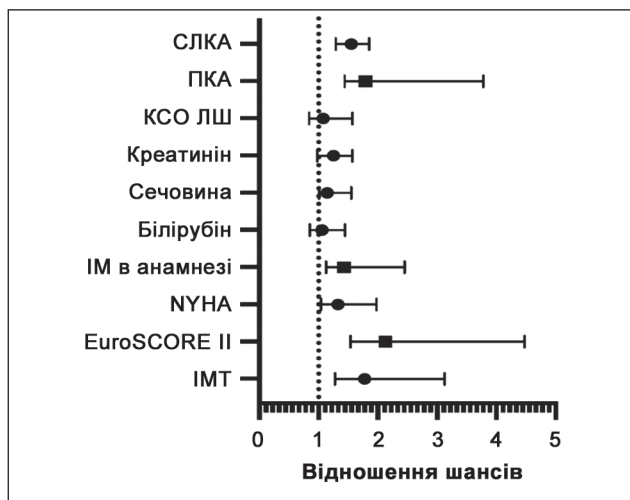


Рисунок 3. Відношення шансів факторів розвитку MACCE у ранній післяопераційний період

періоді. Схожі результати також фіксувалися у двох невеликих дослідженнях, які аналізували ефективність застосування ЧКВ у пацієнтів із патологією АК. Так, P. Kuchulakanti та співавт. порівнювали результати ЧКВ у пацієнтів із помірним та тяжким аортальним стенозом і не виявили різниці в короткострокових результатах ЧКВ у цих групах [15]. В іншому дослідженні R. Alcalai та співавт. описали результати 38 пацієнтів з аортальним стенозом, які перенесли ЧКВ до відкритої операції, але в їх популяції не було контрольної групи [16].

Отримані результати щодо госпітальної летальності у нашому дослідженні узгоджуються з низкою інших робіт, які повідомляють про низькі 30-денні показники летальності в діапазоні від 0 до 5,6 % та низьку частоту тяжких ускладнень при використанні гібридних методик [17, 18].

Зокрема, у новому дослідженні, проведеному J.M. Ruzicidlo-Resil та співавт., гібридна процедура характеризувалася схожими результатами щодо летальності з хірургічним протезуванням аортального клапана разом з АКШ [19]. Так, госпітальна летальність у гібридній та хірургічній групі становила 3,0 і 1,2 % відповідно ($p = 0,237$), тоді як ускладнення вірогідно частіше виникали у гібридній групі порівняно з хірургічною (18,6 проти 33,7 %, $p = 0,020$).

Водночас у своєму аналізі 5-річного досвіду використання гібридних підходів O. Santana та співавт. повідомили, що 30-денна летальність при АКШ у поєднанні з корекцією вади мітрального клапана становила 9,8 %, тоді як застосування гібридного підходу дозволило знизити її до 4,3 % [20].

У нашому дослідженні отримані нижчі результати щодо летальності, причому у пацієнтів з гібридним підходом не виявлено госпітальної летальності, тоді як серед хірургічної групи вона становила 2,08 %. На нашу думку, причиною такої низької летальності було те, що у наше дослідження включені пацієнти низького хірургічного ризику з EuroSCORE II менше 5 %, тоді як у дослідження O. Santana та співавт. включені пацієнти різних груп ризику.

Обмеження дослідження. Це дослідження ретроспективне та одноцентрове, з відносно невеликою кількістю пацієнтів, тому схильне до упередженості. Хірургічні втручання проведені різними кардіохірургічними командами, що також може впливати на результати дослідження.

Висновки

Між групами дослідження відсутня вірогідна різниця щодо частоти MACCE ($p = 0,589$). Вірогідними факторами ризику розвитку MACCE у ранній післяопераційний період були оцінка операційного ризику за шкалою EuroSCORE II (OR 2,13, CI 1,54–4,48, $p = 0,012$), наявність інфаркту міокарда в анамнезі (OR 1,43, CI 1,13–2,45, $p = 0,002$) та ураження правої коронарної артерії (OR 1,79, CI 1,44–3,78, $p = 0,021$).

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

Інформація про внесок кожного автора. Бойко К.С. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту; Тодуров Б.М. — концепція і дизайн дослідження, написання тексту.

Список літератури

- Alperi A, Garcia S, Rodés-Cabau J. Transcatheter valve-in-valve implantation in degenerated surgical aortic and mitral bioprosthesis: Current state and future perspectives. *Prog Cardiovasc Dis.* 2022 May-Jun;72:54-65. doi: 10.1016/j.pcad.2021.10.001.
- Likosky DS, Sorensen MJ, Dacey LJ, Baribeau YR, Leavitt BJ, DiScipio AW, et al. Long-term survival of the very elderly undergoing aortic valve surgery. *Circulation.* 2009;120:S127-33.
- Beach JM, Mihaljevic T, Svensson LG, Rajeswaran J, Marwick T, Griffin B, et al. Coronary artery disease and outcomes of aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:837-48.
- Tjang YS, van Hees Y, Korfer R, Grobbee DE, van der Heijden GJ. Predictors of mortality after aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32:469-74.
- Mullany CJ, Elveback LR, Frye RL, Pluth JR, Edwards WD, Orszulak TA, et al. Coronary artery disease and its management: influence on survival in patients undergoing aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:66-72.

6. Hannan EL, Wu C, Bennett EV, Carlson RE, Culliford AT, Gold JP, et al. Risk index for predicting in-hospital mortality for cardiac valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 2007 Mar;83(3):921-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.09.051.
7. Alexander KP, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, Grosswald RD, Smith PK, Jones RH, et al. Outcomes of cardiac surgery in patients > or = 80 years: results from the National Cardiovascular Network. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:731-8.
8. Kvidal P, Bergström R, Hörte LG, Ståhle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Mar 1;35(3):747-56. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00584-7.
9. Fujita B, Ensminger S, Bauer T, Möllmann H, Beckmann A, Bekeredjian R, et al. GARY Executive Board Trends in practice and outcomes from 2011 to 2015 for surgical aortic valve replacement: an update from the German Aortic Valve Registry on 42 776 patients. *Eur J Cardio-thorac Surg.* 2018;53:552-559. doi: 10.1093/ejcts/ezx408.
10. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. ESC Scientific Document Group ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021;60:727-800. doi: 10.1093/ejcts/ezab389.
11. Zainab A, Nguyen DT, Graviss EA, Fatima S, Masud FN, MacGillivray TE. Development and validation of a risk score for respiratory failure after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2022;113:577-584. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.03.082.
12. Aksoy R, Karakoc AZ, Cevirme D, Elibol A, Yigit F, Yilmaz Ü, et al. Predictive factors of prolonged ventilation following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2021;36:780-787. doi: 10.21470/1678-9741-2020-0164.
13. Sultan I, Bianco V, Kilic A, Jovin T, Jadhav A, Jankowitz B, et al. Predictors and outcomes of ischemic stroke after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2020;110:448-456. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.02.025.
14. Butler CG, Ho Luxford JM, Huang CC, Ejiogor JI, Rawn JD, Wilusz K, et al. Aortic atheroma increases the risk of long-term mortality in 20,000 patients. *Ann Thorac Surg.* 2017;104:1325-1331. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.02.082.
15. Kuchulakanti P, Rha SW, Satler LF, Suddath WO, Pichard AD, Kent KM, et al. Safety of percutaneous coronary intervention alone in symptomatic patients with moderate and severe valvular aortic stenosis and coexisting coronary artery disease: analysis of results in 56 patients. *J Invasive Cardiol.* 2004 Dec;16(12):688-91.
16. Alcalai R, Viola N, Mosseri M, Beeri R, Leibowitz D, Lotan C, et al. The value of percutaneous coronary intervention in aortic valve stenosis with coronary artery disease. *Am J Med.* 2007 Feb;120(2):185.e7-13. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.07.008.
17. George I, Nazif TM, Kalesan B, Kriegel J, Yerebakan H, Kirtane A, et al. Feasibility and Early Safety of Single-Stage Hybrid Coronary Intervention and Valvular Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2015 Jun;99(6):2032-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.01.028.
18. Brinster DR, Byrne M, Rogers CD, Baim DS, Simon DI, Couper GS, et al. Effectiveness of same day percutaneous coronary intervention followed by minimally invasive aortic valve replacement for aortic stenosis and moderate coronary disease ("hybrid approach"). *Am J Cardiol.* 2006 Dec 1;98(11):1501-3. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.08.010.
19. Rzućidło-Resil JM, Stoliński J, Musiał R, Sobczyński R, Plicner D. Patients with aortic valve disease and coronary artery disease can benefit from a hybrid approach combining aortic valve replacement through right minithoracotomy and percutaneous coronary intervention. *Kardiologich Torakochirurgia Pol.* 2023 Sep;20(3):146-154. doi: 10.5114/kitp.2023.131954.
20. Santana O, Funk M, Zamora C, Escolar E, Lamas GA, Lamelas J. Staged percutaneous coronary intervention and minimally invasive valve surgery: results of a hybrid approach to concomitant coronary and valvular disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:634-9.

Отримано/Received 03.08.2024

Рецензовано/Revised 13.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 22.08.2024

Information about authors

Kostyantyn Boiko, PhD-student, Department of Cardiac Surgery, X-ray Endovascular and Extracorporeal Technologies, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: boyko.kostyantyn@gmail.com; phone: +380 (63) 273-78-83; Cardiovascular Surgeon, Interventional, Endovascular and Angiography Department, State Institution "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2468-3224>

Borys M. Todurov, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Department of Cardiac Surgery, X-ray Endovascular and Extracorporeal Technologies, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: btodurov@gmail.com; Chief Research Fellow at the Department of Surgical and Minimally Invasive Methods of Treatment, General Director (CEO) of the State Institution "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0000-2047-4447>

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. K.S. Boiko — collection and processing of materials, analysis of received data, writing of the text; B.M. Todurov — concept and design of the study, writing the text.

K.S. Boiko^{1,2}, B.M. Todurov^{1,2}¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine²State Institution "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Analysis of risk factors for the development of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients after aortic valve replacement with myocardial revascularization

Abstract. Background. Acquired aortic valve disease and coronary heart disease often occur together, and almost two thirds of patients with aortic valve stenosis have severe coronary heart disease. Given the presence of both pathologies, this cohort of patients requires an individual diagnostic and therapeutic approach. The aim of the study was to analyze risk factors for the

development of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) in patients after aortic valve replacement with myocardial revascularization. **Materials and methods.** For this study, a selection of disease histories of adult patients (over 18 years old) who underwent surgical aortic valve replacement (SAVR) together with myocardial revascularization at the

State Institution “Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine” from 2018 to 2022 was carried out. **Results.** We selected 130 case histories of patients who underwent SAVR together with myocardial revascularization: the first group (n = 51) — a combination of SAVR and percutaneous coronary interventions; the second group (n = 79) — a combination of SAVR and coronary artery bypass grafting. The analysis of intraoperative data showed that the duration of cardiopulmonary bypass and aortic cross-clamping in patients of the first group was significantly lower, by 1.5 times (p = 0.0001) and 1.4 times (p = 0.0001), compared to the second group. There was no significant difference between the study groups regarding the frequency of MACCE (p = 0.589). Reliable risk factors for the development of MACCE in the early postoperative period were the evaluation of the operative risk ac-

ording to the EuroSCORE II scale (odds ratio (OR) 2.13, confidence interval (CI) 1.54–4.48, p = 0.012), the history of myocardial infarction (OR 1.43, CI 1.13–2.45, p = 0.002) and right coronary artery damage (OR 1.79, CI 1.44–3.78, p = 0.021).

Conclusions. Patients who underwent percutaneous coronary interventions before SAVR were characterized by a shorter duration of cardiopulmonary bypass and aortic cross-clamping, however, no significant difference in major early postoperative complications was observed between the study groups. In particular, there were no significant differences regarding the frequency of MACCE in the early postoperative period.

Keywords: prosthetic aortic valve; aortocoronary bypass; percutaneous coronary interventions; myocardial revascularization; major adverse cardiovascular and cerebrovascular events

Фактори ризику госпітальної летальності у хворих на інфекційний ендокардит

Резюме. Актуальність. Оцінка факторів ризику госпітальної летальності у хворих на інфекційний ендокардит (ІЕ) є важливою для визначення змінних факторів, пов'язаних зі схемою лікування, з метою поліпшення результатів. Раннє виявлення пацієнтів високого ризику може сприяти поліпшенню результатів завдяки своєчасному медикаментозному та хірургічному лікуванню. **Мета:** вивчити клінічні характеристики та фактори ризику, пов'язані з внутрішньолікарняною смертністю у пацієнтів з інфекційним ендокардитом. **Матеріали та методи.** Було проведено ретроспективне одноцентрове дослідження, до якого були включені клінічні дані 311 послідовних пацієнтів за період з 01.01.2019 по 22.10.2021 р. в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України». Первинним результатом дослідження визначено госпітальну летальність у хворих на інфекційний ендокардит. Клінічні та лабораторні дані, а також результати ехокардіологічного обстеження та післяопераційні ускладнення були зареєстровані й статистично оброблені. **Результати.** Загальна госпітальна летальність становила 13 (4,2 %) випадків, з них на доопераційному етапі частота летальних наслідків на фоні медикаментозного лікування — 6 (1,9 %) хворих на ІЕ. Післяопераційна госпітальна летальність становила 7 (2,3 %) пацієнтів, 298 (95,8 %) хворих були успішно прооперовані та виписані під нагляд кардіолога за місцем проживання. Проведений однофакторний аналіз доопераційних клінічних та лабораторних характеристик виявив, що факторами ризику госпітальної летальності у хворих на ІЕ на доопераційному етапі стали: лихоманка ($p = 0,021$), штучна вентиляція легень ($p < 0,001$), гостре пошкодження нирок ($p < 0,001$), серцева недостатність ($p < 0,001$). Було проведено однофакторний аналіз інтраопераційних та післяопераційних клінічних та лабораторних характеристик, який показав, що факторами ризику госпітальної летальності у хворих на ІЕ на післяопераційному етапі стали: тривалість перетискання аорти ($p = 0,010$), тривалість штучного кровообігу ($p = 0,006$), об'єм ультрафільтрації ($p < 0,001$) та рівень NT-proBNP ($p = 0,017$). **Висновки.** Наше дослідження показало, що факторами ризику госпітальної летальності у хворих на ІЕ були лихоманка, серцева недостатність, дихальна недостатність, гостра ниркова недостатність та тривалість кардіохірургічного втручання. Отримані дані підкреслюють необхідність мультидисциплінарного підходу в лікуванні інфекційного ендокардиту.

Ключові слова: серцева недостатність; N-кінцевий мозковий натрійуретичний пропептид B-типу; дихальна недостатність; гостра ниркова недостатність; тривалість кардіохірургічного втручання; мультидисциплінарний підхід

Вступ

Різноманітність клінічних проявів інфекційного ендокардиту (ІЕ) обумовлює труднощі діагностики та лікування. Захворюваність на ІЕ значно зросла з 6,29 випадку на 100 000 жителів у 2010 році до 19,58 випадку на 100 000 жителів у 2020 році ($p < 0,001$). Крім того, внутрішньолікарняна смертність від ІЕ зросла за ту саму

кількість років з 1,8 смерті на 100 000 жителів у 2010 році до 4,4 смерті на 100 000 жителів у 2020 році ($p < 0,001$) [1]. Рівень смертності пацієнтів з ІЕ залишається високим, коливаючись від 10 до 20 % у стаціонарі та до 30 % при спостереженні протягом одного року [2].

Інфекційний ендокардит пов'язаний з важкими ускладненнями та високою летальністю. Пацієнти ха-

рактикуються наявністю значної кількості супутніх захворювань. Високий рівень коморбідності значно ускладнює періопераційне ведення хворих на ІЕ. Оцінка факторів ризику госпітальної летальності є важливою для визначення змінних факторів, пов'язаних зі схемою лікування, з метою поліпшення результатів. Раннє виявлення пацієнтів високого ризику може сприяти поліпшенню результатів завдяки своєчасному медикаментозному та хірургічному лікуванню [3]. Актуальним залишається проведення раннього кардіохірургічного втручання.

Хоча було досягнуто значного прогресу в розумінні та лікуванні періопераційних ускладнень при ІЕ, все ще є кілька сфер, які потребують подальших досліджень. Майбутні напрями повинні включати проспективні дослідження для визначення оптимальних стратегій стратифікації ризику, діагностичних алгоритмів і лікувальних заходів. Крім того, необхідні довгострокові подальші дослідження для оцінки впливу періопераційних ускладнень на результати та якість життя пацієнтів [4].

Мультидисциплінарний підхід у стратегії лікування ІЕ дозволить поліпшити результати терапії, зменшити кількість ускладнень та рівні госпітальної летальності.

Мета роботи: вивчити клінічні характеристики та фактори ризику, пов'язані з внутрішньолікарняною смертністю у пацієнтів з інфекційним ендокардитом.

Матеріали та методи

Було проведено ретроспективне одноцентрове дослідження, до якого були включені клінічні дані 311 послідовних пацієнтів за період з 01.01.2019 по 22.10.2021 р. в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України». У дослідження були включені пацієнти з підтвердженим діагнозом ІЕ за критеріями Duke. Для діагностики було проведено 3-кратне бактеріологічне дослідження крові відповідно до локального протоколу. Клінічні та лабораторні дані, а також результати ехокардіологічного обстеження та післяопераційні ускладнення були зареєстровані й статистично оброблені. Екстрене хірургічне втручання визначалось як операція на фоні рефрактерної серцевої недостатності, яка не піддається медикаментозній терапії, що проводиться протягом 24 годин.

Первинним результатом дослідження визначено госпітальну летальність у хворих на ІЕ. Госпітальну летальність визначали як смертність протягом 30 днів після операції або без виписки. Це дослідження було схвалено комітетом з етики (протокол № 01/03-2020) і відповідає стандартам Гельсінської декларації та чинним етичним рекомендаціям.

Були зареєстровані наступні післяопераційні ускладнення. Серцеві неклапанасоційовані ускладнення: гостра серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда, порушення ритму серця. Несерцеві післяопераційні ускладнення: дихальна недостатність, гостра ниркова недостатність, геморагія, гостре порушення мозкового кровообігу.

Категоріальні змінні були наведені у вигляді частот і відсотків і порівнювалися за допомогою тесту хі-квадрат. Кількісні змінні виражали як середні значення

та стандартні відхилення (SD) і порівнювали за допомогою t-критерію незалежних вибірок після того, як був проведений тест на нормальний розподіл за допомогою критерію Колмогорова — Смірнова. Усі зареєстровані значення p були двосторонніми, зі значенням $p < 0,05$, що вказувало на статистичну значущість. Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS Statistics версії 22.0.

Результати

Було проведено ретроспективне одноцентрове дослідження, до якого були включені клінічні дані 311 послідовних пацієнтів за період з 01.01.2019 по 22.10.2021 р. в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» з діагнозом ІЕ за критеріями Duke, які пройшли обстеження та хірургічне лікування. Серед цієї групи пацієнтів домінували чоловіки — 81,7 % (254 хворі). Середній вік досліджуваних пацієнтів становив $47,60 \pm 0,84$ року. За результатами бактеріологічного дослідження крові та інтраопераційного матеріалу у хворих на ІЕ негативні результати були отримані у 112 хворих (36,01 % випадків).

За результатами ехокардіографічного дослідження, ІЕ правих відділів серця був виявлений у 17,4 % випадків (54 пацієнти). Частота реєстрації внутрішньосерцевих абсцесів становила 21,9 % (68 пацієнтів) (табл. 1).

Загальна госпітальна летальність становила 13 (4,2 %) випадків, з них на доопераційному етапі частота летальних наслідків на фоні медикаментозного лікування — 6 (1,9 %) хворих на ІЕ. Післяопераційна госпітальна летальність становила 7 (2,3 %) пацієнтів, 298 (95,8 %) хворих були успішно прооперовані та виписані під нагляд кардіолога за місцем проживання.

Розподіл пацієнтів за функціональними класами NYHA наведений в табл. 2. У групі хворих з госпітальною летальністю частка хворих з IV класом за NYHA становила 61,54 % випадків (8 хворих) (табл. 2).

Основні клінічні характеристики та коморбідний статус пацієнтів з ІЕ наведені в табл. 3. Виявлено вірогідні відмінності між групами хворих за наявністю лихоманки. У групі хворих без госпітальної летальності частота реєстрації лихоманки становила 74,83 % (223 хворі) на відміну від групи з госпітальною летальністю — 46,15 % (6 хворих) ($p = 0,021$). Емболічні ускладнення судин головного мозку на рівні тенденції переважували в анамнезі хворих на ІЕ в групі з госпітальною летальністю — 23,08 % (3 хворі) ($p = 0,185$).

Група хворих на ІЕ з госпітальною летальністю потребувала застосування штучної вентиляції легень на доопераційному етапі у 25,38 % випадків (2 хворі) ($p < 0,001$).

Аналіз результатів лабораторних досліджень виявив значну кількість вірогідних відмінностей між порівнюваними групами (табл. 4). Пацієнти в групі з госпітальною летальністю характеризувались ознаками поліорганної недостатності. Оцінка рівнів креатиніну та сечовини: $108,60 \pm 4,11$ мкмоль/л та $9,00 \pm 0,35$ ммоль/л у групі хворих без госпітальної летальності й $166,10 \pm 9,23$ мкмоль/л та $14,48 \pm 0,90$ ммоль/л відповідно в групі хворих з госпітальною летальністю ($p < 0,001$).

Аналіз біохімічних показників роботи серцево-судинної системи виявив вірогідні відмінності. Рівень N-кінцевого мозкового натрійуретичного пропептиду В-типу (NT-proBNP) у групі хворих без госпітальної летальності становив $3782,3 \pm 927,1$ пг/мл порівняно з $11\,165,0 \pm 1942,8$ пг/мл у групі хворих з госпітальною летальністю ($p < 0,001$). На рівні тенденції відмічено зміни рівня тропоніну I — $0,26 \pm 0,06$ нг/мл у групі хворих без госпітальної летальності та $0,46 \pm 0,12$ нг/мл у групі хворих з госпітальною летальністю ($p = 0,099$) (табл. 4).

Незважаючи на підвищені рівні маркерів системної запальної відповіді, привертає увагу відсутність вірогідних відмінностей за рівнями прокальцитоніну ($p = 0,733$), С-реактивного протеїну ($p = 0,576$) та лейкоцитів ($p = 0,443$) між порівнюваними групами хворих (табл. 4).

Проведений однофакторний аналіз доопераційних клінічних та лабораторних характеристик виявив, що факторами ризику госпітальної летальності у хворих на ІЕ на доопераційному етапі стали: лихоманка

($p = 0,021$), штучна вентиляція легень ($p < 0,001$), гостре пошкодження нирок ($p < 0,001$), серцева недостатність ($p < 0,001$).

Хірургічне лікування виконане 305 хворим на ІЕ. Післяопераційна госпітальна летальність становила 7 (2,3 %) пацієнтів, 298 (95,8 %) хворих були успішно прооперовані та виписані під нагляд кардіолога за місцем проживання.

Вивчення параметрів інтраопераційного періоду виявило, що в групі хворих без госпітальної летальності тривалість перетискання аорти становила $115,2 \pm 2,7$ хвилини порівняно з $131,6 \pm 5,8$ хвилини в групі хворих з післяопераційною летальністю ($p = 0,010$). Також група хворих з післяопераційною летальністю мала більший загальний час штучного кровообігу порівняно з групою хворих без госпітальної летальності: $201,6 \pm 7,9$ хвилини та $177,3 \pm 3,8$ хвилини відповідно ($p = 0,006$). Пацієнти в групі з післяопераційною летальністю потребували більшого об'єму ультрафільтрації — $3144,4 \pm 258,7$ мл на відміну від хворих без госпітальної летальності — $2350,4 \pm 106,8$ мл ($p < 0,001$) (табл. 5).

Таблиця 1. Аналіз клапанних уражень за результатами ЕхоКГ

Показники	n	%
<i>Вегетації</i>		
Аортальний клапан	168	54,0
Мітральний клапан	176	56,6
Тристулковий клапан	54	17,4
Внутрішньосерцеві абсцеси	68	21,9

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів за функціональними класами NYHA

Клас за NYHA	Пацієнти без госпітальної летальності (n = 298)		Пацієнти з госпітальною летальністю (n = 13)		p
	n	%	n	%	
I	7	2,35	—	—	< 0,001
II	152	51,01	3	23,08	
III	108	36,24	2	15,38	
IV	31	10,40	8	61,54	

Примітка: NYHA — функціональна класифікація Нью-Йоркської асоціації кардіологів.

Таблиця 3. Клінічні характеристики та коморбідний статус пацієнтів з ІЕ

Характеристики	Пацієнти без госпітальної летальності (n = 298)		Пацієнти з госпітальною летальністю (n = 13)		p
	n	%	n	%	
Лихоманка	223	74,83	6	46,15	0,021
Наркоманія	45	15,10	1	7,69	0,461
Гострий інфаркт міокарда	6	2,01	—	—	0,605
ГПМК	33	11,07	3	23,08	0,185
Гостра інфекційна деструкція легень	4	1,34	—	—	0,674
Штучна вентиляція легень д/о	0	—	2	25,38	< 0,001

Примітка: ГПМК — гостре порушення мозкового кровообігу.

Аналіз післяопераційних лабораторних характеристик виявив відмінності на рівні тенденції за рівнем креатиніну — $117,60 \pm 4,38$ мкмоль/л у групі хворих без госпітальної летальності та $157,00 \pm 13,43$ мкмоль/л — у групі хворих з післяопераційною летальністю ($p = 0,095$). Колювання сечовини реєструвались на рівні тенденції — $9,87 \pm 0,35$ ммоль/л та $14,37 \pm 2,38$ ммоль/л у групі хворих без госпітальної летальності та в групі хворих з післяопераційною летальністю відповідно ($p = 0,190$). На рівні тенденції також були виявлені зміни за рівнем загального білірубину між порівнюваними групами — $22,38 \pm 0,98$ ммоль/л та $30,09 \pm 1,13$ ммоль/л

у групі хворих без госпітальної летальності та в групі хворих з післяопераційною летальністю відповідно ($p = 0,146$) (табл. 6).

Виявлені вірогідні відмінності за рівнем С-реактивного протеїну в післяопераційному періоді — $68,76 \pm 5,41$ нг/мл у групі хворих без госпітальної летальності та $108,91 \pm 18,61$ нг/мл у групі хворих з післяопераційною летальністю відповідно ($p = 0,052$). Виявлені вірогідні зміни за рівнем NT-proBNP. У групі хворих без госпітальної летальності рівень NT-proBNP на доопераційному етапі становив $5566,56 \pm 757,4$ пг/мл порівняно з $12\,310,63 \pm 3647,1$ пг/мл у групі хворих з

Таблиця 4. Аналіз лабораторних характеристик пацієнтів з ІЕ

Характеристики	Пацієнти без госпітальної летальності (n = 298)	Пацієнти з госпітальною летальністю (n = 13)	p
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Тривалість ІЕ, міс.	2,7 ± 0,1	1,8 ± 0,2	0,121
НЖЄЛ, %	82,1 ± 1,0	64,2 ± 3,4	< 0,001
Креатинін, мкмоль/л	108,60 ± 4,11	166,10 ± 9,23	< 0,001
Сечовина, ммоль/л	9,00 ± 0,35	14,48 ± 0,90	< 0,001
Загальний білірубін, ммоль/л	15,03 ± 0,40	16,61 ± 1,10	0,140
Прокальцитонін, нг/мл	0,60 ± 0,10	0,72 ± 0,38	0,733
С-реактивний протеїн, нг/мл	65,3 ± 5,4	75,6 ± 9,4	0,576
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	10,70 ± 0,43	9,5 ± 1,0	0,443
NT-proBNP, пг/мл	3782,3 ± 927,1	11 165,0 ± 1942,8	< 0,001
Тропонін I, нг/мл	0,26 ± 0,06	0,46 ± 0,12	0,099

Примітки: НЖЄЛ — належна величина життєвої ємності легень, NT-proBNP — N-кінцевий мозковий натрійуретичний пропептид В-типу.

Таблиця 5. Інтраопераційні характеристики пацієнтів з ІЕ

Характеристики	Пацієнти без госпітальної летальності (n = 298)	Пацієнти з післяопераційною летальністю (n = 7)	p
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Ультрафільтрація, мл	2350,4 ± 106,8	3144,4 ± 258,7	< 0,001
Перетискання Ао, хв	115,2 ± 2,7	131,6 ± 5,8	0,010
Тривалість ШК, хв	177,3 ± 3,8	201,6 ± 7,9	0,006

Примітки: Ао — аорта, ШК — штучний кровообіг.

Таблиця 6. Післяопераційні лабораторні характеристики пацієнтів з ІЕ

Характеристики	Пацієнти без госпітальної летальності (n = 298)	Пацієнти з післяопераційною летальністю (n = 7)	p
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Креатинін, мкмоль/л	117,6 ± 4,38	157,0 ± 13,43	0,095
Сечовина, ммоль/л	9,87 ± 0,35	14,37 ± 2,38	0,190
Загальний білірубін, ммоль/л	22,38 ± 0,98	30,09 ± 1,13	0,146
Прокальцитонін, нг/мл	2,70 ± 0,44	3,56 ± 0,62	0,607
С-реактивний протеїн, нг/мл	68,76 ± 5,41	108,91 ± 18,61	0,052
Лактат, ммоль/л	3,47 ± 0,21	3,97 ± 0,29	0,526
NT-proBNP, пг/мл	5566,56 ± 757,4	12310,63 ± 3647,1	0,017

Примітка: NT-proBNP — N-кінцевий мозковий натрійуретичний пропептид В-типу.

післяопераційною летальністю відповідно ($p = 0,017$) (табл. 6).

Було проведено однофакторний аналіз інтраопераційних та післяопераційних клінічних та лабораторних характеристик, який показав, що факторами ризику госпітальної летальності у хворих на ІЕ на післяопераційному етапі стали: тривалість перетискання аорти ($p = 0,010$), тривалість штучного кровообігу ($p = 0,006$), об'єм ультрафільтрації ($p < 0,001$) та рівень NT-proBNP ($p = 0,017$).

Аналіз післяопераційних ускладнень свідчить, що на 305 хірургічних втручань було зареєстровано 415 різноманітних ускладнень. При цьому основну частину становили серцеві випадки післяопераційних ускладнень — 261 (62,9 %) випадок, включно з гострою серцевою недостатністю та порушенням ритму серця — 208 (50,1 %) та 53 (12,8 %) випадки відповідно. Несерцеві причини ускладнень становили 154 (37,1 %) випадки, які включали гостре пошкодження нирок (ГПН) — 82 (19,7 %), дихальну недостатність — 49 (11,8 %), гостре порушення мозкового кровообігу — 12 (2,9 %) та післяопераційні геморагії, які потребували реторакотомії — 11 (2,7 %) випадків. Клапанасоційованих ускладнень в післяопераційному періоді зареєстровано не було (табл. 7).

Післяопераційна госпітальна летальність становила 7 (2,3 %) із 305 хворих на ІЕ. Аналіз летальних випадків відповідно до виду ускладнень свідчить, що 4 (1,3 %) хворі загинули через серцеві причини (192 серцевих ускладнень). З них найбільшу частку становили пацієнти із гострою серцевою недостатністю — 3 (1,0 %). Летальні випадки через несерцеві ускладнення становили 3 (1,0 %) випадки, при цьому реєструвалось по 1 летальному випадку з приводу дихальної недостатності, післяопераційної геморагії та гострого порушення мозкового кровообігу (табл. 7).

Обговорення

Результат лікування пацієнтів з ІЕ залежить від значної кількості складових: вихідний стан пацієнта, наявність та ступінь компенсації супутніх захворювань,

своєчасність проведення хірургічної корекції, післяопераційні ускладнення. Виявлення факторів ризику госпітальної летальності дозволяє модифікувати стратегію лікування.

За результатами Üstünişik et al., госпітальна летальність при ІЕ становила 18,9 % та не перевищує даних міжнародного реєстру EURO-ENDO [5, 6]. У дослідженні Marques et al. госпітальна смертність при ІЕ становила 31,3 % випадків [3]. У роботі Scheggi et al. загальна госпітальна летальність при ІЕ становила 7,7 % випадків [7]. У проведеному нами дослідженні загальна госпітальна летальність при ІЕ становила 13 (4,2 %) випадків. Отримані дані значно нижчі за опубліковані міжнародні результати. Такі розбіжності можна пояснити стійкою прихильністю до раннього кардіохірургічного втручання та концентрацією техніки періопераційного ведення пацієнтів в межах одного високоспеціалізованого центру.

За результатами нашого дослідження, факторами ризику госпітальної летальності на доопераційному етапі стали: лихоманка ($p = 0,021$), НЖЄЛ ($p < 0,001$), штучна вентиляція легень ($p < 0,001$), креатинін ($p < 0,001$), сечовина ($p < 0,001$), NT-proBNP ($p < 0,001$). За результатами дослідження Zhang et al., одним з незалежних факторів ризику госпітальної смертності став III–IV клас за NYHA, що корелює з результатами нашої роботи. Автори також підкреслюють, що лихоманка часто стає першим проявом ІЕ, але за результатами свого дослідження не визнали її фактором ризику [8]. У дослідженні Huang et al. виокремлюють коливання періопераційних рівнів креатиніну як один з факторів ризику тривалого перебування у відділенні інтенсивної терапії та підвищеного рівня госпітальної летальності [9].

За результатами нашого дослідження, факторами ризику госпітальної летальності серед хворих на ІЕ, які пройшли хірургічне лікування, стали: тривалість перетискання аорти ($p = 0,010$), тривалість штучного кровообігу ($p = 0,006$), об'єм ультрафільтрації ($p < 0,001$) та рівень NT-proBNP ($p = 0,017$). Рівень госпітальної ле-

Таблиця 7. Структура післяопераційних ускладнень та госпітальної летальності

Види ускладнень		Післяопераційні ускладнення		Летальні випадки відповідно до виду ускладнення	
		n	%	n	%
Клапанасоційовані		–	–	–	–
Серцеві	ГСН	208	50,1	3	1,0
	ГІМ	–	–	–	–
	Порушення ритму серця	53	12,8	1	0,32
Несерцеві	ДН	49	11,8	1	0,32
	ГПН	82	19,7	–	–
	Геморагія	11	2,7	1	0,32
	ГПМК	12	2,9	1	0,32
Усього		415	100	7	2,3

Примітки: ГСН — гостра серцева недостатність, ГІМ — гострий інфаркт міокарда, ДН — дихальна недостатність, ГПН — гостре пошкодження нирок, ГПМК — гостре порушення мозкового кровообігу.

тальності серед прооперованих хворих на ІЕ, за результатами Huang et al., становив 5,4 % випадків [9]. При цьому серед факторів ризику автори також виділяють тривалість перетискання аорти ($p < 0,001$), тривалість штучного кровообігу ($p < 0,001$), що корелює з отриманими нами результатами.

Навіть за умови ефективного хірургічного втручання та призначення адекватної медикаментозної терапії не можна уникнути післяопераційних ускладнень.

У нашому дослідженні ми виявили високу частоту післяопераційних ускладнень — 415 випадків на 305 хірургічних втручань. При цьому 62,9 % випадків становили серцеві ускладнення, з них 50,2 % — гостра серцева недостатність. У роботі Kong et al. у хворих на ІЕ було зареєстровано серцеву недостатність в післяопераційному періоді у 14,3 % випадків, кардіогенний шок — у 6,7 % випадків, порушення ритму серця — у 4,5 % випадків [10]. Повідомлялося, що частота післяопераційної вазоплегії у пацієнтів з ІЕ становить приблизно 30 % [11]. Відсоток пацієнтів з потребою в інотропах та/або вазопресорах після операції з приводу ІЕ може досягати 90 % [12]. У роботі Marques et al. прогресування серцевої недостатності стало незалежним фактором ризику госпітальної летальності [3]. При цьому гостра серцева недостатність стала причиною летального наслідку в 1 % випадків за результатами нашої роботи.

У роботі Kong et al. ГПМК за геморагічним типом становили 2,3 % випадків, мікотичні аневризми були виявлені у 1,9 % хворих у післяопераційному періоді [10]. Частота реєстрації ГПМК, за нашими даними, становить 2,9 % випадків, що незначно перевищує світові показники.

Частота післяопераційного ГПН у пацієнтів з ІЕ коливається в широких межах, від 30 до 60 %, залежно від дослідження та популяції пацієнтів [13, 14]. Незважаючи на виявлення гострого пошкодження нирок в післяопераційному періоді в нашому дослідженні у 19,7 % випадків, це ускладнення не призвело до летального наслідку.

Висновки

Наше дослідження показало, що факторами ризику госпітальної летальності у хворих на ІЕ були лихоманка, серцева недостатність, дихальна недостатність, гостра ниркова недостатність та тривалість кардіохірургічного втручання. Отримані дані підкреслюють необхідність мультидисциплінарного підходу в лікуванні інфекційного ендокартиту.

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

Список літератури

1. Lisi M., Flamigni F., Russo M., Cameli M., Mandoli G.E., Pastore M.C., et al. Incidence and mortality of infective endocarditis in the last decade: a single center study. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2023 Feb;24(2):105-112. doi: 10.2459/JCM.0000000000001410.
2. Cahill T.J., Baddour L.M., Habib G., Hoen B., Sallan E., Pettersson G.B., et al. Challenges in Infective Endo-

carditis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017;69:325-344. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.066.

3. Marques A., Cruz I., Caldeira D., Alegria S., Gomes A.C., Broa A.L., João I., Pereira H. Risk Factors for In-Hospital Mortality in Infective Endocarditis. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Jan;114(1):1-8. doi: 10.36660/abc.20180194. PMID: 31751437; PMCID: PMC7025303.

4. Hermanns H., Alberts T., Preckel B., Stryet M., Eberl S. Perioperative Complications in Infective Endocarditis. *J Clin Med*. 2023 Sep 4;12(17):5762. doi: 10.3390/jcm12175762. PMID: 37685829; PMCID: PMC10488631.

5. Üstünişik Ç.T., Duman Z.M., Timur B., Aksu T., İyigün T., Göde S., et al. Early Mortality Predictors in Infective Endocarditis Patients: A Single-Center Surgical Experience. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2022 Dec 1;37(6):829-835. doi: 10.21470/1678-9741-2021-0621. PMID: 36259995; PMCID: PMC9713650.

6. Habib G., Erba P.A., Iung B., Donal E., Cosyns B., Laroche C., et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40(39):3222-3232. doi: 10.1093/eurheartj/ehz620. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020;41(22):2091.

7. Scheggi V., Merilli I., Marcucci R., et al. Predictors of mortality and adverse events in patients with infective endocarditis: a retrospective real world study in a surgical centre. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21:28. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01853-6>.

8. Zhang X., Jin F., Lu Y., Ni F., Xu Y., Xia W. Clinical Characteristics and Risk Factors for in-Hospital Mortality in 240 Cases of Infective Endocarditis in a Tertiary Hospital in China: A Retrospective Study. *Infect Drug Resist*. 2022;15:3179-3189. <https://doi.org/10.2147/IDR.S362601>.

9. Huang J.B., Wen Z.K., Lu C.C., Yang J.R., Li J.J. Risk factors of prolonged intensive care unit stay following cardiac surgery for infective endocarditis. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Sep 22;102(38):e35128. doi: 10.1097/MD.00000000000035128. PMID: 37746976; PMCID: PMC10519498.

10. Kong W.K.F., Salsano A., Giacobbe D.R., Popescu B.A., Laroche C., Duval X., et al., the EURO-ENDO Investigators. Outcomes of culture-negative vs. culture-positive infective endocarditis: the ESC-EORP EURO-ENDO registry. *European Heart Journal*. 2022 Aug;43,Is.29,1:2770-2780. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac307>.

11. Lim P., Le Maistre M., Campanini L.B., De Roux Q., Mongardon N., Landon V., et al. Vasoplegic Syndrome after Cardiac Surgery for Infective Endocarditis. *J. Clin. Med*. 2022;11:5523. doi: 10.3390/jcm11195523.

12. Belletti A., Jacobs S., Affronti G., Mladenow A., Landoni G., Falk V., et al. Incidence and Predictors of Postoperative Need for High-Dose Inotropic Support in Patients Undergoing Cardiac Surgery for Infective Endocarditis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2018;32:2528-2536. doi: 10.1053/j.jvca.2017.12.015.

13. Salem M., Friedrich C., Saad M., Frank D., Salem M., Puehler T., et al. Active Infective Native and Prosthetic Valve Endocarditis: Short- and Long-Term Outcomes of Patients after Surgical Treatment. *J. Clin. Med*. 2021;10:1868. doi: 10.3390/jcm10091868.

14. Gopal K., Krishna N., Varma P.K. Surgery for infective endocarditis-analysis of factors affecting outcome. *Indian. J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2021;37:381-391. doi: 10.1007/s12055-021-01137-w.

Отримано/Received 08.08.2024

Рецензовано/Revised 18.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.08.2024

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. 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.

H.B. Koltunova

State Institution "Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Risk factors for in-hospital mortality in patients with infective endocarditis

Abstract. The assessment of risk factors for in-hospital mortality in patients with infective endocarditis is important for identifying variables associated with treatment regimens, aiming to improve outcomes. Early identification of high-risk patients may contribute to better outcomes through timely medical and surgical interventions. Objective: to study the clinical characteristics and risk factors associated with in-hospital mortality among patients with infective endocarditis. **Materials and methods.** A retrospective single-center study was conducted, which included clinical data of 311 consecutive patients from January 1, 2019, to October 22, 2021, at the Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. The primary outcome of the study was in-hospital mortality among patients with infective endocarditis. Clinical and laboratory data, as well as the results of echocardiographic examinations and postoperative complications were recorded and statistically analyzed. **Results.** The overall in-hospital mortality rate was 13 cases (4.2 %), including 6 (1.9 %) patients with infective endocarditis who died at the preoperative stage despite medical treatment. Postoperative in-hospital mortality accounted for 7 cases (2.3 %), 298 patients (95.8 %) underwent successful surgery and were

discharged under the supervision of a cardiologist in their locality. A univariate analysis of preoperative clinical and laboratory characteristics revealed the following risk factors for in-hospital mortality among patients with infective endocarditis at the preoperative stage: fever ($p = 0.021$), mechanical ventilation ($p < 0.001$), acute kidney injury ($p < 0.001$), heart failure ($p < 0.001$). Similarly, a univariate analysis of intraoperative and postoperative clinical and laboratory characteristics revealed risk factors for in-hospital mortality among patients with infective endocarditis at the postoperative stage to be aortic cross-clamping time ($p = 0.010$), duration of cardiopulmonary bypass ($p = 0.006$), ultrafiltration volume ($p < 0.001$) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level ($p = 0.017$). **Conclusions.** Our study demonstrated that risk factors for in-hospital mortality among patients with infective endocarditis included fever, heart failure, respiratory failure, acute kidney injury, and duration of cardiac surgery. These findings underscore the necessity for a multidisciplinary approach to the treatment of infective endocarditis.

Keywords: heart failure; N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; respiratory failure; acute kidney injury; duration of cardiac intervention; multidisciplinary approach

Гур'єв С.О.¹, Танасієнко П.В.², Деркач Р.В.³¹ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України», м. Київ, Україна²Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна³ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ, Україна

Травма опорно-рухового апарату у цивільних постраждалих внаслідок бойових дій. Повідомлення 1. Вікова структура

Резюме. Інтеграція системи медичного забезпечення військ в єдиний медичний простір України передбачає функціональне поєднання сил і засобів медичних служб та системи охорони здоров'я цивільного населення з метою максимальної реалізації їхніх спроможностей щодо ефективного медичного забезпечення військ зі збереженням організаційної самостійності. **Метою** нашого дослідження було визначити клініко-епідеміологічну характеристику цивільних пацієнтів з травмою, що постраждали від сучасних бойових дій. **Матеріали та методи.** Для виконання нашої роботи ми проаналізували травматичні ушкодження кісток скелета у 137 цивільних пацієнтів, що отримали пошкодження від сучасних бойових дій в Україні та лікувались у закладах охорони здоров'я прифронтової зони у період 2014–2023 років. **Результати.** Порівнюючи епідеміологічні дані у два різні періоди війни в Україні, ми дійшли висновку, що існує деяка різниця у віковій структурі постраждалих з травматичними ушкодженнями, отриманими під час сучасних бойових дій. Так, під час конфлікту високої інтенсивності різко зросла кількість дитячої травми. Частка постраждалих вікової групи до 15 років у період повномасштабного вторгнення зросла у 4,5 рази. У цей період зменшився відсоток цивільних поранених з травмою молодого і середнього віку. Якщо у період АТО/ООС кількість осіб вікових груп 16–60 років становила 67,6 %, то з початком військових дій частка їх зменшилась до 42,0 %. Цей тренд свідчить про підсилення внутрішньої та зовнішньої міграції починаючи з лютого 2022 року. На відміну від осіб молодого та середнього віку у період повномасштабної війни різко зросла питома вага осіб похилого та старечого віку. У період військових дій низької інтенсивності кількість пацієнтів вікових категорій 61–91 рік становила 29,4 %, а під час військових дій високої інтенсивності — уже 44,8 %. Різке зростання травматичних ушкоджень у пацієнтів похилого та старечого віку є ще однією особливістю цього конфлікту. **Висновки.** Оприлюднення досвіду надання медичної допомоги пацієнтам з пораненнями в результаті воєнних дій в Україні лише починається. Саме тому, спираючись на вищенаведене, нами було заплановано продовжити наукові дослідження, присвячені цій науковій проблемі.

Ключові слова: поранені; травматичні ушкодження; військові дії; епідеміологія

Вступ

Російське вторгнення в Україну в лютому 2022 року призвело до дуже великої кількості втрат серед військових і цивільних осіб зі значними відмінностями між джерелами. Нещодавно опубліковані звіти про оцінки уряду США свідчать про те, що від 189 500 до 223 000 російських солдатів було вбито (від 35 000 до 43 000) або поранено; аналогічні цифри втрат України становлять

від 124 500 до 131 000 солдатів убитими або пораненими. Станом на 3 квітня 2023 року Комісія ООН з прав людини зафіксувала 22 607 жертв серед цивільного населення з моменту вторгнення, із них 8451 убитий і 14 156 поранених [1]. Інтеграція системи медичного забезпечення військ в єдиний медичний простір України передбачає функціональне поєднання сил і засобів медичних служб та системи охорони здоров'я цивільного населення з ме-

тою максимальної реалізації їхніх спроможностей щодо ефективного медичного забезпечення військ зі збереженням організаційної самостійності. Загальні положення, принципи і вимоги щодо організації медичного забезпечення ЗС України та інших складових сил оборони розробляються та застосовуються на підставі єдиного законодавства з питань охорони здоров'я, стандартів медичної допомоги (медичних стандартів) і клінічних протоколів, військово-медичних стандартів, з урахуванням вимог Організації Об'єднаних Націй та положень Женевських конвенцій про захист жертв війни, а також Принципів і політики медичного забезпечення НАТО [2].

Під час великих військових конфліктів ХХ століття частота вогнепальних бойових травм зменшилася, тоді як частота травм у результаті вибухових механізмів, як-от артилерійський снаряд, міна або граната, зростає. Подібну тенденцію спостерігали В.Д. Owens et al. (2007) у своєму первинному огляді даних про поранених, зібраних з жовтня 2001 по січень 2005 р. Результати цього дослідження показали, що 81 % усіх травм, пов'язаних з бойовими діями, і 73 % усіх травм опорно-рухового апарату були викликані вибуховими ударами. Встановлено, що вогнепальні травми спричиняють лише 16 % ортопедичних травм. Подальше дослідження даних, зібраних під час періодів інтенсивних бойових дій в Іраку та Афганістані з 1 січня 2005 року по 31 грудня 2009 року, дало подібні висновки: показано, що 75 % усіх ортопедичних травм були спричинені вибуховою речовиною, а 20 % — в результаті пострілів. Зміна характеру бойових дій в сучасних військових конфліктах, широке застосування і вдосконалення індивідуальних засобів захисту особового складу (нові зразки касок, бронежилетів) призвели до збільшення частоти поранень кінцівок, що становлять, за даними різних авторів, від 50 до 70 % серед всіх пошкоджень [3].

Метою нашого дослідження було визначити клініко-епідеміологічну характеристику цивільних пацієнтів з травмою, що постраждали від сучасних бойових дій.

Матеріали та методи

Для виконання нашої роботи ми проаналізували травматичні ушкодження кісток скелета у 137 цивільних пацієнтів, що отримали пошкодження від сучасних бойових дій в Україні та лікувались у закладах охорони здоров'я прифронтової зони у період 2014–2023 років. Загальний масив дослідження був поділений на дві групи. До першої групи віднесені 68 постраждалих з травматичними ушкодженнями, які отримані в результаті сучасних бойових дій, що проведені у період 2014–2021 років, під час АТО/ООС. До другої групи віднесено 69 постраждалих з травматичними ушкодженнями, які отримані в результаті сучасних бойових дій, що проведені у період 2022–2024 років, під час повномасштабного вторгнення росії в Україну. У дослідженні використані нормативно-правові документи, наукові публікації. Дослідження здійснено за допомогою аналітичного, бібліосемантичного, історичного та логічного методів, а також методу системного аналізу. Статистична обробка проводилась за допомогою непараметричної методології. З огляду на чисельність ознак, що аналізуються, та необхідність забезпечення одноманітності

результативних показників, для здійснення коректного порівняльного аналізу нами було обрано методику обробки та оцінки коефіцієнта поліхоричного показника зв'язку, що запропонована К. Пірсоном. Матеріали дослідження розглянуто і схвалено локальним комітетом із біоетики при ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України» (протокол № 1 від 01.02.2024). Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалений локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду пацієнтів.

Результати

На першому етапі дослідження нами було піддано науковому аналізу дані наукових та спеціальних джерел інформації. Унаслідок такого аналізу було отримано наступні результати. Зростання кількості терористичних атак, спрямованих проти цивільних, стало унікальним викликом для медичних працівників у всьому світі. Майбутнє збройних конфліктів, ймовірно, буде характеризуватися подовженими ланцюжками евакуації, меншою кількістю хірургів, більш суворими умовами та збільшеними термінами евакуації поранених, як ми бачимо в Україні. Цивільні хірурги-травматологи нерегулярно спостерігають вибухові травми та можуть мати обмежений досвід роботи з мінно-вибуховою травмою. Хоча вибухові та балістичні травми є рідкісним явищем у мирний час, вони є звичайним явищем у зонах бойових дій, включно з використанням касетних бомб в Україні. Міські госпіталі стикаються з новими видами поранень під час війни, оскільки вибухові поранення характеризуються множинними пошкодженнями, що вражають кілька ділянок тіла з руйнівним ефектом, особливо понівечені кінцівки, тоді як балістичні поранення створюють порожнини в тканинах залежно від швидкості та кінетичної енергії, яку вони надають, потрапляючи у тканину з джерела снаряда [4]. Аналізуючи травматологічну допомогу цивільному населенню, багато авторів визнають неточність епідеміологічних даних. Епідеміологія травми та індивідуальна практика хірурга в травматологічних центрах рівня 1 також відрізняються від травми на полі бою. Швидкісні проникні поранення разом із вибуховими/осколковими пораненнями є більш поширеними під час військових дій. Довший час евакуації з місця травмування цивільних постраждалих змушує хірургів відповідати за більш спеціалізовану допомогу, що є незвичайною проблемою поблизу неповністю укомплектованих для надання екстреної медичної допомоги пораненим цивільним особам травматологічних центрів рівня 1 [5].

За даними В.Г. Лівінського (2020), протягом 2015–2016 років бригадами служби екстреної медичної допомоги та медицини катастроф здійснено 350 виїздів з метою продовження «естафетного» транспортування поранених і травмованих військовослужбовців, а також потерпілих жителів Донецької та Луганської областей до закладів охорони здоров'я м. Харкова (у 2015 р. — 239 транспортувань, у 2016 р. — 111). Крім того, бригадами екстреної медичної допомоги в області надано медичні

послуги 9445 особам з числа вимушених переселенців (у 2015 р. — 5844 особи, у 2016 р. — 3601 особа). Відповідно до реєстру, що ведеться в Управлінні охорони здоров'я Харківської ОДА, з початку проведення АТО до комунальних ЗОЗ звернулося за медичною допомогою 120 620 осіб з числа тимчасово переміщених з АР Крим, Донецької та Луганської областей до Харківської області (у тому числі 81 989 дорослих та 38 631 дитина). Стаціонарна допомога надана 32 661 особі або 27,1 % від загальної кількості зареєстрованих, у тому числі 20 949 дорослим та 11 712 дітям (з них 1468 новонародженим). Амбулаторну медичну допомогу отримали 87 959 осіб (72,9 % від загальної кількості зареєстрованих), у тому числі 61 040 дорослих та 26 919 дітей [6]. За даними В.П. Майданюка та ін. (2024), протягом минулого року загинуло більше цивільних українців, аніж за всі дев'ять років війни. За перший рік російської агресії було вбито 2084 цивільних, у 2015 році — 955, у 2016 році — 112, у 2017 році — 117, у 2018 році — 58, у 2019 році — 27, у 2020 році — 26, у 2021 році — 25. За повідомленням глави Харківської обласної військової адміністрації, станом на 13 липня 2023 року від початку повномасштабного вторгнення РФ на Харківщині загинули 2038 цивільних жителів, із них 77 — діти. Поранення отримали майже 3 тисячі, зокрема 240 дітей. Станом на 21 липня 2023 року 494 дитини загинули та щонайменше 1068 отримали поранення різного ступеня тяжкості [7].

При порівнянні даних повномасштабного конфлікту в Україні з військовими діями, проведеними у світі, було виявлено деякі особливості. У відсотковому відношенні до населення в Іраку серед цивільних пацієнтів 81 % були дорослими і 19 % були педіатричними, за механізмом 60 % пошкоджень були вибуховими і 40 % — балістичними. Цікаві дані у своєму дослідженні опублікували К. Peleg et al. (2004), які проаналізували досвід надання медичної допомоги цивільним пораненим у Ізраїлі під час терористичних атак 2000–2002 років. Дослідження спиралося на 1155 поранень, пов'язаних із тероризмом: 54 % — з вибухом, 36 % — вогнепальними пораненнями, 10 % — з іншими способами. Автори зосередились на 2 великих підгрупах пацієнтів: 1033 пацієнти, які отримали поранення внаслідок вибуху, пов'язаного з тероризмом, або вогнепального поранення (gunshot wounds, GSW). Сімдесят один відсоток пацієнтів були чоловіками, 84 % — у групі GSW і 63 % — у групі вибуху. Більше ніж половина (53 %) пацієнтів були віком від 15 до 29 років, 59 % — у групі GSW і 48 % — у групі вибуху. Пацієнти з GSW відзначалися більшою часткою відкритих ран (63 проти 53 %) і переломів (42 проти 31 %). Поранення кількох ділянок тіла в одного пацієнта зустрічалося у 62 % постраждалих від вибуху проти 47 % пацієнтів з GSW. Пацієнти з GSW отримали вдвічі більше травм середньої тяжкості, ніж жертви вибуху. Жертви вибуху мають більшу частку незначних травм, з одного боку, і критичних, аж до смертельних травм — з іншого. Тривалість лікування становила більше ніж 2 тижні для 20 % (22 % у групі вибуху, 18 % — GSW). 51 % пацієнтів пройшли хірургічну процедуру, 58 % — у групі GSW і 46 % — у групі вибуху. Стаціонарна смертність становила 6,3 % (65 пацієнтів), 7,8 % у групі GSW по-

рівняно з 5,3 % у групі вибуху. Більша частина постраждалих від вогнепальної зброї померла протягом першої доби (97 проти 58 %) [8]. Вищевикладене дозволило визначити необхідність більш ретельного вивчення пошкоджень цивільного населення внаслідок сучасних бойових дій, насамперед визначення та верифікації клініко-епідеміологічних характеристик явища.

У сучасних медичних дослідженнях серед основних епідеміологічних показників, що впливають на результат перебігу травматичного процесу, є вік постраждалих. У нашому дослідженні ми використали градацію віку у пацієнтів масиву дослідження за системою ВООЗ, що є сучасним та прийнято в епідеміологічних дослідженнях, які виконуються у світі. Результати аналізу наведені у табл. 1. Аналіз даних табл. 1 вказав на такі особливості розподілу. Так, у загальному масиві серед постраждалих з травматичними ушкодженнями, що отримані внаслідок сучасних бойових дій, найбільшу питому вагу має вікова категорія 61–75 років. Постраждали цієї вікової категорії були виявлені у 27,7 % випадків загального масиву і займали перше рангове місце у структурі розподілу. Має місце значна різниця показників питомої ваги конкретних вікових категорій у групах спостереження. Так, якщо у першій групі спостереження постраждалих вікової категорії 61–75 років було 19,1 % і вони займали третє рангове місце, то у другій групі таких постраждалих було 36,2 %, що майже удвічі більше за показником питомої ваги, та у ранговому розподілі вони займали перше місце. Дані наведено у табл. 1.

Друге рангове місце у загальному масиві постраждалих належить віковій групі 46–60 років. Постраждалих цієї вікової категорії було виявлено за питомою вагою у 25,5 % загального масиву. У першій групі спостереження вікової категорії 46–60 років було 32,4 %, і тому ранговий розподіл визначив для них перше місце. Серед пацієнтів другої групи така вікова категорія була визначена за питомою вагою у 18,8 % випадків, що у 1,7 раза менше за першу групу. У ранговому розподілі другої групи ці пацієнти займали друге місце. Третє рангове місце у загальному масиві займали пацієнти вікової категорії 31–45 років. Постраждали цієї вікової категорії зустрічались у 18,2 % випадків. У групах спостереження також була виявлена різниця з переважанням у першій групі. Якщо серед пацієнтів першої групи постраждали цієї вікової категорії були виявлені у 22,0 % випадків і вони займали друге рангове місце, то у другій групі таких постраждалих було лише 14,5 %, вони займали третє рангове місце і різниця між групами становила 1,5 раза.

На четвертому ранговому місці у загальному масиві були пацієнти вікової категорії 16–30 років — 10,9 % постраждалих загального масиву. У першій групі пацієнти цієї вікової категорії виявлялись у 13,2 % випадків і займали також четверте рангове місце. Серед постраждалих другої групи ця вікова категорія виявлялась у 1,5 раза рідше і займала п'яте рангове місце. У 8,7 % випадків загального масиву були виявлені постраждалі вікової категорії 76–90 років. Саме ці постраждалі займали п'яте рангове місце у розподілі загального масиву. Так само у ранговому розподілі першої групи постраждалі цієї вікової категорії займали

Таблиця 1. Аналіз розподілу постраждалих з травматичними ушкодженнями за ознакою віку за групами спостереження

Вікові групи, років	Кількість постраждалих								
	1-ша група			2-га група			Загальний масив		
	Абс.	%	Ri	Абс.	%	Ri	Абс.	%	Ri
≤ 15	2	2,9	6	9	13,0	4	11	8,0	6
16–30	9	13,2	4	6	8,7	5	15	10,9	4
31–45	15	22,0	2	10	14,5	3	25	18,2	3
46–60	22	32,4	1	13	18,8	2	35	25,5	2
61–75	13	19,1	3	25	36,2	1	38	27,7	1
76–90	7	10,3	5	5	7,2	6	12	8,7	5
≥ 91	–	–	–	1	1,4	7	1	0,7	7
Загалом	68	100,0	–	69	100,0	–	137	100,0	–

п'яте місце. У другій групі пацієнтів старечого віку було виявлено у 7,2 % випадків, що у 1,4 раза рідше, і вони займали шосте рангове місце.

Діти до 15 років займали шосте рангове місце у загальному масиві і спостерігались у 8,0 % випадків. У першій групі постраждали дитячого віку зустрічались у 2,9 % випадків і займали останнє, шосте рангове місце. У другій групі постраждали дитячого віку спостерігались у 13,0 % випадків і займали четверте рангове місце. Варто зауважити, що різниця між групами становила 4,5 раза. Сьоме рангове місце у загальному масиві займали пацієнти старечого віку ≥ 91 року, що було виявлено у 0,7 % випадків. Такий пацієнт був виявлений у другій групі, де він займав також останнє, сьоме рангове місце.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 — 0,3846, поліхоричний показник зв'язку C — 0,5270, критерій вірогідності Пірсона χ^2 — 52,6902. Вказані показники свідчать, що між ознакою віку і часом виникнення травматичного ушкодження під час сучасних бойових дій існує прямий, позитивний виражений зв'язок, що знаходиться у межах поля вірогідності (χ^2 52,6902 \geq χ^2 ст 12,592) ($p \leq 0,05$).

Обговорення

Порівнюючи клініко-епідеміологічні характеристики постраждалих з травмою опорно-рухового апарату внаслідок сучасних бойових дій у два різні періоди війни в Україні (час проведення АТО та час з початку повномасштабної війни), ми дійшли висновку, що існує вірогідна різниця у віковій структурі постраждалих з травматичними ушкодженнями, отриманими під час сучасних бойових дій, що викликано характером та ступенем їх інтенсивності. Так, під час конфлікту високої інтенсивності різко зросла кількість дитячої травми. Частка постраждалих вікової групи до 15 років у період повномасштабного вторгнення зросла у 4,5 раза. У цей період зменшився відсоток цивільних поранених з травмою молодого і середнього віку. Якщо у період АТО/ООС кількість осіб вікових груп 16–60 років становила 67,6 %, то з початком військових дій частка їх зменшилась до 42,0 %. Такий тренд свідчить про підсилення внутрішньої

та зовнішньої міграції починаючи з лютого 2022 року. На відміну від осіб молодого та середнього віку у період повномасштабної війни різко зросла питома вага осіб похилого та старечого віку. У період військових дій низької інтенсивності кількість пацієнтів вікових категорій 61–91 рік становила 29,4 %, тоді як під час військових дій високої інтенсивності — уже 44,8 %. Різке зростання травматичних ушкоджень у пацієнтів похилого та старечого віку є ще однією особливістю цього конфлікту. Такі результати є унікальними та не мають аналогів у доступних огляду й аналізу джерелах наукової інформації.

При проведенні дослідження ми враховували, що деякі науковці у своїх дослідженнях надають базовий/початковий набір даних щодо цивільних постраждалих від сучасних бойових дій і наголошують, що чим більше буде зібраних даних щодо інших сценаріїв, то краще зможемо зрозуміти, як середовище бойового простору, наприклад зброя та географія, впливає на медичну допомогу пораненим. Такі дослідження дають змогу скласти найкращу модель найімовірніших травм, які цивільні особи можуть отримати під час війни/терористичних актів від вибухових і балістичних механізмів поранення, а також найбільш ймовірних наступних хірургічних втручань [9, 10]. А. Epstein et al. (2023) застерігають, що широкий досвід, накопичений у боротьбі з тероризмом, є не повністю застосовуваним у теперішньому повномасштабному конфлікті, що реалізується в Україні. Антитерористичні конфлікти, як правило, виникають на досить обмеженій території, є асиметричними та ведуться з повною перевагою в повітрі та з доступом до добре налагодженої травматичної установи протягом години або близько того після поранення [11]. В Україні через низку проблем забезпечення таких умов практично є нереальним, тому, зважаючи на вікову структуру постраждалих (насамперед те, що більше ніж половина постраждалих — особи працездатного віку, які створюють національне багатство України), потрібно інвестувати у нову та іншу систему надання медичної допомоги пораненим, постраждалим від сучасних бойових дій. Автори [12] співпрацюють з українськими колегами, щоб побачити, чи можна створити еквівалентну систему травматологічної допомоги цивільним пораненим в Україні.

Висновки

1. Провівши аналіз вікової структури як компонента клініко-епідеміологічної характеристики цивільних постраждалих з травмою, що отримано в результаті сучасних бойових дій, ми дійшли висновку про наявність певних особливостей вікової структури масиву постраждалих залежно від періоду війни та інтенсивності бойових дій, зокрема зменшення питомої ваги осіб працездатного віку (що може бути пов'язано з призовом на військову службу) і збільшення питомої ваги дітей та осіб старших вікових груп.

2. Проведено аналіз світових наукових та спеціальних джерел інформації про існування проблем у формуванні медичної системи надання травматологічної допомоги таким пацієнтам не тільки в Україні, а і в розвинутих країнах, включно з США та Європою. Наведений досвід зарубіжних країн базується на жертвах невеликих, локальних терористичних актів або ж антитерористичних дій, які проводились останнім часом у світі.

3. Проспективно бойові ураження цивільного населення можуть бути у найбільш працездатному віці або в осіб, які у найближчому майбутньому стануть працездатними, що обумовлює медико-соціальну необхідність створення адекватної системи надання травматологічної допомоги постраждалим.

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

Інформація про фінансування. Фінансування дослідження виконувалось за кошти наукових установ авторів.

Внесок авторів. Гур'єв С.О. — концепція і дизайн дослідження; Танасієнко П.В. — збирання й обробка матеріалів; Деркач Р.В. — аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. *Офіс Комісії ООН з прав людини. Оперативна реакція УВКБ ООН, оновлення доставки; 2023.*
2. *Медичне забезпечення Збройних Сил України під час антитерористичної операції та операції Об'єднаних сил на території Луганської та Донецької областей: монографія у 3 частинах. Хоменко І.П., Лурін І.А., Цимбалюк В.І. та ін. К.: Вид-во «Люди-мила», 2020. Ч. I. 386 с. Ч. II. 437 с. Ч. III. 487 с.*
3. *Owens BD, Kragh JF Jr, Macaitis J, Svoboda SJ, Wenke JC. Characterization of extremity wounds in Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom. J Orthop Trauma. 2007 Apr;21(4):254-7. doi: 10.1097/BOT.0b013e31802f78fb. PMID: 17414553.*

4. *Гур'єв С.О., Лисун Д.М., Максименко М.А., Курачено І.П. Клініко-епідеміологічні характеристики постраждалих внаслідок АТО на сході України, яким була надано допомогу на догоспітальному (тактичному) та ранньому госпітальному етапі. Травма. 2018. Т. 19(2).*

5. *Joarder M, Noureddine El Moussaoui H, Das A, Williamson F, Wullschlegler M. Impact of time and distance on outcomes following tourniquet use in civilian and military settings: A scoping review. Injury. 2023 May;54(5):1236-1245. doi: 10.1016/j.injury.2023.01.031. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36697284.*

6. *Лівінський В.Г. Робота цивільних закладів охорони здоров'я в наданні медичної допомоги військовослужбовцям під час АТО/ООС, а також демобілізованим учасникам АТО та внутрішньо переміщеним з тимчасово окупованих територій особам. Український журнал військової медицини. 2020. № 1 (Т. 1). С. 30-39. DOI: 10.46847/ujtm.2020.1(1)-030.*

7. *Майданюк В.П., Тодуров І.М., Печибориц В.П., Якимець В.М., Волянський П.Б., Вороненко В.В. та ін. Наслідки терору в Україні та медичний захист. Вісник морської медицини. 2024. № 1 (102). С. 7-17. DOI: http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10967555.*

8. *Peleg K, Aharonson-Daniel L, Stein M, Michaelson M, Kluger Y, Simon D, Noji EK; Israeli Trauma Group (ITG). Gunshot and explosion injuries: characteristics, outcomes, and implications for care of terror-related injuries in Israel. Ann Surg. 2004 Mar;239(3):311-8. doi: 10.1097/01.sla.0000114012.84732.be. PMID: 15075646; PMCID: PMC1356227.*

9. *Biçen Ç, Akdemir M, Gülveren D, Dirin D, Ekin A. Depression, Anxiety, and Post-Traumatic Stress Disorder Following Orthopedic War Injuries. Cureus. 2021 Mar 9;13(3):e13792. doi: 10.7759/cureus.13792. PMID: 33842166; PMCID: PMC8027951.*

10. *Howard JT, Kotwal RS, Santos-Lazada AR, Martin MJ, Stockinger ZT. Reexamination of a Battlefield Trauma Golden Hour Policy. J Trauma Acute Care Surg. 2018 Jan;84(1):11-18. doi: 10.1097/TA.0000000000001727. PMID: 29266051.*

11. *Epstein A, Lim R, Johannigman J, Fox CJ, Inaba K, Ver-cruysse GA, et al. Putting Medical Boots on the Ground: Lessons from the War in Ukraine and Applications for Future Conflict with Near-Peer Adversaries. J Am Coll Surg. 2023 Aug 1;237(2):364-373. doi: 10.1097/XCS.0000000000000707. Epub 2023 Apr 24. PMID: 37459197; PMCID: PMC10344429.*

12. *Bury G, Fitzpatrick C, Heron B, Cullen W, Scully E, Kachurets K, et al. Ukraine Trauma Project: the feasibility of introducing advanced trauma-care skills to frontline emergency medical services responders. BMJ Open. 2023 Nov 9;13(11):e077895. doi: 10.1136/bmjopen-2023-077895. PMID: 37945303; PMCID: PMC10649656.*

Отримано/Received 05.08.2024

Рецензовано/Revised 15.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 24.08.2024

Information about authors

Serhiy Guryev, MD, DSc, PhD, Professor, Deputy Director for Research, State Institution "Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency Medical Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: gurevsergej1959@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-0191-945X

Pavlo Tanasiienko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Surgery 1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: radix.vn@ukr.net; fax: +380 (432) 55-37-54; phone: +380 (67) 775-77-88; https://orcid.org/0000-0002-3064-5200

Roman Derkach, PhD in Medicine, Head Doctor, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: derkachroman@gmail.com; phone: +380 (50) 313-37-75; https://orcid.org/0000-0003-0908-4572

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 was financed by the funds of the authors' scientific institutions.

Authors' contribution. S.O. Guryev — research concept and design; P.V. Tanasiienko — collection and processing of materials; R.V. Derkach — analysis of the received data, writing the text.

S.O. Guryev¹, P.V. Tanasienko², R.V. Derkach³

¹State Institution "Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency Medical Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine;

²Vinnitsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsya, Ukraine

³State Institution "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Injury of the musculoskeletal system in civilian casualties as a result of hostilities.

Report 1. Age structure

Abstract. The integration of the military medical supply system into the unified medical space of Ukraine involves the functional combination of forces and means of medical services and the civilian health care system in order to maximize their capabilities for effective medical supply of the troops while preserving organizational independence. The purpose of our study was to determine the clinical and epidemiological characteristics of civilian patients with trauma due to modern hostilities. **Materials and methods.** To carry out our work, we analyzed skeletal traumas in 137 civilian patients who were injured during modern hostilities in Ukraine and were treated in health care facilities of the frontline zone in 2014–2023. **Results.** Comparing epidemiological data in two different periods of the war in Ukraine, we concluded that there is some difference in the age structure of victims with traumatic injuries sustained during modern hostilities. Thus, during the high-intensity conflict, the number of children's injuries increased dramatically. The share of victims under the age of 15 during the full-scale invasion increased 4.5 times. In this period, the percentage

of young and middle-aged wounded civilians decreased. If in the period of Anti-Terrorist Operation/Joint Forces Operation the number of people aged 16–60 was 67.6 %, then with the beginning of hostilities their share decreased to 42.0 %. This trend indicates the strengthening of internal and external migration starting from February 2022. Unlike the young and middle-aged, the share of elderly and senile people increased dramatically during the full-scale war. During the period of low-intensity military operations, the number of patients aged 61–91 was 29.4 %, while during high-intensity conflict, it was already 44.8 %. A sharp increase in traumatic injuries among elderly and senile patients is another feature of this conflict. **Conclusions.** Publicizing the experience of providing medical care to patients with injuries sustained due to military actions in Ukraine is only at the beginning of its existence. That is why, based on the above, we planned to continue scientific research on this problem.

Keywords: victims; traumatic injuries; military operations; epidemiology

УДК 616-001.4-002.2-092.9:612.017/.018

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.6.2024.1758>Павлов С.Б.¹, Бабенко Н.М.¹, Кумечко М.В.¹, Літвінова О.Б.¹, Комарчук Є.В.², Кудревич І.О.¹¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Загоєння хронічних ран на стадії ремоделювання: співвідношення гормональних та імунних показників

Резюме. Актуальність. Негативні наслідки хронічних ран відчувають як пацієнти, так і системи охорони здоров'я всього світу. Хронічні рани часто передують серйозним подіям, як-от ампутація кінцівок і передчасна смерть. **Мета:** вивчення співвідношення ендокринних факторів (інсулін і кортизол) та біоактивних молекул (інтерферон- γ (IFN- γ) і трансформуючий фактор росту β 1 (TGF- β 1)), що впливають на розвиток репаративних процесів хронічних ран на стадії ремоделювання в експерименті, а також аналіз особливостей гістоструктури шкіри щура в ділянці загоєння хронічної рани. **Матеріали та методи.** Дослідження було проведено на 12 білих щурах. Тварини були рандомізовані на інтактну та експериментальну групи по 6 тварин у кожній. Щурам експериментальної групи були індуковані хронічні рани. Евтаназію тварин здійснювали на 28-му добу експерименту. У сироватці крові методом імуноферментного аналізу визначали рівні інсуліну, кортизолу, IFN- γ та TGF- β 1. Гістологічне дослідження проведено за допомогою загально-прийнятих методів. **Результати.** Було показано, що концентрації інсуліну, кортизолу та TGF- β 1 у тварин експериментальної групи були збільшені майже вдвічі порівняно з інтактними тваринами. Рівень IFN- γ у щурів із ранами був у 1,2 рази нижчим, ніж у інтактних щурів. Мікроскопічне дослідження показало, що рани перебувають на стадії ремоделювання. При цьому частково зберігаються ознаки запалення, що може свідчити про хронізацію репаративного процесу. **Висновки.** Розуміння механізмів розвитку репаративних процесів при загоєнні ран дозволить розробити клінічні протоколи для поліпшення допомоги пацієнтам із травмами.

Ключові слова: хронічна рана; репаративні процеси; інсулін; кортизол; цитокіни; експеримент

Вступ

Негативні наслідки хронічних ран відчувають як пацієнти, так і системи охорони здоров'я всього світу. Хронічні рани часто передують серйозним подіям, як-от ампутація кінцівок і передчасна смерть [1]. Видатки, пов'язані з лікуванням хронічних ран, постійно збільшуються. За прогнозами аналітиків, витрати, пов'язані з доглядом за ранами, до 2027 року досягнуть 18,7 мільярда доларів [2].

Хронічні рани виникають у результаті поєднання багатьох факторів, як-от старіння, супутні захворювання, стрес, стан імунітету та ін. [3]. Однак інформації про вплив стресу (травми) на циркулюючі імуноендокринні медіатори, як-от гормони та цитокіни, недостатньо.

З огляду на військово-політичну обстановку у світі актуальними є дослідження з акцентом на регенеративну медицину, а також необхідність мультидисциплінарного підходу до оцінки стану рани [4]. Нині більшість досліджень спрямовані на вивчення початкових стадій загоєння ран, тоді як кількість робіт, присвячених вивченню репаративних процесів хронічних ран на стадії ремоделювання, нечисленна. Розуміння механізмів розвитку репаративних процесів при загоєнні ран дозволить розробити клінічні протоколи для поліпшення допомоги пацієнтам із травмами.

Мета: вивчення співвідношення ендокринних факторів (інсулін і кортизол) та біоактивних молекул (інтерферон- γ (IFN- γ) і трансформуючий фактор росту

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

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

Для кореспонденції: Кумечко Марина Валентинівна, науковий співробітник, кафедра хірургії № 4, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: cncl@med.edu.ua; тел.: +380 (50) 575-14-56

For correspondence: Marina V. Kumetchko, Research Fellow, Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Nauky Ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: cncl@med.edu.ua; phone: +380 (50) 575-14-56

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

$\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)), що впливають на розвиток репаративних процесів хронічних ран на стадії ремодельовання в експерименті, а також аналіз особливостей гістоструктури шкіри щура в ділянці загоєння хронічної рани.

Матеріали та методи

Дослідження було проведено на 12 білих статевозрілих щурах віком 9 місяців і масою тіла 200–220 г. Тварини були рандомізовані на дві групи. По 6 тварин включені до інтактної (Int) та експериментальної (Exp) груп.

Усі експерименти було проведено відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та схвалено комісією з етики та біоетики Харківського національного медичного університету.

Тваринам експериментальної групи були індуковані хронічні рани. Для моделювання ран застосовувалася загальна анестезія у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції розчину зоletилу (тилетаміну гідрохлорид та золазепаму гідрохлорид) (Virbac, Франція) у розрахунку 10 мг/кг маси тіла. Тваринам була проведена депіляція шерсті, потім у

проксимальному відділі спини щура була видалена шкіра діаметром 2 см. По краях утвореної рани були накладені перпендикулярні петлеподібні шкірно-фасціальні шви. На поверхні дна рани були утворені осередки розмірами 5×5 мм за допомогою перпендикулярних розрізів. Осередки шивали П-подібними швами [5].

Евтаназія тварин здійснювалася на 28-му добу експерименту, що відповідає фазі ремодельовання процесу загоєння ран. Проби крові відбирали шляхом відкритої пункції серця. У сироватці крові методом імуноферментного аналізу визначали рівні інсуліну, кортизолу, IFN- γ та TGF- $\beta 1$. Концентрації інсуліну, кортизолу та IFN- γ визначали за допомогою наборів реагентів «Вектор-Бест» (Україна). Рівень TGF- $\beta 1$ визначали за допомогою набору eBioscience (США).

Після евтаназії для гістологічного дослідження вирізали ділянку рани, включаючи всі її відділи (центральний, основний, крайовий). Зразки фіксували в 10% нейтральному розчині формаліну і зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації (50°, 70°, двічі 96°). Матеріал пропускали через спирт-хлороформ та хлороформ і заливали в парафін. Підготовлені зрізи товщи-

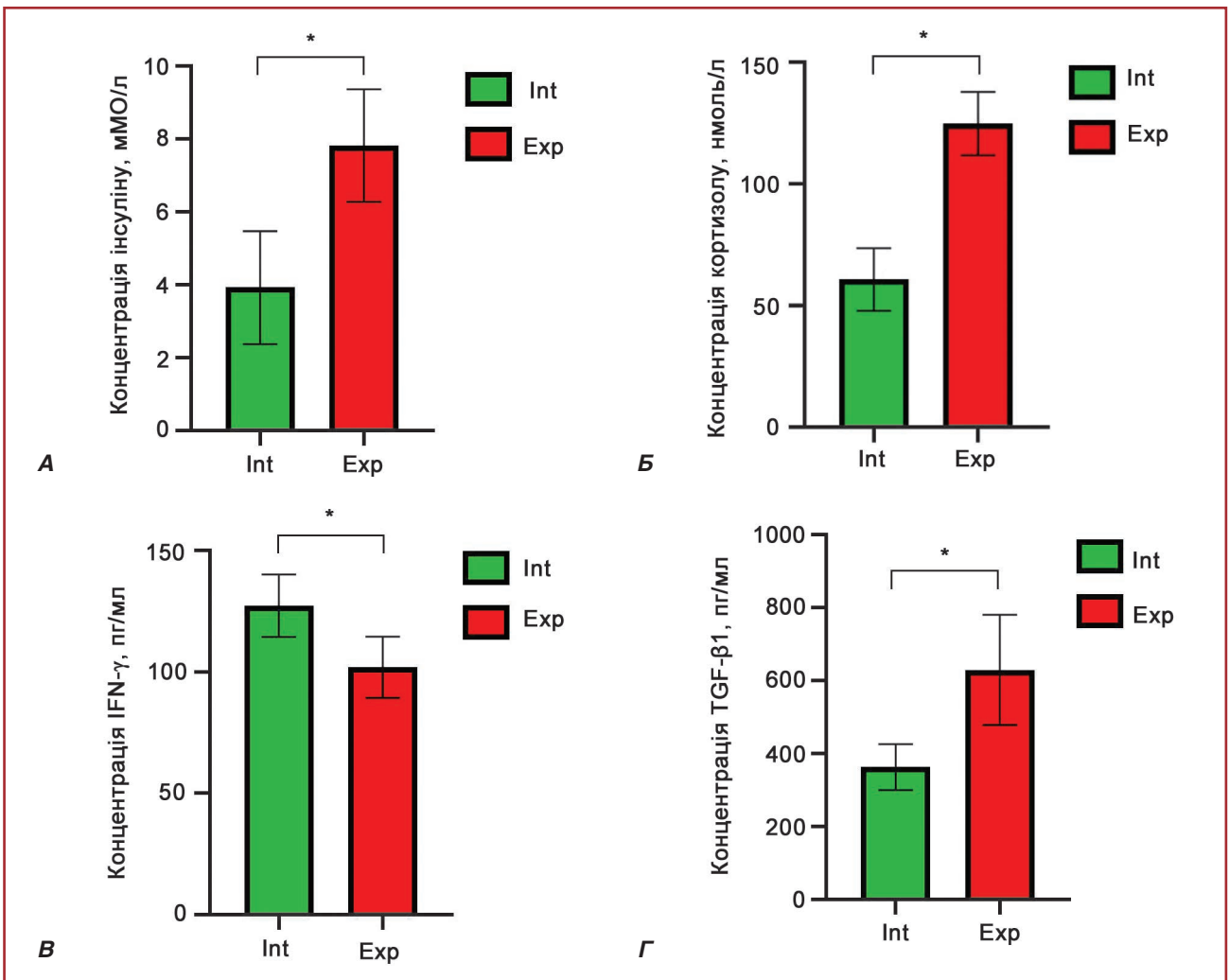


Рисунок 1. Зміна досліджуваних показників у сироватці крові тварин: А) інсуліну; Б) кортизолу; В) IFN- γ ; Г) TGF- $\beta 1$ (* — $p < 0,05$). Столпчики помилок є стандартною помилкою середнього для кожного показника ($n = 6$)

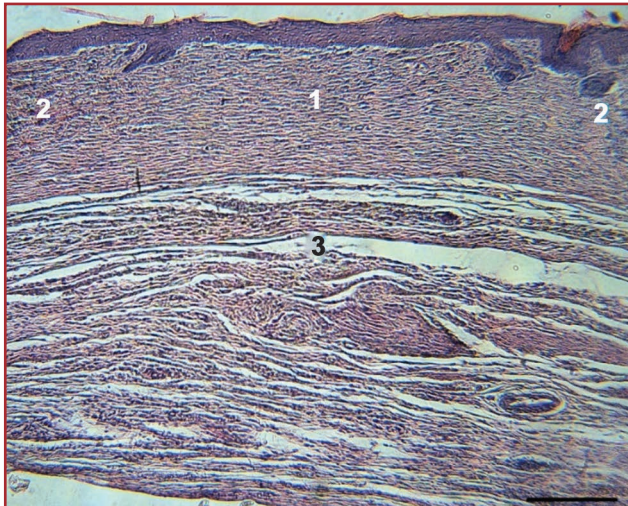


Рисунок 2. Ділянка рани у тварини на 28-й день після операції: 1 — центральна частина рани заповнена дозріваючою грануляційною тканиною; 2 — крайові частини рани зі структурою, характерною для нормальної дерми, та зачатками волосяних фолікулів і сальних залоз; 3 — гіподерма, що лежить нижче, виконана сполучною тканиною із судинами, ознаками набряку та запалення. Гематоксилін та еозин. Шкала 200 мкм

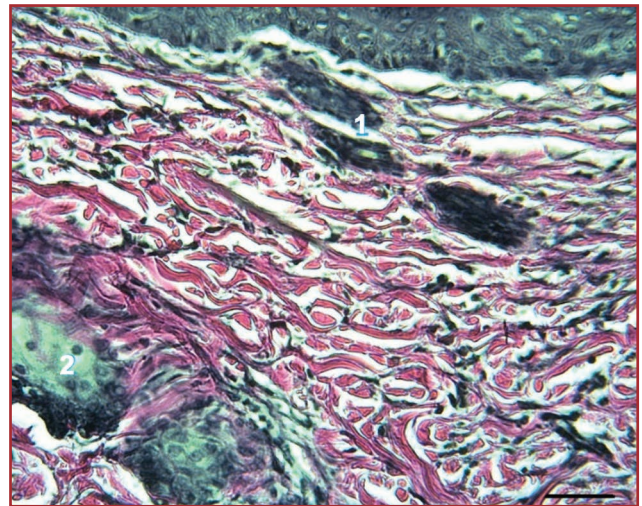


Рисунок 3. Ділянка крайового відділу рани: 1 — зачаток волосяного фолікула; 2 — зачаток сальної залози на фоні новоствореної дерми із щільно упакованими пучками колагенових волокон. Ван Гізон. Шкала 50 мкм

ною 5–7 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином, а також пікрофуксином за ван Гізоном за стандартною методикою. Препарати аналізували та фотографували за допомогою мікроскопа PrimoStar (Zeiss, Німеччина) та цифрової камери.

Статистичний аналіз проводили з використанням програмного забезпечення Statistica 12 (StatSoft, США). Вірогідність відмінностей між групами оцінювали за допомогою непараметричного критерію Крускала — Уолліса для незалежних вибірок ($p < 0,05$). Результати подавали як середнє \pm стандартна помилка середнього (SE). Для побудови графіків використали пакет GraphPad Prism 7 (GraphPad Software, США).

Результати

Концентрації інсуліну, кортизолу, IFN- γ та TGF- β 1 в експериментальній та інтактній групах тварин наведені на рис. 1.

Макроскопічно через 28 днів рани тварин повністю покриті новоутвореним епідермісом. Центральна частина рани була злегка опуклим рубцем невеликої ширини.

При мікроскопічному дослідженні зразків ран знаходили відмінності у гістоархітектоніці крайових відділів та центральної зони (рис. 2). У крайових частинах рани епідерміс мав чіткий поділ на базальний, шипуватий, зернистий та роговий шари. Відзначалися ознаки утворення придатків шкіри: волосяних фолікулів та сальних залоз. Спосіб упаковки та товщина пучків колагенових волокон тут відповідали нормальній структурі дерми. Судини та лейкоцити на цих ділянках були одиничними (рис. 3).

Новоутворений епідерміс центральної зони мав різну товщину на ділянках та нечітку диференціацію на шари. Тут рановий дефект був заповнений дозріваючою грануляційною тканиною. Пучки колагенових волокон

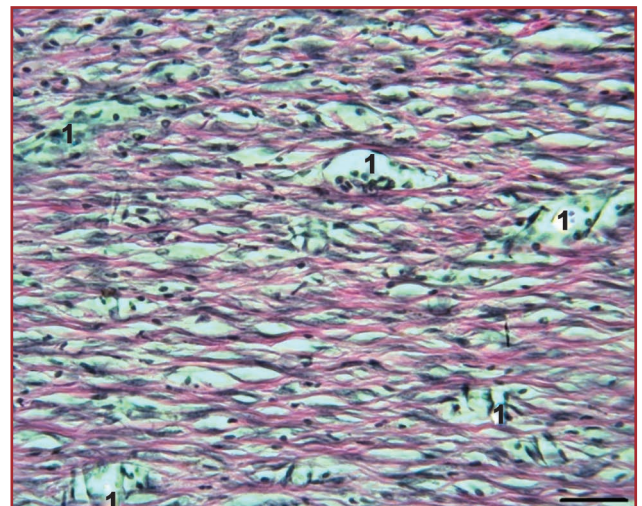


Рисунок 4. Ділянка центральної зони рани: 1 — численні капіляри на тлі дозріваючої грануляційної тканини з тонкими, паралельно орієнтованими пучками колагенових волокон, фібробластами та дифузною запальною інфільтрацією. Ван Гізон. Шкала 50 мкм

мали різну товщину та переважно горизонтальну орієнтацію. Клітинний компонент становили фіброцити та у значній кількості фібробласти. Між пучками волокон розташовувалися новостворені капіляри. Спостерігалася запальна інфільтрація осередкового та дифузного характеру (рис. 4).

Гіподерма протягом усього ранового дефекту була виконана сполучною тканиною, з судинами різного калібру, з ознаками запалення і набряку (рис. 2).

Обговорення

Гістологічне дослідження показало, що цей етап загоєння ран відповідає стадії ремоделювання — побудови дозріваючої грануляційної тканини частково в структуру нормальної дерми, частково в рубець. Про

це свідчить зменшення кількості судин, щільність та спосіб пакування колагенових волокон по краях та на дні рани. Водночас у центральній частині рани значна кількість новоутворених капілярів, фібробластів, лейкоцитів відображає ознаки продовження проліферативних та запальних процесів. Десинхронізація фаз репаративного процесу, його незавершеність загалом свідчать про хронічний характер ран.

Відомо, що шкіра є нейроендокринно-імунним органом [6]. Порушення цілісності шкіри пов'язане як із порушеннями експресії ендокринних гормонів, так і з дисрегуляцією вироблення цитокінів та факторів росту. У роботі показано збільшення рівня кортизолу у сироватці крові на стадії ремоделювання. Відомо, що порушення експресії кортизолу пов'язане зі стресом, який викликається під час хірургічної процедури чи травматичних станів [7]. Кортизол був обраний як маркер тяжкого гострого стресу та у зв'язку з його тісною кореляцією з кортикостероном у сироватці крові гризунів [8].

Також у нашому дослідженні було показано збільшення рівнів інсуліну. Раніше було виявлено, що інсулін впливає на загоєння ран, зменшуючи запалення, регулюючи окиснювальні реакції та збільшуючи відкладення колагену [9]. У нашій попередній роботі було показано збільшення рівнів кортизолу та інсуліну на початковому етапі загоєння рани [10].

Інсулін модулює запалення шляхом інгібування прозапальних цитокінів та індукування протизапальних цитокінів [11]. Так, рівні IFN- γ були знижені у тварин експериментальної групи на стадії ремоделювання проти рівнів цього цитокіну в інтактних тварин, що може бути пов'язане з дією протизапальних медіаторів як проявом компенсаційного процесу на системному рівні, а також із завершенням апоптозу, оскільки відомо, що IFN- γ може брати участь у проліферативній стадії загоєння ран шляхом регуляції нейтрофілних запальних реакцій [12].

Також у роботі вивчався багатофункціональний TGF- β 1. Відомо, що TGF- β 1 має плейотропний вплив на загоєння ран, регулюючи проліферацію і диференціювання клітин та вироблення позаклітинного матриксу, а також модулюючи імунну відповідь [13]. У дослідженні показано збільшення рівнів TGF- β 1 у тварин із ранами, можливо пов'язане з тим, що підвищена стимуляція TGF- β 1 під час загоєння ран може призвести до генерації міофібробластів або сприяти їй [14]. У літературі показано, що при загоєнні ран з використанням повідон-йоду підвищення рівнів TGF- β 1 пов'язане зі збільшенням продукції грануляційної тканини [15].

Висновки

При загоєнні хронічних ран на стадії ремоделювання показано збільшення рівнів кортизолу, інсуліну, TGF- β 1 та зменшення експресії IFN- γ у тварин експериментальної групи.

Мікроскопічне дослідження показало, що загалом рани перебувають на стадії ремоделювання, при цьому частково зберігаються ознаки проліферативних та за-

пальних процесів, що може свідчити про хронізацію репаративного процесу.

Розуміння механізмів репаративних процесів при загоєнні ран дозволить розробити клінічні протоколи для поліпшення допомоги пацієнтам із травмами.

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

Інформація про фінансування. Дослідження фінансувалося МОЗ України з державного бюджету, державний реєстраційний номер 0124U000579 (2024–2026).

Внесок авторів. Павлов С.Б. — концептуалізація, курація даних, адміністрування проекту; Бабенко Н.М. — методологія, дослідження, написання — огляд і редагування; Кумечко М.В. — перевірка, формальний аналіз, написання — вихідна чернетка; Літвінова О.Б. — перевірка, розслідування, написання — оригінальний проєкт; Комарчук Є.В. — перевірка, написання — оригінальний проєкт; Кудрєвич І.О. — написання — рецензування та редагування, контроль.

Список літератури

1. Tan MLL, Chin JS, Madden L, Becker DL. Challenges faced in developing an ideal chronic wound model. *Expert Opin Drug Discov.* 2023 Jan;18(1):99-114. doi: 10.1080/17460441.2023.2158809.
2. Sen CK. *Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates.* *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2021 May;10(5):281-292. doi: 10.1089/wound.2021.0026.
3. Babenko NM, Litvinova OB, Pavlov SB, et al. Problems of healing chronic wounds. *Modern Medical Technology.* 2023;3:66-70. doi: 10.34287/MMT.3(58).2023.10.
4. Lurin IA, Khomenko IP, Nehoduiko VV, et al. Prospects of the high-speed multimedia data transmission technologies use in the structure of the system for providing aid to injured persons having a gunshot defect of soft tissues. *Wiad Lek.* 2023;76(5 pt 2):1191-1198. doi: 10.36740/WLek202305209.
5. Pavlov S, Babenko N, Kumetchko M, et al. Features of metabolism in chronic wound remodelling. *Scr Med.* 2024 Jan-Feb;55(1):53-61. doi: 10.5937/scriptamed55-48179.
6. Jin R, Luo L, Zheng J. *The Trinity of Skin: Skin Homeostasis as a Neuro-Endocrine-Immune Organ.* *Life (Basel).* 2022 May 12;12(5):725. doi: 10.3390/life12050725.
7. Aher S, Waknis P, Shah S, et al. Evaluation of Presurgical Serum Cortisol Level in Patients Undergoing Major Maxillofacial Surgery. *Ann Maxillofac Surg.* 2020 Jan-Jun;10(1):25-30. doi: 10.4103/ams.ams_20_19.
8. Gong S, Miao YL, Jiao GZ, et al. Dynamics and correlation of serum cortisol and corticosterone under different physiological or stressful conditions in mice. *PLoS One.* 2015 Feb 20;10(2):e0117503. doi: 10.1371/journal.pone.0117503.
9. Ostróżka-Cieślak A, Przybyła M, Wójcik W, et al. Review of Research in Developing Hydrogels with Insulin to Promote Wound Healing. *Med Sci Forum.* 2023;21(1):17. doi: 10.3390/ECB2023-14290.
10. Pavlov SB, Tamm TI, Komisova TY, et al. The nature of changes in endocrine and immune factors at the initial stage of the formation of chronic wounds. *Modern Medical Technology.* 2023;2:34-9. doi: 10.34287/MMT.2(57).2023.6.

11. Kaur P, Choudhury D. Insulin Promotes Wound Healing by Inactivating NF κ B/P50/P65 and Activating Protein and Lipid Biosynthesis and Alternating Pro/Anti-inflammatory Cytokines Dynamics. *Biomol Concepts*. 2019 Feb 22;10(1):11-24. doi: 10.1515/bmc-2019-0002.

12. Kanno E, Tanno H, Masaki A, et al. Defect of Interferon γ Leads to Impaired Wound Healing through Prolonged Neutrophilic Inflammatory Response and Enhanced MMP-2 Activation. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 12;20(22):5657. doi: 10.3390/ijms20225657.

13. Kiritsi D, Nyström A. The role of TGF β in wound healing pathologies. *Mech Ageing Dev*. 2018 Jun;172:51-58. doi: 10.1016/j.mad.2017.11.004.

14. Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016 May 2;8(5):a021873. doi: 10.1101/cshperspect.a021873.

15. Wang L, Qin W, Zhou Y, et al. Transforming growth factor β plays an important role in enhancing wound healing by topical application of Povidone-iodine. *Sci Rep*. 2017 Apr 20;7(1):991. doi: 10.1038/s41598-017-01116-5.

Отримано/Received 11.08.2024

Рецензовано/Revised 21.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 30.08.2024

Information about authors

Sergey B. Pavlov, Doctor of Biological Sciences, Professor, Leading Researcher, Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: psb@ua.fm; <https://orcid.org/0000-0002-3952-1511>

Nataliia M. Babenko, PhD in Biological Sciences, Senior Researcher, Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: natali_babenko@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3117-8146>

Marina V. Kumetchko, Research Fellow, Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: cndl@med.edu.ua; phone: +380 (50) 575-14-56; <https://orcid.org/0000-0002-9153-2461>

Olga B. Litvinova, PhD in Biological Sciences, Senior Researcher at the Department of Surgery 6, Assistant at the Department of Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Forensic Medical Toxicology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: o-b-l@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4558-6979>

Igor V. Komarchuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine, Department of Surgical Diseases, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: igor.komarchuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1261-8567>

Iryna O. Kudrevych, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery 5, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: kudrevich5256@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6778-3498>

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 Ministry of Health of Ukraine funded this study from the state budget, state registration No. 0124U000579 (2024–2026).

Authors' contribution. S.B. Pavlov — conceptualisation, data curation, project administration; N.M. Babenko — methodology, investigation, writing — review & editing; M.V. Kumetchko — validation, formal analysis, writing — original draft; O.B. Litvinova — validation, investigation, writing — original draft; I.V. Komarchuk — validation, writing — original draft; I.O. Kudrevych — writing — review & editing, supervision.

S.B. Pavlov¹, N.M. Babenko¹, M.V. Kumetchko¹, O.B. Litvinova¹, I.V. Komarchuk², I.O. Kudrevych¹

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Healing of chronic wounds at the remodeling stage: the ratio of hormonal and immune parameters

Abstract. Background. Both patients and healthcare systems around the world experience the negative consequences of chronic wounds. Chronic wounds often precede serious events such as amputation and premature death. Objective: to study the relationship between endocrine factors (insulin and cortisol) and bioactive molecules (interferon- γ (IFN- γ) and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)), influencing the development of reparative processes of chronic wounds at the remodeling stage in an experiment, and to analyze the features of the histostructure of rat skin in the area of chronic wound healing. **Materials and methods.** The study was conducted on 12 white rats. Animals were randomized into intact and experimental groups, with 6 participants in each group. Chronic wounds were induced in the experimental group. Rats were euthanized on the 28th day of the experiment. In the blood serum, the

insulin, cortisol, IFN- γ , and TGF- β 1 levels were determined by enzyme immunoassay. Histological examination was carried out using generally accepted methods. **Results.** It was shown that the concentrations of insulin, cortisol, and TGF- β 1 in animals of the experimental group were almost doubled compared to intact rats. The level of IFN- γ in animals with wounds was 1.2 times lower than in intact rats. Microscopic examination showed that the wounds were at the stage of remodeling. At the same time, signs of inflammation are partially preserved, which may indicate chronicity of the reparative process. **Conclusions.** Understanding the mechanisms of reparative processes during wound healing will allow for the development of clinical protocols to improve care for patients with injuries.

Keywords: chronic wound; reparative processes; insulin; cortisol; cytokines; experiment

УДК 616-089.5-035

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.6.2024.1759>Матолінець Н.В.^{1,2}, Якименко І.І.^{1,2}¹Перше територіальне медичне об'єднання міста Львова, м. Львів, Україна²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Оцінка чутливості до волемічного навантаження як складова гемодинамічного моніторингу в операційній та відділенні інтенсивної терапії

Резюме. Інфузійна терапія є важливим, а в деяких випадках — основним лікувальним заходом при більшості критичних станів. Як і будь-які лікувальні засоби, внутрішньовенні рідини мають свої показання та протипоказання до застосування, а також потребують точного дозування. Це все стає можливим лише завдяки якісному моніторингу волемічного статусу пацієнта. Оцінка гемодинаміки відіграє ключову роль у лікуванні критично хворих пацієнтів, дозволяючи провести адекватну інфузійну терапію та кардіоваскулярну підтримку для оптимізації тканинної перфузії та оксигенації. Традиційні методи оцінки відповіді на введення рідини є переважно статичними, як-от центральний венозний тиск та тиск закриття легеневої артерії. Вони мають значні обмеження щодо прогностичної точності в динамічних клінічних умовах. Відповідно, останнім часом зростає інтерес до динамічних методів оцінки, які аналізують кардіоваскулярну відповідь на конкретні зміни переднавантаження. Огляд літератури на підставі джерел з баз PubMed та MEDLINE має на меті продемонструвати різні динамічні методи оцінки гемодинаміки, їх переваги та обмеження в реальних клінічних умовах.

Ключові слова: інфузійна терапія; гемодинамічний моніторинг; чутливість до рідини; динамічні методи

Інфузійна терапія, або рідинна ресусцитація, є основним лікувальним втручанням при більшості критичних станів, що супроводжуються розладами гемодинаміки та порушеннями мікроциркуляції. Проте раціональна інфузійна терапія часто є непростим завданням, особливо у складних клінічних ситуаціях, як-от пізня стадія септичного шоку та змішані типи шоків [1]. Як гіповолемія, так і перевантаження рідиною є шкідливими і призводять до збільшення летальності, тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії, потреби у механічній вентиляції і ступеня тяжкості гострого пошкодження нирок [2–4]. Тому точне встановлення показань для введення додаткової рідини має базуватися не тільки на клінічних даних, а й на даних методів гемодинамічного моніторингу.

Традиційно волемічний статус пацієнта оцінювали за допомогою класичних статичних методів, які характеризують переднавантаження, — це центральний

венозний тиск (ЦВТ), тиск заклинювання легеневої артерії. Проте все більше досліджень доводять, що визначення об'єму переднавантаження не дає відповіді на запитання, чи матиме пацієнт користь від додаткового об'єму рідини [5]. Набагато важливіше оцінити, чи збільшиться серцевий викид пацієнта у відповідь на інфузію, протягом якого часу він зростатиме, а в який момент інфузія більше не надасть користі [1]. На всі ці запитання здатні дати відповідь так звані динамічні методи, які ґрунтуються на законі Франка — Старлінга.

Закон Франка — Старлінга

Фізіологічною основою динамічних методів оцінки гемодинаміки є закон Франка — Старлінга, що описує взаємозв'язок між серцевим викидом та венозним поверненням або переднавантаженням. Згідно з цим законом, об'єм викиду серця збільшується у відповідь на

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

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

Для кореспонденції: Матолінець Наталія Василівна, доктор медичних наук, професор, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії ФПО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: nmatolinets@gmail.com; тел.: +380 (67) 774-13-48; директорка з наукової роботи, завідувач відділення інтенсивної терапії та анестезіології, Перше територіальне медичне об'єднання міста Львова, вул. Івана Миколайчука, 9, м. Львів, 79059, Україна

For correspondence: Nataliya Matolinets, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: nmatolinets@gmail.com; phone: +380 (67) 774-13-48; Scientific Director, Head of the Department of Intensive Care and Anesthesiology, First Lviv Territorial Medical Union, Ivan Mykolaichuk st., 9, Lviv, 79059, Ukraine

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

збільшення об'єму крові, що заповнює серце (кінцево-діастолічний об'єм), коли всі інші фактори залишаються незмінними. Це пов'язано з тим, що м'язові волокна серця розтягуються у відповідь на збільшене венозне повернення, оптимізуючи перекриття філаментів актину і міозину, тим самим підсилюючи скорочувальну силу серцевого м'яза під час систоли [6].

Переднавантаження означає початкове розтягування міокардіальних клітин перед скороченням. Воно значною мірою визначається венозним поверненням до серця і безпосередньо впливає на кінцевий діастолічний об'єм (КДО). Зі збільшенням КДО міокардіальні волокна розтягуються більше, досягаючи оптимального вирівнювання актину та міозину, що збільшує силу скорочення до фізіологічного ліміту. Розтягування серцевих волокон збільшує їхню чутливість до кальцію, важливого іону у процесі скорочення м'язових волокон. Підвищена чутливість до кальцію поліпшує зв'язування кальцію з тропоніном, посилюючи процес скорочення [7].

Механізм пов'язаний із відношенням довжини до напруги в саркомерах міокардіальних волокон. Збільшення довжини саркомера в межах фізіологічних лімітів дозволяє генерувати більшу силу. Оптимальна довжина саркомерів (близько 2,2 мікрметра) дозволяє максимально перекриватися філаментам актину і міозину, що сприяє ефективному формуванню перехресних мостиків під час систоли [8].

Взаємозв'язок між об'ємом викиду та КДО зазвичай ілюструється за допомогою кривої Франка — Старлінга. Спочатку, коли КДО збільшується, об'єм викиду різко зростає. Однак після досягнення певної точки розтягу ефективність формування перехресних мостиків знижується, крива вирівнюється і настає фаза плато [6]. Це обмеження запобігає надмірному розтягненню та потенційним пошкодженням серцевої тканини.

Відповідно, лише пацієнти, серцевий викид яких знаходиться на висхідній ділянці кривої Франка — Старлінга, можуть значно збільшити об'єм серцевого викиду у відповідь на введення рідини. У пацієнтів, які перебувають на механічній вентиляції, необхідно враховувати вплив механічної вентиляції легень на гемодинаміку, так звану серцево-легеневу взаємодію. Під час механічного вдиху під позитивним тиском венозне повернення зменшується, відповідно зменшується розтягнення волокон міокарда, тому серцевий викид знижується. Техніки, як-от пасивне підняття ніг або варіації пульсового тиску та об'єму викиду під час респіраторного циклу, можуть бути прогностичними щодо потреби пацієнта у рідині [9].

Нахил кривої Франка — Старлінга може змінюватися при різних патологічних процесах. Пацієнти з серцевою недостатністю можуть не мати збільшення серцевого викиду під час збільшення переднавантаження, що вказує на зміщення або вирівнювання кривої. Такі пацієнти не будуть мати користі від додаткової рідини [1]. Механізм Франка — Старлінга відіграє компенсаторну роль при гострій серцево-судинній недостатності або в таких умовах, як гіповолемія, для підтримання серцевого викиду, незважаючи на порушену серцеву функцію [6].

Клінічне значення описаних вище взаємодій є досить суттєвим в інтенсивній терапії шоків різних видів. Розуміння механізму Франка — Старлінга допомагає клініцистам ефективно керувати інфузійною терапією, особливо при невідкладних станах, в операційній та відділенні інтенсивної терапії. Оцінка того, чи знаходиться пацієнт на висхідній частині кривої Франка — Старлінга, може допомогти прийняти рішення щодо введення рідини для оптимізації серцевого викиду без викликання перевантаження об'ємом. Існує низка методик, що базуються на законі Франка — Старлінга і дозволяють, ґрунтуючись на ступені збільшення серцевого викиду у відповідь на збільшення переднавантаження, оцінити, чи є пацієнт чутливим до додаткової рідини. Такі методи називають динамічними. **Мета** цього огляду — розглянути основні з них, оцінити їх переваги і обмеження, особливості використання та інтерпретації результатів.

Динамічні методи оцінки гемодинаміки

Динамічні методи, які включають методи оцінки варіації пульсового тиску (PPV), варіації серцевого викиду (SVV), тест пасивного підняття ніг (ТППН) та тест оклюзії в кінці видиху (ТОКВид), пропонують реальний мало- або неінвазивний аналіз відповіді пацієнта на рідину [1]. Ці методи базуються на законі Франка — Старлінга, що дозволяє дійти висновків про залежність серцевого викиду від переднавантаження у конкретного пацієнта, значно підвищуючи точність управління інфузійною терапією. Зацікавленість у динамічній оцінці стану пацієнта з використанням малоінвазивних приліжкових методів відображає ширший тренд у медицині критичних станів, спрямований на персоналізацію лікувального підходу, знижуючи ризик як гіповолемії, так і перевантаження рідиною, оскільки обидва ці стани пов'язані зі збільшенням захворюваності та смертності.

Точна оцінка відповіді на рідину є критично важливою, адже неадекватна інфузійна терапія може істотно вплинути на результат лікування пацієнтів. Інтеграція динамічних методів оцінки гемодинаміки у рутинну клінічну практику дозволяє клініцистам приймати більш обґрунтовані рішення, адаптувати втручання до індивідуальних потреб пацієнтів і врешті-решт поліпшити клінічні результати [10, 11].

Протягом останніх років роль динамічних методів значно зросла, і їх використання рекомендовано великою кількістю клінічних настанов. Наприклад, у гайдлайні Surviving Sepsis Campaign 2021 року рекомендується використовувати динамічні методи для керування рідинною ресусцитацією, а не тільки фізикальне обстеження або статичні параметри [12]. Консенсус робочої групи Європейського товариства інтенсивної терапії із шоку і гемодинамічного моніторингу також підкреслює значення динамічних методів, рекомендуючи їх використання замість статичних показників для прогнозування реакції на введення рідини, коли це можливо, і проведення проб на чутливість до рідини, за винятком випадків очевидної гіповолемії, як, наприклад, при відкритій кровотечі при розриві аневризми [13].

Динамічні методи оцінки реакції на рідину базуються на спостереженні змін у кардіоваскулярних параметрах у відповідь на конкретні зміни переднавантаження. Ці методи були розроблені для подолання обмежень статичних параметрів і забезпечення більш точної та оперативної оцінки волемічного статусу пацієнта. Розглянемо основні динамічні методики оцінки гемодинаміки.

Методи, засновані на серцево-легеневих взаємодіях

Варіації пульсового тиску (PPV) та варіації серцевого викиду (SVV) є одними з найвідоміших динамічних параметрів для оцінки реакції на рідину. Обидва параметри ґрунтуються на оцінці пульсової хвилі під час інвазивного моніторингу артеріального тиску і відображають зміни пульсового тиску або об'єму серцевого викиду під час респіраторного циклу у пацієнтів, яким проводиться вентиляція з позитивним тиском і сталим дихальним об'ємом. Ці варіації виникають через зміни внутрішньогрудного тиску, які впливають на венозне повернення, наповнення серця і, відповідно, на серцевий викид [14]. Велика варіація свідчить про те, що серцевий викид пацієнта залежить від переднавантаження і може збільшитися з введенням рідини [15]. Багато досліджень підтвердили надійність PPV та SVV в оцінці реакції на рідину в специфічних клінічних умовах, як-от операційна та палата інтенсивної терапії [16–18].

Варіації пульсового тиску — це динамічний індекс, який виводиться зі змін артеріального пульсового тиску під час респіраторного циклу у пацієнтів, що знаходяться на механічній вентиляції з позитивним тиском. Ця варіація відображає зміни внутрішньогрудного тиску, що впливають на венозне повернення та переднавантаження серця під час вентиляції з позитивним тиском [19]. Основна перевага PPV полягає в тому, що ця методика дозволяє передбачити відповідь на введення рідини без потреби у додатковому інвазивному моніторингу, крім катетеризації артерії. Однак її надійність сильно залежить від специфічних умов: пацієнт має мати синусовий ритм, перебувати на механічній вентиляції у керованому режимі і з достатньо великим і постійним дихальним об'ємом (зазвичай ≥ 8 мл/кг) та не повинен мати спонтанних дихальних зусиль [20, 21].

Дослідження вказують, що порогове значення PPV приблизно 12 % ефективно розрізняє реагуючих і не реагуючих на терапію рідиною пацієнтів, з високою чутливістю та специфічністю у різних умовах [22].

Метод оцінки варіації серцевого викиду (SVV), подібно до PPV, базується на взаємодіях серця та легенів, які впливають на величину серцевого викиду протягом респіраторного циклу. Цей показник зазвичай вимірюється за допомогою пристроїв, які можуть забезпечувати безперервний моніторинг серцевого викиду, зазвичай це оцінка площі кривої пульсової хвилі при інвазивному моніторингу артеріального тиску. Методика SVV показала свою надійність як показник відповіді на введення рідини та має аналогічні до PPV обмеження. Як

і PPV, надійність SVV знижується в певних умовах, як, наприклад, спонтанне дихання, аритмії та специфічні серцеві або судинні аномалії. Також вона вимагає достатньо точного калібрування, що не завжди можливо досягти [23].

Точність обох методик знижується при вентиляції з низькими дихальними об'ємами, наявності серцевих аритмій і якщо пацієнт недостатньо седатований та має спонтанні дихальні зусилля [21]. У відділенні інтенсивної терапії, де умови можуть значно варіюватися, ретельне врахування цих обмежень є вирішальним для уникнення неправильної інтерпретації даних.

Діагностична точність цих методів може значно варіювати залежно від таких факторів, як дихальний об'єм, комплаєнс легень, пневмоперитонеум при лапароскопічних операціях, відкрита грудна клітка при торакальних операціях та навіть вибір артерії для катетеризації [23]. Більш того, рекомендується встановлення «сірої зони», де прогнози відповіді на введення рідини є невизначеними, щоб підвищити клінічну користь цих вимірювань. У «сірій зоні» знаходяться значення від 9 до 12 % для обох методів. При отриманні показника, який знаходиться в «сірій зоні», рекомендовано оцінити клінічну ситуацію та використати допоміжні методи оцінки чутливості до рідини [24].

У пацієнтів, яким проводиться вентиляція з малими дихальними об'ємами (ГРДС), точність PPV та SVV є набагато нижчою. Оцінити реакцію на рідину у цій популяції пацієнтів може допомогти тимчасове (до 1 хвилини) збільшення дихального об'єму з 6 до 8 мл/кг [25]. Оцінюється різниця у значенні PPV при дихальному об'ємі 6 та 8 мл/кг, пороговим значенням, при якому пацієнт є чутливим до рідини, є 3,5 %. Такий маневр дозволяє збільшити чутливість оцінки чутливості до рідини у цій групі пацієнтів з 75 % при оцінці PPV з дихальним об'ємом 8 мл/кг до 94 % при визначенні різниці PPV при дихальних об'ємах 8 та 6 мл/кг [26].

Близькими до вищеописаних методів є тести оклюзії в кінці видиху. Цей тест виконується таким чином: у добре седатованого або навіть релаксованого пацієнта, якому проводиться вентиляція з позитивним тиском, робиться оцінка серцевого викиду (ехокардіографічно, PICCO, оцінка площі під кривою пульсової хвилі). Далі виконується затримка видиху (до 15 секунд) та проводиться повторна оцінка серцевого викиду [21].

Коротка пауза в кінці видиху під час механічної вентиляції тимчасово припиняє вплив позитивного внутрішньогрудного тиску на венозне повернення. Це дозволяє клініцистам спостерігати безпосередній ефект переднавантаження на серцевий викид, ізолювано від впливів респіраторного циклу. Збільшення серцевого викиду під час цієї паузи вказує на реакцію на рідину. ТОКВид є особливо корисним, оскільки не потребує змін у налаштуваннях апарата ШВЛ або положенні пацієнта, що робить його легким у виконанні та інтерпретації. Оскільки зміни серцевого викиду визначаються ехокардіографічно, малі варіації серцевого викиду можуть бути непоміченими або неправильно інтерпре-

тованими. Тому для збільшення точності оцінювання чутливості до рідини було запропоновано комбінацію тесту ТОКвид та тесту оклюзії в кінці вдиху [27].

Респіраторні варіації нижньої порожнистої вени є ще одним методом, що дозволяє оцінити чутливість до рідини у пацієнтів, які перебувають на механічній вентиляції. Цей метод здобув популярність через свою неінвазивність і простоту вимірювань за допомогою ультразвуку. Дослідження показують, що значні варіації у діаметрі ІVC під час дихального циклу можуть вказувати на реакцію на введення рідини. Проте цей метод ефективний переважно для пацієнтів без спонтанних дихальних зусиль і може мати обмеження у пацієнтів з високим внутрішньочеревним тиском або тяжкою регургітацією трикуспідального клапана [21]. Пороговим значенням є 12 % [28].

Методи, засновані на збільшенні переднавантаження

До цієї групи належать тест пасивного підняття ніг та мініболіус рідини. Тест пасивного підняття ніг — це динамічний метод, що використовується для оцінки відповіді на введення рідини у пацієнтів, особливо у критично хворих. Цей тест дозволяє тимчасово збільшити переднавантаження серця, перекидаючи кров з нижніх кінцівок до серця, імітуючи таким чином боліус рідини (близько 300–400 мл) [29]. Таке тимчасове збільшення переднавантаження може допомогти визначити, чи зреагує пацієнт на введення рідини збільшенням серцевого викиду.

Методика виконання тесту пасивного підняття ніг досить проста. Спочатку оцінюється серцевий викид у пацієнта, який знаходиться у позиції з піднятим головним кінцем до 45 градусів. Потім нахил ліжка змінюють так, щоб ноги пацієнта були підняті до 45 градусів, а голова опущена. Повторно оцінюється серцевий викид. Пороговим значенням цього тесту є збільшення серцевого викиду на 10 % [29]. Чутливість та специфічність становлять 56 та 83 % відповідно [31].

Виконання ТППН протипоказане у випадку внутрішньочерепної гіпертензії. Внутрішньочеревна гіпертензія стискає спланхнічний басейн і, ймовірно, перешкоджає поверненню крові від нижніх кінцівок до грудної клітки, що, безумовно, зменшує об'єм крові зі спланхнічної системи, який може бути мобілізований під час маневру. Внутрішньочеревна гіпертензія є станом, при якому ТППН може давати хибно-негативні результати [29].

Тест неможливо провести у пацієнтів у положенні на животі, і замість ТППН було описано маневр зворотного положення Тренделенбурга як надійну альтернативу в таких випадках [30].

Серцевий викид має оцінюватись у реальному часі, тому для виконання тесту необхідний інвазивний моніторинг серцевого викиду. Проте останнім часом показано, що можливо оцінювати динаміку серцевого викиду ехокардіографічно, визначаючи інтеграл швидкості/часу (Velocity Time Integral, VTI) виносного тракту лівого шлуночка у п'ятикамерній апікальній проєкції. Обмеженням цієї техніки є зна-

чна технічна складність та погана відтворюваність результатів [29, 30].

Значною перевагою ТППН є те, що він може виконуватися у пацієнтів, які дихають спонтанно, і є неінвазивним [29]. Важливим є також те, що для його виконання не потрібно вводити додаткову рідину, особливо при частих повтореннях.

Принцип мініболіусу рідини базується на обмеженні «стандартного» боліусу рідини. Ідея полягає в тому, щоб не вводити 300–500 мл рідини, а лише кілька десятків мілілітрів колоїду або кристалоїду. Відповідь серцевого викиду на цей низький об'єм використовується для прогнозування ефектів більш значних об'ємів рідини. Тест базується на гіпотезі, що невеликий об'єм рідини може значно збільшити переднавантаження серця та що цього збільшення переднавантаження достатньо для перевірки залежності від переднавантаження обох шлуночків [32].

Перше дослідження, яке перевірило валідність мініболіусу, повідомляло про ін'єкцію 100 мл гідроксіетилкрохмалю протягом кількох хвилин, ефекти якого вимірювались за змінами в інтегралі VTI в трансторакальній ехокардіографії. У подальших дослідженнях тестувалися об'єми від 50 до 150 мл, з колоїдами та кристалоїдами [33].

Мініболіус рідини має певні обмеження. Незважаючи на те, що боліус рідини значно менший, ніж класичний боліус рідини, повторення його кілька разів протягом кількох годин у пацієнта може лише призвести до збільшення загального балансу рідини і пов'язаних з цим негативних наслідків.

Іншим суттєвим обмеженням є необхідність інвазивного моніторингу серцевого викиду в реальному часі через низьке порогове значення.

Перевага динамічних методів над статичними

Дискусія про роль статичних і динамічних методів оцінки волемічного статусу триває й сьогодні. У метааналізі Marik і Cavallazzi 2013 року досліджено, чи може значення ЦВТ ефективно прогнозувати чутливість до рідини. Автори критично аналізують дані з різних досліджень, синтезуючи результати для оцінки корисності ЦВТ у керуванні інфузійною терапією у критично хворих пацієнтів. Основний висновок аналізу: ЦВТ є поганим прогностичним маркером чутливості до рідини, що ставить під сумнів традиційні практики, коли вимірювання ЦВТ зазвичай використовують для прийняття рішень щодо введення додаткової рідини. Автори виступають за перехід до динамічних методів, які оцінюють зміни серцевого викиду у відповідь на введення рідини, і стверджують, що ці методи краще прогнозують чутливість до рідини. Вони закликають медичну спільноту застосовувати здоровий глузд і клінічне судження замість покладання виключно на числові значення ЦВТ. Заклик до здорового глузду підкреслює важливість врахування клінічного контексту пацієнта та обмеження ЦВТ як самостійного інструменту. Це дослідження спонукає до переоцінки усталених протоколів і під-

тримує інтеграцію більш надійних методів у клінічну практику [34].

У статті «Центральний венозний тиск не може прогнозувати реактивність на рідини» авторів М. Сесопі і Н.Д. Аюа, опублікованій у журналі Evidence Based Medicine у квітні 2014 року, автори критично оцінюють надійність ЦВТ як адекватного маркера чутливості до рідини. Їх аналіз базується на огляді існуючої літератури та доказів, які сукупно вказують, що вимірювання ЦВТ не надає надійних даних про те, як пацієнт відреагує на введення додаткової рідини. Замість цього автори рекомендують використовувати динамічні методи оцінки гемодинаміки [35].

Наразі, згідно із сучасними поглядами, від статичних методів оцінки гемодинаміки відмовлятися не варто. Динамічні методи дозволяють оцінити реакцію на рідину, тобто передбачити, чи надасть додаткова інфузія користь для гемодинаміки пацієнта, тоді як статичні методи показують, наскільки виражене переваження рідиною чи дисфункція правого шлуночка. Тому динамічні методи є маркерами чутливості до рідини, а статичні — толерантності до рідини. Обидва типи методів мають використовуватися комплексно з урахуванням клінічної картини [36].

Висновки

Еволюція динамічних методів для оцінки реакції на рідину становить значний прогрес у галузі гемодинамічного моніторингу. Ці методи забезпечують більш точну та оперативну оцінку волемічного статусу пацієнта порівняно з традиційними статичними показниками. Як продемонстровано в цьому огляді, динамічні методи виявилися більш надійними у прогнозуванні реакції на рідину, особливо у пацієнтів на механічній вентиляції, яким виконуються оперативні втручання або які перебувають в умовах палати інтенсивної терапії.

Незважаючи на їх доведену ефективність, динамічні методи не позбавлені обмежень. Значний вплив різних чинників, як-от комплаєнс легень та грудної клітки, наявність аритмій, дихальний об'єм та необхідність спеціального навчання, підкреслює складність універсального впровадження цих технік. Проте переваги динамічних методів, як-от їхня здатність поліпшувати результати для пацієнтів завдяки більш цілеспрямованому управлінню рідиною та малоінвазивності, є безсумнівними.

У майбутньому інтеграція передових технологій та штучного інтелекту може ще більше вдосконалити ці динамічні методи, роблячи їх доступнішими та придатними для ширшого кола клінічних сценаріїв. Крім того, розробка рекомендацій та стандартизованих протоколів разом із уніфікованими програмами навчання для медичних працівників дозволить широко впровадити ці методи в клінічну практику.

Отже, динамічні методи оцінки гемодинаміки є незамінними інструментами для проведення адекватної інфузійної терапії. Їх популярність з року в рік зростає, і це відображає зміну підходу до більш персоналізованого управління, що відповідає загальним тенденціям у галузі охорони здоров'я до інновацій та практики, засно-

ваної на доказах. Продовження досліджень та розробок у цій галузі, безсумнівно, поліпшить наше розуміння та застосування цих методів, що врешті-решт дозволить знизити ризики ускладнень при проведенні інфузійної терапії.

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

Внесок авторів. Матолінець Н.В. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті, загальне редагування; Якименко І.І. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті.

Список літератури

1. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care*. 2016 Dec;6(1):111. doi: 10.1186/s13613-016-0216-7. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27858374; PMCID: PMC5114218.
2. Malbrain ML, Marik PE, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJ, Van Regenmortel N. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014 Nov-Dec;46(5):361-80. doi: 10.5603/AIT.2014.0060. PMID: 25432556.
3. Perez Nieto OR, Wong A, Lopez Fermin J, Zamarron Lopez EI, Meade Aguilar JA, Deloya Tomas E, et al. Aiming for zero fluid accumulation: First, do no harm. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2021;53(2):162-178. doi: 10.5114/ait.2021.105252. PMID: 34006046; PMCID: PMC10158434.
4. Hansen B. Fluid Overload. *Front Vet Sci*. 2021 Jun 29;8:668688. doi: 10.3389/fvets.2021.668688. PMID: 34268347; PMCID: PMC8275824.
5. Jalil BA, Cavallazzi R. Predicting fluid responsiveness: A review of literature and a guide for the clinician. *Am J Emerg Med*. 2018 Nov;36(11):2093-2102. doi: 10.1016/j.ajem.2018.08.037. Epub 2018 Aug 14. PMID: 30122506.
6. Hall, John E. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Philadelphia: Elsevier, 2021.
7. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, Ashton RC, Nickl W, Pieske B, et al. Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart. *Investigations on the organ, tissue, and sarcomere levels*. *Circulation*. 1996 Aug 15;94(4):683-9. doi: 10.1161/01.cir.94.4.683. PMID: 8772688.
8. Vahl CF, Timek T, Bonz A, Kochsiek N, Fuchs H, Schäffer L, et al. Myocardial length-force relationship in end stage dilated cardiomyopathy and normal human myocardium: analysis of intact and skinned left ventricular trabeculae obtained during 11 heart transplantations. *Basic Res Cardiol*. 1997 Aug;92(4):261-70. doi: 10.1007/BF00788521. PMID: 9342433.
9. Hamahata N, Pinsky MR. Heart-Lung Interactions. *Semin Respir Crit Care Med*. 2023 Oct;44(5):650-660. doi: 10.1055/s-0043-1770062. Epub 2023 Aug 4. PMID: 37541314.
10. Malbrain MLNG, Langer T, Annane D, Gattinoni L, Elbers P, Hahn RG, et al. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA). *Ann Intensive Care*. 2020 May 24;10(1):64. doi: 10.1186/s13613-020-00679-3. PMID: 32449147; PMCID: PMC7245999.

11. Oh AR, Lee JH. Predictors of fluid responsiveness in the operating room: a narrative review. *Anesth Pain Med (Seoul)*. 2023 Jul;18(3):233-243. doi: 10.17085/apm.23072. Epub 2023 Jul 18. PMID: 37468195; PMCID: PMC10410540.
12. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Cooper-smith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34599691; PMCID: PMC8486643.
13. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014 Dec;40(12):1795-815. doi: 10.1007/s00134-014-3525-z. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25392034; PMCID: PMC4239778.
14. Endo Y, Tamura J, Ishizuka T, Itami T, Hanaono K, Miyoshi K, et al. Stroke volume variation (SVV) and pulse pressure variation (PPV) as indicators of fluid responsiveness in sevoflurane anesthetized mechanically ventilated euvoletic dogs. *J Vet Med Sci*. 2017 Aug 18;79(8):1437-1445. doi: 10.1292/jvms.16-0287. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28690287; PMCID: PMC5573834.
15. Hofer CK, Cannesson M. Monitoring fluid responsiveness. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2011 Jun;49(2):59-65. doi: 10.1016/j.aat.2011.05.001. Epub 2011 Jun 24. PMID: 21729812.
16. Rathore A, Singh S, Lamsal R, Taank P, Paul D. Validity of Pulse Pressure Variation (PPV) Compared with Stroke Volume Variation (SVV) in Predicting Fluid Responsiveness. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2017 Aug;45(4):210-217. doi: 10.5152/TJAR.2017.04568. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28868168; PMCID: PMC5579214.
17. Drvar Z, Pavlek M, Drvar V, Tomasević B, Baronica R, Perić M. Varijacija udarnog volumena i tlaka pulsa dobri su pokazatelji hemodinamskog odgovora na nadoknadu volumena u sepsi [Stroke volume and pulse pressure variation are good predictors of fluid responsiveness in sepsis patients]. *Acta Med Croatica*. 2013 Dec;67(5):407-14. Croatian. PMID: 24979881.
18. Piccioni F, Bernasconi F, Tramontano GTA, Langer M. A systematic review of pulse pressure variation and stroke volume variation to predict fluid responsiveness during cardiac and thoracic surgery. *J Clin Monit Comput*. 2017 Aug;31(4):677-684. doi: 10.1007/s10877-016-9898-5. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27306799.
19. Chew MS, Aneman A. Haemodynamic monitoring using arterial waveform analysis. *Curr Opin Crit Care*. 2013 Jun;19(3):234-41. doi: 10.1097/MCC.0b013e32836091ae. PMID: 23549299.
20. Bennett VA, Aya HD, Cecconi M. Evaluation of cardiac function using heart-lung interactions. *Ann Transl Med*. 2018 Sep;6(18):356. doi: 10.21037/atm.2018.08.10. PMID: 30370283; PMCID: PMC6186548.
21. Jozwiak M, Monnet X, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness in ventilated patients. *Ann Transl Med*. 2018 Sep;6(18):352. doi: 10.21037/atm.2018.05.03. PMID: 30370279; PMCID: PMC6186547.
22. Yang X, Du B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014 Nov 27;18(6):650. doi: 10.1186/s13054-014-0650-6. PMID: 25427970; PMCID: PMC4258282.
23. Michard F., Chemla D., Teboul JL. Meta-analysis of pulse pressure variation (PPV) and stroke volume variation (SVV) studies: a few rotten apples can spoil the whole barrel. *Crit Care*. 2023;27:482. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04765-3>.
24. Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, Goarin JP, Lehot JJ, Vallet B, Tavernier B. Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a "gray zone" approach. *Anesthesiology*. 2011 Aug;115(2):231-41. doi: 10.1097/ALN.0b013e318225b80a. PMID: 21705869.
25. Myatra SN, Prabu NR, Divatia JV, Monnet X, Kulkarni AP, Teboul JL. The Changes in Pulse Pressure Variation or Stroke Volume Variation After a "Tidal Volume Challenge" Reliably Predict Fluid Responsiveness During Low Tidal Volume Ventilation. *Crit Care Med*. 2017 Mar;45(3):415-421. doi: 10.1097/CCM.0000000000002183. PMID: 27922879.
26. Wang X, Liu S, Gao J, Zhang Y, Huang T. Does tidal volume challenge improve the feasibility of pulse pressure variation in patients mechanically ventilated at low tidal volumes? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2023 Feb 2;27(1):45. doi: 10.1186/s13054-023-04336-6. PMID: 36732851; PMCID: PMC9893685.
27. Horejsek J, Balik M, Kunstýř J, Michálek P, Brožek T, Kopecký P, et al. Prediction of Fluid Responsiveness Using Combined End-Expiratory and End-Inspiratory Occlusion Tests in Cardiac Surgical Patients. *J Clin Med*. 2023 Mar 29;12(7):2569. doi: 10.3390/jcm12072569. PMID: 37048651; PMCID: PMC10094769.
28. Feissel M, Michard F, Faller JP, Teboul JL. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med*. 2004 Sep;30(9):1834-7. doi: 10.1007/s00134-004-2233-5. Epub 2004 Mar 25. PMID: 15045170.
29. Monnet X, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients. *Ann Transl Med*. 2020 Jun;8(12):790. doi: 10.21037/atm-2020-hdm-18. PMID: 32647715; PMCID: PMC7333112.
30. Pickett JD, Bridges E, Kritek PA, Whitney JD. Passive Leg-Raising and Prediction of Fluid Responsiveness: Systematic Review. *Crit Care Nurse*. 2017 Apr;37(2):32-47. doi: 10.4037/ccn2017205. PMID: 28365648.
31. Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016 Dec;42(12):1935-1947. doi: 10.1007/s00134-015-4134-1. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26825952.
32. Vincent JL. "Let's give some fluid and see what happens" versus the "mini-fluid challenge". *Anesthesiology*. 2011 Sep;115(3):455-6. doi: 10.1097/ALN.0b013e318229a521. PMID: 21792055.
33. Joosten A, Delaporte A, Van der Linden P, Rinehart J, Hip-szer B. Immediate haemodynamic impact response to a mini-fluid challenge is independent of fluid type: A post-hoc analysis of a randomised double blinded controlled trial. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019 Dec;38(6):669-670. doi: 10.1016/j.accpm.2018.10.017. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30576857.
34. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med*. 2013 Jul;41(7):1774-81. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828a25fd. PMID: 23774337.
35. Cecconi M, Aya HD. Central venous pressure cannot predict fluid-responsiveness. *Evid Based Med*. 2014 Apr;19(2):63. doi: 10.1136/eb-2013-101496. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24132054.
36. Melo RH, Santos MHCD, Ramos FJDS. Beyond fluid responsiveness: the concept of fluid tolerance and its potential implication in hemodynamic management. *Crit Care Sci*. 2023 Apr-Jun;35(2):226-229. doi: 10.5935/2965-2774.20230012-en. PMID: 37712813; PMCID: PMC10406410.

Отримано/Received 10.08.2024

Рецензовано/Revised 20.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 29.08.2024

Information about authors

Nataliya Matolinets, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: nmatolinets@gmail.com; phone: +380 (67) 774-13-48; Scientific Director, Head of the Department of Intensive Care and Anesthesiology, First Lviv Territorial Medical Union, Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-6656-3621>

Ivan Yakymenko, Postgraduate Student, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: office@meduniv.lviv.ua; First Lviv Territorial Medical Union, Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0009-0008-3494-2764>

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. Matolinets — primary literature search, translation of literary sources, article writing, general editing; I.I. Yakymenko — primary literature search, translation of literary sources.

N.V. Matolinets^{1,2}, I.I. Yakymenko^{1,2}

¹First Lviv Territorial Medical Union, Lviv, Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Assessment of fluid responsiveness as a component of hemodynamic monitoring in the operating room and intensive care unit

Abstract. Fluid therapy is a critical, and often primary treatment modality in the management of various critical conditions. Like any therapeutic intervention, intravenous fluids require precise indications, contraindications, and dosing, all determined through the assessment of a patient's volume status. Hemodynamic assessment plays a pivotal role in the treatment of critically ill patients, enabling clinicians to administer appropriate fluid therapy and cardiovascular support to optimize tissue perfusion and oxygenation. Traditional methods of assessing fluid responsiveness, which are predominantly static such as central venous pressure and pulmo-

nary artery occlusion pressure, often fall short in their predictive accuracy under dynamic clinical conditions. Consequently, there is a growing interest in dynamic methods of fluid responsiveness assessment, which analyze cardiovascular response to specific preload changes. This literature review aims to explore various dynamic methods of hemodynamic assessment, discussing their advantages and limitations based on sources from databases like PubMed and MEDLINE.

Keywords: fluid therapy; hemodynamic monitoring; fluid responsiveness; dynamic methods

Пероральна ендоскопічна міотомія стравоходу як новий підхід у лікуванні пацієнтів з ахалазією кардії

Резюме. Актуальність. Ахалазія кардії (АК) — це захворювання, що характеризується розладом моторики стравоходу, при якому виникає неспроможність нижнього стравохідного сфінктера (НСС) повністю розслабитися у відповідь на ковтання і прогресує зниження перистальтики стравоходу.

Мета: покращити результати ендоскопічного лікування ахалазії стравоходу шляхом модифікації пероральної ендоскопічної міотомії при ахалазії кардії II–III стадії. **Матеріали та методи.** За період 2019–2023 роки в ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету в багатопрофільному хірургічному відділенні було обстежено й прооперовано методом пероральної ендоскопічної міотомії 35 (100,0 %) хворих з ахалазією кардії II–III стадії. **Діагноз** встановлювали за такими даними: скарги, клінічний перебіг, рентгенографія стравоходу, ендоскопічна діагностика і комп'ютерна томографія. Середній вік пацієнтів становив $50,0 \pm 15,7$ року.

Аналізувалась частота виявлення даного захворювання згідно з віковою класифікацією ВООЗ: пацієнтів молодого віку було 16 (45,7 %), середнього — 8 (22,9 %), похилого — 10 (28,6 %) і старечого — 1 (2,8 %). За гендерною приналежністю розподіл хворих у групі був такий: чоловіків — 16 (45,7 %), жінок — 19 (54,3 %), $p = 0,9654$. **Критерії включення:** пацієнти віком понад 18 років, ахалазія кардії II–III стадії, інформована згода пацієнта. **Критерії виключення:** у роботу не було включено пацієнтів з АК I стадії, тому що ми вважаємо, що на даній стадії показані лише консервативні методи лікування і балонна дилатація, а також пацієнтів з IV стадією АК, для яких ефективним методом лікування є лише міотомія за Геллером з фундоплікацією за Дором. **Результати.** Усі пацієнти досліджуваної групи були прооперовані методом пероральної ендоскопічної міотомії під тотальною внутрішньовенною анестезією зі штучною вентиляцією легень. Міотомію стравоходу виконували по задній стінці, враховуючи можливість рецидивів, зі збереженням передньої стінки для повторної пероральної міотомії або лапароскопічної міотомії за Геллером. Довжину міотомії визначали залежно від стадії ахалазії, так, для II стадії початок формування ендоскопічного тунелю і міотомії визначався від першого стійкого спазму стравоходу, що відповідало найчастіше відстані $25,0 \pm 2,0$ см від різців, і, відповідно, міотомія стравоходу, нижнього стравохідного сфінктера і шлунка становила в середньому $15,0 \pm 3,0$ см. Нами відзначено, що в усіх прооперованих пацієнтів на 6-му місяці після операції під час рентгенконтрастного дослідження стравоходу з'являлась пропульсивна активність і зменшення його об'єму з $5,6 \pm 0,4$ см до $2,3-4,1$ см, $p = 0,0324$ при II стадії та з $7,4 \pm 0,2$ см до $3,6 \pm 0,8$ см, $p = 0,0267$ при III стадії, що говорить про зниження тиску в ділянці нижнього стравохідного сфінктера після операції. За результатами мультиканального езофагогастро-рН-моніторингу були підтверджено рефлюкс в 1 (6,7 %) пацієнта з II стадією АК і в 1 (5,0 %) — з III стадією АК.

Висновки. Пероральна ендоскопічна міотомія є ефективним малоінвазивним ендоскопічним методом лікування пацієнтів з ахалазією кардії II–III стадії. Згідно зі шкалою симптомів Eckard визначено

вірогідні результати вже через місяць після операції: $7,6 \pm 1,1$ бала до операції та $2,1 \pm 0,4$ бала при оцінці через один місяць після оперативного лікування, $p < 0,0001$, $U = 475,0$. З огляду на ефективність і малотравматичність, низький ризик післяопераційних ускладнень, суттєве зменшення часу перебування в стаціонарі та швидку післяопераційну реабілітацію пероральна ендоскопічна міотомія може бути альтернативою лапароскопічній міотомії за Геллером.

Ключові слова: *стравохід; міотомія; міотомія за Геллером; ендоскопія*

Вступ

Ахалазія кардії (АК) — це захворювання, що характеризується розладом моторики стравоходу, при якому виникає неспроможність нижнього стравохідного сфінктера (НСС) повністю розслабитися у відповідь на ковтання і прогресує зниження перистальтики стравоходу. Ідіопатична АК — це запальне захворювання невизначеної етіології, що характеризується відсутністю перистальтики стравоходу й нездатністю НСС до розслаблення внаслідок втрати інгібіторних нейронів у між'язовому стравохідному сплетенні [1]. Поширеність АК не залежить від географії, раси і статі. Захворюваність сягає 0,7–1,3 % випадків на 100 тис. населення [2]. Новітні дані, верифіковані манометрією, оцінюють поширеність АК як 2–3 випадки на 100 тис. населення, а частота зростає з віком [3]. Типовий вік виникнення АК 30–60 років, пік припадає на 40 років, при цьому діти становлять менше ніж 5,0 % хворих.

Одним з актуальних питань є діагностика і вибір методу лікування пацієнтів з АК. Основними напрямками в діагностиці нейром'язових порушень стравоходу є: манометрія, рентгенографія та ендоскопічне дослідження. Показанням до рентгенологічного дослідження стравоходу є дисфагія і неприємні відчуття в ділянці стравоходу [4]. На сьогодні найефективнішим методом діагностики вважається манометрія, але в Україні офіційно не зареєстрований апарат Endoflip, яким можливо виконати дане дослідження.

Залежно від встановленого типу АК пропонують такі методи лікування: медикаментозний — призначення препаратів: нітратів, блокаторів кальцієвих каналів, спазмолітиків; ендоскопічні — ведення ботулінічного токсину в м'язи нижньої третини стравоходу, ендоскопічна балонна кардіоміодилатація та пероральна ендоскопічна міотомія (ПОЕМ), а також хірургічний метод — лапароскопічна міотомія за Геллером [5].

Кожний із цих методів має свої переваги й недоліки, але найбільш малотравматичним і безпечним вважається ПОЕМ.

Суттєвим недоліком ПОЕМ є розвиток післяопераційного гастроєзофагеального рефлюксу за рахунок пересічення нижнього стравохідного сфінктера й пошкодження антирефлюксного бар'єра. При лапароскопічній міотомії за Геллером розвиток гастроєзофагеального рефлюксу зменшується за рахунок фундоплікації за Дором, яку неможливо виконати при ПОЕМ, що є актуальною проблемою, яка потребує вирішення [6].

Мета дослідження: покращити результати ендоскопічного лікування ахалазії стравоходу шляхом модифікації пероральної ендоскопічної міотомії при ахалазії кардії II–III стадії.

Матеріали та методи

За період 2019–2023 роки в ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету в багатопрофільному хірургічному відділенні було обстежено й прооперовано методом пероральної ендоскопічної міотомії 35 (100,0 %) хворих з ахалазією кардії II–III стадії. Діагноз встановлювали за такими даними: скарги, клінічний перебіг, рентгенографія стравоходу, ендоскопічна діагностика і комп'ютерна томографія. Середній вік пацієнтів становив $50,0 \pm 15,7$ року. Аналізували частоту виявлення даного захворювання згідно з віковою класифікацією ВООЗ: пацієнтів молодого віку було 16 (45,7 %), середнього — 8 (22,9 %), похилого — 10 (28,6 %) і старечого — 1 (2,8 %). За гендерною приналежністю розподіл хворих у групі такий: кількість чоловіків становила 16 (45,7 %), жінок — 19 (54,3 %), $p = 0,9654$.

Критерії включення: пацієнти віком понад 18 років, ахалазія кардії II–III стадії, інформована згода пацієнта.

Критерії виключення: у роботу не було включено пацієнтів з АК I стадії, бо ми вважаємо, що на даній стадії показані лише консервативні методи лікування і балонна дилатація, а також пацієнтів із IV стадією АК, при якій ефективним методом лікування є лише міотомія за Геллером з фундоплікацією за Дором.

На етапі госпіталізації всі пацієнти проходили дообстеження. Їм виконано відеоезофагогастроуденоскопію (апарат Olympus GIF-190HQ (Японія) з використанням ендоскопічного відеопроцесора Olympus Evis Exera III) і рентгенконтрастне дослідження стравоходу (рентгенівська діагностична система General Electric Precision RXi, США).

Встановлення ступеня АК проведено з використанням рентгенологічної класифікації морфологічних змін дистального відділу стравоходу при ахалазії, у якій виділяють чотири стадії за Петровським і Федоровою (1958) [7]. При першій стадії рефлекс розкриття кардії частково збережений, розширення стравоходу до 4,0 см, перистальтика збережена. У другій стадії рефлекс розкриття кардії відсутній, стравохід має розширення від 4,0 до 6,0 см; при третій стадії стравохід розширений до 6,0–8,0 см, визначається стійка затримка рідини і їжі, перистальтика відсутня. При IV стадії стравохід розширений понад 8,0 см, визначається стійка затримка їжі та рідини, перистальтика повністю відсутня, часто стравохід набуває S-подібної форми.

Згідно з вибраною шкалою нами було визначено, що незначно переважали пацієнти з III стадією АК — 20 (57,1 %) хворих, відповідно з II стадією було 15 (42,9 %) пацієнтів, статистично частота була рівнозначною, $p = 0,3068$, $U = 525,0$.

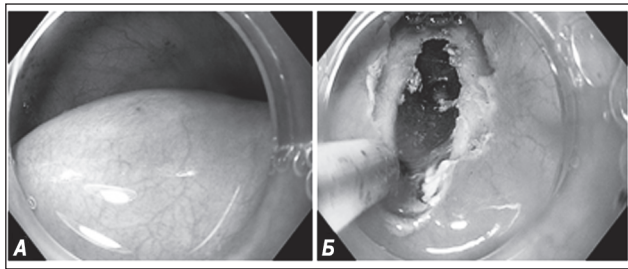


Рисунок 1: А) підслизова ін'єкція; Б) розсічення слизової стравоходу

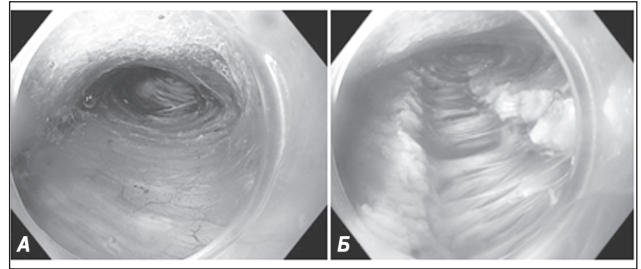


Рисунок 2: А) формування підслизового тунелю; Б) проведення селективної міотомії

Ефективність результатів лікування визначена за допомогою шкали симптомів Eckard, що передбачає оцінювання симптомів, стадій і ефективності лікування ахалазії [8]. За цією шкалою обраховують бали (від 0 до 3 балів) за чотирма симптомами захворювання (дисфагія, відрижка, біль у грудях і втрата ваги) в діапазоні від 0 до 12. Оцінка 0–1 бал відповідає клінічній стадії 0, 2–3 бали — стадії I, 4–6 — II стадії, > 6 балів — III стадії [9]. Оцінювання здійснили до оперативного лікування, через 1, 3, 6 і 12 місяців після операції.

В основу роботи покладено методику хірургічного ендоскопічного оперативного лікування АК — ПОЕМ. Стандартне обладнання й ендоскопічні розхідники, які ми використовували для проведення ПОЕМ, — гнучкий ендоскоп Olympus 190 HQ з високою роздільною здатністю і water jet каналом, відеосистема Olympus Evis Exera III, дистальний ковпачок (Olympus, Fujinon), CO₂-інсуфлятор (UCR Olympus), ендоскопічний ніж triangle tip knife (Olympus) або hybrid knife T type (ERBE, Tübingen, Germany), електрохірургічний блок BOWA ARC 400 (Bowa-electronic, Germany), щипці для коагуляції coagrasper і гемостатичні кліпси.

Перший і важливий крок — це вибір відстані та стінки, де буде проведена підслизова ін'єкція фізіологічного розчину, забарвленого індигокарміном (рис. 1А).

На сьогодні більшість ендоскопістів, які виконують ПОЕМ, використовують задню стінку стравоходу, враховуючи безпечність розсічення і низьку ймовірність виникнення тяжких ускладнень.

Крок другий — розсічення і формування підслизового тунелю, це підготовка операційного поля (рис. 1Б).

Важливо при формуванні тунелю не пошкодити (перфорувати) слизову оболонку стравоходу, тобто слід зберегти її цілісність, тому що вона являє собою «хірургічний післяопераційний бинт», який вкриває післяопераційну рану для запобігання потраплянню в тунель рідини, їжі, що може призвести до інфікування і виникнення такого важкого ускладнення, як медіастиніт. Сформований підслизовий тунель має бути протяжністю до рівня нижнього стравохідного сфінктера і дистальніше його на 3,0 см із формуванням тунелю в кардіальному відділі шлунка для проведення міотомії не тільки стравоходу, але і частини м'язів шлунка, дотримуючись принципів лапароскопічної хірургічної техніки (рис. 2А).

Крок третій і головний — міотомія стравоходу. Міотомію слід починати на 1,0–2,0 см дистальніше від входу в підслизовий тунель. Міотомія в стравоході повинна

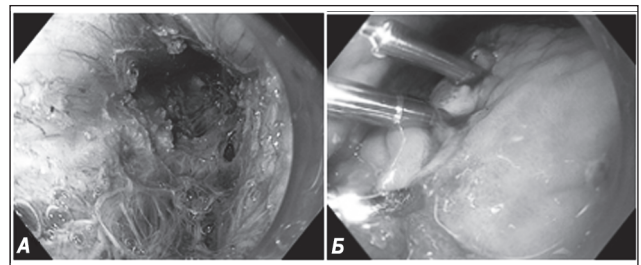


Рисунок 3: А) повностінне розсічення нижнього стравохідного сфінктера; Б) закриття слизової гемостатичними кліпсами

бути селективною, тобто розсікати треба тільки циркулярні волокна м'язів, залишаючи при цьому поздовжні, але м'язовий шар стравоходу в різних місцях має різну товщину, тому іноді в зону пересічення потрапляють і поздовжні м'язові волокна, що призводить до повностінного розсічення (рис. 2Б).

У зоні звуження, як правило, це анатомічний орієнтир нижнього стравохідного сфінктера, м'язовий шар потовщується, має більш насичений білий колір, що говорить про постійний спазм у цій зоні. Тут треба виконувати повностінну міотомію, у деяких випадках з візуалізацією заочеревинного простору (рис. 3А).

Повностінне розсічення НСС сприяє стійкому післяопераційному клінічному ефекту. Такі ускладнення при проведенні підслизової міотомії стравоходу, як карбоксиперитонеум і карбоксимедіастинум, не відносять до тяжких станів, а більшість авторів вважають їх негативним наслідком оперативного втручання. Після закінчення міотомії проводять ревізію операційного поля, контроль гемостазу. Після ендоскопічного контролю вхід у підслизовий тунель закривають гемостатичними кліпсами — від 4 до 7 залежно від довжини розрізу (рис. 3Б).

Усім хворим на другу добу післяопераційного періоду проводили рентгенологічне дослідження стравоходу з водорозчинним контрастом з метою визначення цілісності кліпсового шва і виключення екстравазації і проходності кардії.

Усім пацієнтам для оцінки результатів лікування через 12 місяців після операції проведено добовий мультиканальний езофагогастро-рН-моніторинг з використанням вольфрамового рН-датчика, розміщеного на зонді діаметром 1,8 мм, аналогічного ПЕ-2рН (СКБ «МЕТ», Кам'янець-Подільський). Зонд вводили на теще крізь нижній носовий хід до рівня дистального від-

ділу стравоходу — рН-датчик розташовували на 5 см вище за нижній стравохідний сфінктер. Як накопичувач інформації використовували комп'ютерну систему МП-рН-моніторингу «Ацидогастрограф АГ-3рН-4R» (ТОВ «Старт», Вінниця). Отримані дані заносили до персонального комп'ютера і візуалізували за допомогою графічного інтерфейсу програми. Оператор проглядав усі канали запису (1 рН і 4 імпедансу) та аналізував події, зареєстровані на графіках.

Результати дослідження подані у вигляді середньоарифметичного \pm стандартна помилка репрезентативності середнього значення і 95,0% довірчого інтервалу. Оцінку вірогідності різниці показників виконали з використанням непараметричних методів статистичного аналізу: критерій Манна — Вітні (U) для непов'язаних груп.

Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакета програм SPSS 16, Microsoft Excel 2015 і ліцензованої Statistica® for Windows 6.1 (StatSoft Inc., № RGXR412D674002FWC7), для всіх видів аналізу статистично вірогідними вважали відмінності при рівні $p < 0,05$.

Результати

Усім пацієнтам до початку оперативного лікування було проведено оцінку симптомів за допомогою шкали Eckard і визначено, що середнє значення суми балів становить $7,6 \pm 1,1$.

Усі пацієнти досліджуваної групи були прооперовані методом пероральної ендоскопічної міотомії під тотальною внутрішньовенною анестезією зі штучною вентиляцією легень.

Міотомію стравоходу виконували по задній стінці, враховуючи можливість рецидивів, зі збереженням передньої стінки для повторної пероральної міотомії або лапароскопічної міотомії за Геллером. Загальний час оперативного втручання становив $60,0 \pm 15,0$ хв.

Довжину міотомії визначали залежно від стадії ахалазії, так, для II стадії початок формування ендоскопічного тунелю та міотомії визначався від першого стійкого спазму стравоходу, що найчастіше відповідало відстані $25,0 \pm 2,0$ см від різців, і, відповідно, міотомія стравоходу, нижнього стравохідного сфінктера і шлунок становила в середньому $15,0 \pm 3,0$ см.

При III стадії АК визначалась стійка дилатація просвіту стравоходу, тому відстані від різців для формування тунелю і проведення міотомії скорочувалися на $5,0 \pm 3,0$ см і, відповідно, довжина міотомії становила $10,0 \pm 3,0$ см.

Під час виконання оперативного втручання ускладнень не було. У післяопераційному періоді всі пацієнти були одразу переведені до палати хірургічного відділення, де проводили післяопераційне медикаментозне лікування, до якого входило призначення інгібіторів протонної помпи й парацетамолу. Антибіотикопрофілактику проводили інтраопераційно одноразово препаратом широкого спектра дії.

У першу добу післяопераційного періоду хворим не дозволялося пити і вживати їжу. На другу добу після операції проводили рентгенологічний контроль з водо-

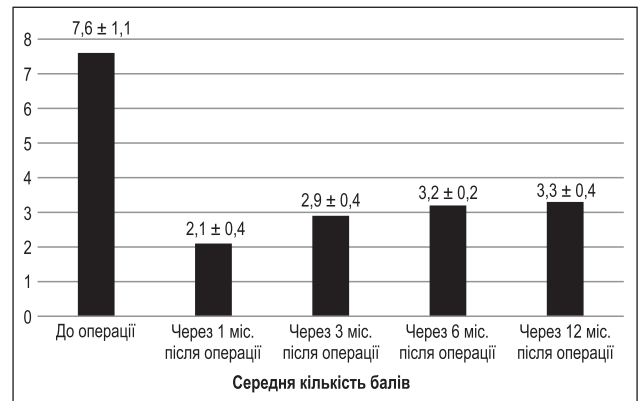


Рисунок 4. Середнє значення балів за шкалою симптомів Eckard

розчинним контрастом з метою визначення цілісності кліпсового шва і виключення екстравазації та прохідності кардії. На основі оцінки результатів рентгенологічного дослідження за умови герметичності гемостатичних кліпс пацієнтам дозволяли пити й вживати рідку їжу з другої доби після операції впродовж 2 тижнів.

Тривалість перебування хворих у стаціонарні після пероральної ендоскопічної міотомії становила в середньому $3,0 \pm 0,7$ дня.

У 2 (5,7 %) пацієнтів були виявлені післяопераційні ускладнення: в одного хворого — неспроможність кліпсового шва, ще в одного була післяопераційна кровотеча, яка виникла на третю добу після операції. У випадку неспроможності швів виконано відеоезофагогастроскопію із санацією місця розсічення слизової стравоходу, заведення назогастрального зонда в шлунок на 7 діб і консервативна терапія: альмагель, інгібітори протонної помпи й антибіотикотерапія препаратами широкого спектра дії. Післяопераційна кровотеча була зупинена ендоскопічним гемостазом (кліпування та електрокоагуляція), призначено гемостатичну терапію, альмагель, інгібітори протонної помпи на 7 діб.

Спостереження пацієнтів досліджуваної групи проводилося протягом 12 місяців після оперативного лікування. Результати ефективності були оцінені згідно зі шкалою симптомів Eckard (рис. 4).

Згідно з результатами, поданими на рис. 4, нами було визначено значне зниження суми балів за шкалою Eckard: $7,6 \pm 1,1$ бала до операції та $2,1 \pm 0,4$ бала при оцінці через один місяць після оперативного лікування, $p < 0,0001$, $U = 475,0$. Такі ж вірогідні результати були отримані при оцінці через 12 міс. після операції — $3,3 \pm 0,4$ бала, $p < 0,0001$, $U = 492,0$.

На основі збору даних анамнезу й оцінки шкали симптомів Eckard визначено, що через 1 рік після оперативного лікування продовжують прийом інгібіторів протонної помпи й антацидів 2 (13,3 %) хворі з АК II ступеня і 3 (15,0 %) — з АК III ступеня.

Результати рентгенконтрастного дослідження стравоходу до лікування і через 6 місяців після проведеної операції подано в табл. 1.

Нами відзначено, що в усіх прооперованих пацієнтів на 6-му місяці після операції під час рентгенконтрастного дослідження стравоходу з'являлась пропульсив-

Таблиця 1. Динаміка пасажу контрастної речовини по стравоходу до та після лікування

Методика виконання	Стадія	II стадія, n = 15 (42,9 %)	III стадія, n = 20 (57,1 %)
Висота стовпчика барію після ковтка до лікування, см		5,8–6,8 (6,3 ± 0,2)	5,3–6,0 (5,7 ± 0,4)
Висота стовпчика барію через 1 хв після ковтка до лікування, см		4,7–5,3 (4,9 ± 0,4)	4,1–4,9 (4,4 ± 0,5)
Висота стовпчика барію через 1 хв після ковтка після лікування, см		0,0**	0,0–2,1 (1,8 ± 0,1)*
Діаметр стравоходу в грудному відділі до лікування, см		4,8–6,2 (5,6 ± 0,4)	6,6–7,8 (7,4 ± 0,2)
Діаметр стравоходу в грудному відділі після лікування, см		2,3–4,1 (3,3 ± 0,2)*	1,6–5,2 (3,6 ± 0,8)*
Діаметр стравохідно-шлункового переходу до лікування, см		0,4–0,7 (0,5 ± 0,3)	0,3–0,9 (0,6 ± 0,1)
Діаметр стравохідно-шлункового переходу після лікування, см		0,9–1,3 (1,1 ± 0,2)*	0,7–1,8 (1,4 ± 0,3)*

Примітки: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — статистична вірогідність результатів до та після лікування.

на активність і зменшення його об'єму з $5,6 \pm 0,4$ см до $2,3-4,1$ см, $p = 0,0324$ при II стадії, і з $7,4 \pm 0,2$ см до $3,6 \pm 0,8$ см, $p = 0,0267$ при III стадії, що свідчить про зниження тиску в ділянці нижнього стравохідного сфінктера після операції.

За результатами мультиканального езофагогастро-рН-моніторингу були підтверджено рефлюкс в 1 пацієнта (6,7 %) з II стадією АК і в 1 (5,0 %) — з III стадією АК.

Обговорення

Пероральна ендоскопічна міотомія — це сучасний малоінвазивний і малотравматичний ендоскопічний метод лікування АК. Однак даний метод ендоскопічного оперативного лікування на сьогодні є досить новим, відсутні довгострокові дослідження з оцінкою результатів лікування протягом 3–5 років [10, 11].

За даними нашого дослідження було відзначено ефективні результати протягом одного року після оперативного лікування за сумою балів шкали Eckard: $7,6 \pm 1,1$ до операції та $2,1 \pm 0,4$ бала при оцінці через один місяць після оперативного лікування, $p < 0,0001$, $U = 475,0$. Такі ж вірогідні результати отримані й при оцінці через 12 міс. після операції — $3,3 \pm 0,4$ бала, $p < 0,0001$, $U = 492,0$, що вірогідно підтверджує ефективність даного методу.

Одним з важливих результатів післяопераційного спостереження є те, що на 6-му місяці після операції під час рентгенконтрастного дослідження стравоходу з'являлась пропульсивна активність і зменшення його об'єму з $5,6 \pm 0,4$ см до $2,3-4,1$ см, $p = 0,0324$ при II стадії, і з $7,4 \pm 0,2$ см до $3,6 \pm 0,8$ см, $p = 0,0267$ при III стадії, що свідчить про зниження тиску в ділянці нижнього стравохідного сфінктера після операції.

За результатами мультиканального езофагогастро-рН-моніторингу було підтверджено рефлюкс в 1 пацієнта (6,7 %) з II стадією АК і в 1 (5,0 %) — з III стадією АК, такі результати відповідають літературним даним про ефективність цієї методики лікування [12, 13]. Хоча, незважаючи на результати рН-моніторингу, було відзначено, що через 12 міс. після оперативного лікування продовжують прийом інгібіторів протонної

помпи та антацидів 2 (13,3 %) пацієнти з АК II ступеня і 3 (15,0 %) — з АК III ступеня.

Важливо те, що ПОЕМ стравоходу виконували по задній стінці, враховуючи можливість рецидивів, зі збереженням передньої стінки для повторної пероральної міотомії по передній стінці або лапароскопічної міотомії за Геллером.

На сьогодні ПОЕМ є безпечним варіантом лікування АК з низьким рівнем серйозних побічних ефектів. Хоча дані про довгострокове (понад 2 роки) спостереження ще недоступні, ПОЕМ, на нашу думку, є настільки ж ефективною, як і кардіоміотомія за Геллером [11].

Висновки

1. Пероральна ендоскопічна міотомія є ефективним малоінвазивним ендоскопічним методом лікування пацієнтів з ахалазією кардії II–III стадії. Згідно зі шкалою симптомів Eckard визначено вірогідні результати вже через місяць після операції: $7,6 \pm 1,1$ бала до операції та $2,1 \pm 0,4$ бала при оцінці через один місяць після оперативного лікування, $p < 0,0001$, $U = 475,0$.

2. Визначено вірогідне збереження ефективності проведеного лікування ахалазії кардії за методом ПОЕМ через один рік після операції за допомогою шкали Eckard: $7,6 \pm 1,1$ бала до операції і $3,3 \pm 0,4$ бала після неї, $p < 0,0001$, $U = 492,0$.

3. З огляду на ефективність і малотравматичність, низький ризик післяопераційних ускладнень, суттєве зменшення часу перебування в стаціонарі та швидку післяопераційну реабілітацію ПОЕМ може бути альтернативою лапароскопічній міотомії за Геллером.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не має окремого додаткового фінансування і виконувалося в рамках дисертаційного дослідження на здобуття ступеня PhD «Оптимізація ендоскопічних методів лікування пацієнтів з ахалазією кардії різного ступеня вираженості» у Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті.

Список літератури

1. Vaezi MF, Pandolfino JE, Yadlapati RH et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia. *The American Journal of Gastroenterology*. 2020;115(9):1393-1411. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000731>.
2. Khashab MA, Vela MF, Thosani N et al. ASGE guideline on the management of achalasia. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2020;91(2):213-227. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.04.231>.
3. Patel DA, Yadlapati R, Vaezi MF. Esophageal Motility Disorders: Current Approach to Diagnostics and Therapeutics. *Gastroenterology*. 2022;162(6):1617-1634. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.289>.
4. Rieder E, Fernandez-Becker NQ, Sarosiek J et al. Achalasia: physiology and diagnosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2020;1482(1):85-94. <https://doi.org/10.1111/nyas.14510>.
5. Stašek M, Neoral Č, Vrba R et al. Achalasia — position of surgery in current management. *Achalázie — postavení chirurgie v současné terapii. Rozhledy v chirurgii : mesicnik Ceskoslovenske chirurgicke spolecnosti*. 2022;101(4):148-153. <https://doi.org/10.33699/PIS.2022.101.4.148-153>.
6. Ponds FA, Fockens P, Lei A et al. Effect of Peroral Endoscopic Myotomy vs Pneumatic Dilation on Symptom Severity and Treatment Outcomes Among Treatment-Naive Patients With Achalasia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(2):134-144. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8859>.
7. Кімакович В.Й., Нікішаєв В.І., Тумак І.М. та ін. Ендоскопія травного каналу. Норма, патологія, сучасні класифікації. Львів: Медицина світу, 2008. 208 с.
8. Patel DA, Naik R, Slaughter JC, Higginbotham T, Silver H, Vaezi MF. Weight loss in achalasia is determined by its phenotype. *Dis Esophagus*. 2018 Sep 1;31(9). doi: 10.1093/dote/doy046. PMID: 29788157.
9. Cappell MS, Stavropoulos SN, Friedel D. Updated Systematic Review of Achalasia, with a Focus on POEM Therapy. *Dig Dis Sci*. 2020 Jan;65(1):38-65. doi: 10.1007/s10620-019-05784-3. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31451984.
10. Riccio F, Costantini M, Salvador R. Esophageal Achalasia: Diagnostic Evaluation. *World Journal of Surgery*. 2022;46(7):1516-1521. <https://doi.org/10.1007/s00268-022-06483-3>.
11. Katzka DA, Fox M. Achalasia: When a Simple Disease Becomes Complex. *Gastroenterology*. 2020;159(3):821-824. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.07.028>.
12. Ribolsi M, Andrisani G, Di Matteo FM et al. Achalasia, from diagnosis to treatment. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2023;17(1):21-30. <https://doi.org/10.1080/17474124.2022.2163236>.

Отримано/Received 07.08.2024

Рецензовано/Revised 17.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.08.2024

Information about authors

Oleksandr Kiosov, Assistant at the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Head of the Multifunctional Surgery Department of the Educational and Scientific Medical Center "University Clinic", Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: kiosow015@gmail.com; phone: +380 (96) 133-61-88; <https://orcid.org/0000-0002-0212-1549>

Mykhailo Danyliuk, PhD in Medicine, Assistant, Associate Professor, Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: em_de@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-4515-7522>

Mykhaylo Kubrak, PhD in Medicine, Assistant, Associate Professor, Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: braviorio@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4051-9336>

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

Information about funding. The research has no separate additional funding and was carried out as part of the dissertation research for the PhD degree "Optimization of endoscopic methods of treatment of patients with achalasia of the cardia of various degrees of severity" at the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

O.M. Kiosov, M.B. Danyliuk, M.A. Kubrak

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Peroral endoscopic myotomy as a new approach in the treatment of patients with achalasia cardia

Abstract. Background. Achalasia cardia is a disease characterized by an esophageal motility disorder in which the lower esophageal sphincter fails to fully relax in response to swallowing and esophageal motility progressively decreases. The aim of the work is to improve the outcomes of endoscopic treatment for esophageal achalasia by modifying peroral endoscopic myotomy (POEM) in stage II–III achalasia cardia. **Materials and methods.** In 2019–2023, 35 (100.0 %) patients with stage II–III achalasia cardia were examined and underwent POEM at the multidisciplinary surgical department in the Educational and Scientific Medical Center "University Clinic" of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. The diagnosis was made based on the following data: complaints, clinical course, esophagram, endoscopic diagnosis, and computed tomography. The average age of the patients was 50.0 ± 15.7 years. Analyzing the frequency of this disease according to the WHO age classification, there were 16 (45.7 %) young, 8 (22.9 %) middle-aged, 10 (28.6 %) elderly, and 1 (2.8 %) senile patient. The group was equal in terms of

gender: 16 men (45.7 %) and 19 women (54.3 %), $p = 0.9654$. Inclusion criteria: age over 18 years, stage II–III achalasia cardia, informed consent of a patient. Exclusion criteria: achalasia cardia stage I, as we believe that at this stage only conservative treatment and balloon dilatation are indicated; achalasia cardia stage IV for which only Heller myotomy with Dor fundoplication are indicated. **Results.** All patients of the study group were operated by the method of POEM under total intravenous anesthesia with artificial lung ventilation. Esophageal myotomy was performed along the posterior wall, considering the risk of recurrence and preservation of the anterior wall for repeated peroral myotomy or laparoscopic Heller myotomy. The length of the myotomy was determined depending on the stage of achalasia. So, for stage II, the beginning of the endoscopic tunnel formation and myotomy was determined from the first persistent esophageal spasm, which most often corresponded to a distance of 25.0 ± 2.0 cm from the incisors and, accordingly, myotomy of the esophagus, lower esophageal sphincter, and gastric myotomy averaged 15.0 ± 3.0 cm. We noted that in all

operated patients six months after the operation, a propulsive activity appeared during contrast X-ray of the esophagus, and its volume decreased from 5.6 ± 0.4 cm at stage II to $2.3\text{--}4.1$ cm ($p = 0.0324$) and from 7.4 ± 0.2 cm at stage III to 3.6 ± 0.8 cm ($p = 0.0267$), which indicates a decreased pressure in the lower esophageal sphincter after surgery. Based on the evaluation of the results of multichannel esophageal gastric pH monitoring, reflux was confirmed in 1 (6.7 %) patient with achalasia stage II and in 1 (5.0 %) case with achalasia stage III. **Conclusions.** Peroral endoscopic myotomy is an effective minimally invasive

method of treating patients with achalasia cardia stage II–III. According to the Eckardt symptom score, reliable results were achieved already one month after surgery: 7.6 ± 1.1 points before surgery and 2.1 ± 0.4 points when evaluated one month after surgical treatment ($p < 0.0001$, $U = 475.0$). Given the effectiveness and minimal trauma, the low risk of postoperative complications, a significant reduction in hospital stay and rapid postoperative rehabilitation, POEM can be an alternative to laparoscopic Heller myotomy.

Keywords: esophagus; myotomy; Heller myotomy; endoscopy

УДК [616.381-072.1:616.361-089]:616.367

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.6.2024.1761>Максименко М.В.^{1,2}, Волковецький В.В.^{1,2}¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», м. Київ, Україна

Роль та місце невідкладної холедохоскопії в лапароскопічному лікуванні хворих зі складним холедохолітазом

Резюме. Актуальність. Менеджмент хворих із жовчнокам'яною хворобою (ЖКХ) та холедохолітазом, які потребують видалення жовчного міхура, залишається дискусійним та потребує невідкладних заходів з боку хірурга, особливо у випадках наявності механічної жовтяниці. Лапароскопічна холедохоскопія є ефективним методом дослідження жовчних проток та забезпечує можливість повного видалення конкрементів, водночас інформації про її результативність та чутливість у складі хірургічної технології недостатньо. **Мета:** поліпшити результати лікування хворих із холедохолітазом методом лапароскопічної холедохолітоекстракції та холедохоскопії. Оцінити діагностичну цінність лапароскопічної холедохоскопії при дослідженні жовчних проток, а також її значення як складової хірургічної технології при лапароскопічній холедохолітоекстракції у хворих із холедохолітазом. **Матеріали та методи.** За період 2018–2024 років проаналізовано результати лікування 139 пацієнтів із ЖКХ та холедохолітазом, 51 чоловіка (36,7 %) та 88 жінок (63,3 %). Середній вік пацієнтів (від 17 до 86 років) — $59,5 \pm 1,7$ року; чоловіків — $56,9 \pm 1,7$ року, жінок — $62,1 \pm 1,7$ року. Усіх пацієнтів було оперовано методом лапароскопічної холедохолітоекстракції з холедохоскопією. У 29 (20,8 %) пацієнтів холедохолітоекстракція та холедохоскопія проводились через міхурову протоку, решті 110 (79,1 %) виконували холедохолітомію та літоекстракцію з холедохоскопією. Оперативне втручання (лапароскопічну холедохолітоекстракцію та холедохоскопію) проводили за допомогою холедохофіброскопа Olympus CHF-V діаметром 5 мм та Karl Storz діаметром 3 мм; літоекстракцію — через холедохотомічний доступ за допомогою корзин типу Дормія (FG-55D, FG-55D Olympus). **Результати.** Усім пацієнтам було проведено дослідження жовчних проток за допомогою холедохоскопії та виконана механічна холедохолітоекстракція. До першої групи віднесли 110 (79,1 %) пацієнтів, яким виконували лапароскопічну холедохолітомію, літоекстракцію та холедохоскопію (ХЛХ). До другої групи належали 29 (20,8 %) пацієнтів, яким холедохолітоекстракція та холедохоскопія проводились через міхурову протоку (ХЛМ). У першій групі (ХЛХ) в середньому видаляли $3,4 \pm 0,4$ (від 1 до 24), в другій групі (ХЛМ) — $2,6 \pm 0,5$ (від 0 до 6) конкрементів. Під час лапароскопічної холедохоскопії з літоекстракцією в першій групі (ХЛХ), повнота очищення жовчних шляхів від конкрементів (bile duct clearance rate) становила 108 (98,1 %), в другій групі — 27 (93,0 %). Підтікання жовчі по дренажу-уловлювачу фіксували у 4 (4,5 %) пацієнтів з першої групи (ХЛХ). Ендоскопічна папілосфінктеротомія з літоекстракцією знадобилась 2 (1,8 %) хворим з першої групи та 2 (6,8 %) з другої групи через вклинні конкременти, що не вдалось видалити. Летальних випадків не було. **Висновки.** Невідкладна лапароскопічна холедохолітоекстракція з холедохоскопією має бути застосована як одна із технологій лікування ЖКХ та холедохолітазу, що дає змогу виконати холедохолітоекстракцію, холедохоскопію з холецистектомією одноетапно, зі збереженням автономності гепатопанкреатобілярної зони та уникненням ускладнень, властивих для транспапілярних втручань.

Ключові слова: холедохолітаз; механічна жовтяниця; холедохоскопія

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2024

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

Для кореспонденції: Волковецький Віталій Володимирович, аспірант, старший лаборант, кафедра хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: vitalikvolkovetsky@gmail.com; тел.: +380 (98) 648-07-55; КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», вул. Братиславська, 3, м. Київ, 02660, Україна

For correspondence: Vitalii Volkovetskiy, PhD-student, Senior Laboratory Assistant, Department of Surgery with a Course of Emergency and Vascular Surgery, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: vitalikvolkovetsky@gmail.com; phone: +380 (98) 648-07-55; Communal non-commercial enterprise "Kyiv City Clinical Emergency Hospital", Bratyslavskaya st., 3, Kyiv, 02660, Ukraine

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

Вступ

Конкременти загальної жовчної протоки — холедохолітіаз є найбільш частим ускладненням жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) та сягає 5–33 % відповідно до віку та статі [1–5].

На сьогодні існує кілька основних методів лікування ЖКХ, ускладненої холедохолітіазом: двохетапний — ендоскопічний (ендоскопічна ретроградна холангіо-панкреатографія (ЕРХПГ) і папілосфінктеротомія (ЕПСТ), пре-/постлапароскопічна холецистектомія), та одноетапний — лапароскопічна холедохолітотомія, холедохоскопія з літоекстракцією та холецистектомія [4, 5, 7, 8].

Лапароскопічна холедохолітотомія з літоекстракцією та одночасною холецистектомією є ефективним одноетапним методом лікування ЖКХ та холедохолітіазу [12, 13]. Лапароскопічна холедохоскопія — ефективний метод дослідження жовчних проток та є складовою хірургічної технології при лапароскопічній холедохолітоекстракції. Незважаючи на зменшення тривалості стаціонарного лікування, збереження сфінктерного апарату великого сосочка дванадцятипалої кишки (ВСДПК), зменшення загальної вартості лікування, ця методика на сьогодні не є основною [9–11].

У 85–90 % випадків холедохолітіаз успішно лікується ендоскопічними методами: ЕРХПГ, ЕПСТ + літоекстракція, які на сьогодні є переважаючими методами в лікуванні [7–10, 12, 33]. Насамперед це пов'язано із більш ніж 50-річним розвитком ЕРХПГ, розробкою та стандартизацією ендоскопічних втручань у більшості медичних закладів світу [8, 10, 34].

На сьогодні не існує єдиної думки щодо застосування лапароскопічної холедохоскопії та її ефективності при холедохолітоекстракції [12].

Мета: поліпшити результати лікування хворих із холедохолітіазом методом лапароскопічної холедохолітоекстракції та холедохоскопії. Оцінити діагностичну цінність лапароскопічної холедохоскопії при дослідженні жовчних проток, а також її значення як складової хірургічної технології при лапароскопічній холедохолітоекстракції у хворих із холедохолітіазом.

Матеріали та методи

Дослідження виконувалось на клінічній базі кафедри хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії НМУ ім. О.О. Богомольця в хірургічному відділенні № 2 (спеціалізоване відділення лікування

захворювань гепатопанкреатобіліарної зони) КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги».

Проаналізовано результати лікування 139 пацієнтів із ЖКХ та холедохолітіазом, чоловіки — 51 (36,7 %), жінки — 88 (63,3 %), у 2018–2024 рр. Середній вік пацієнтів — $59,5 \pm 1,7$ року; чоловіки — $56,9 \pm 1,7$ року, жінки — $62,1 \pm 1,7$ року (від 17 до 86 років). Усі пацієнти були оперовані методом лапароскопічної холедохолітоекстракції з холедохоскопією. У 29 (20,8 %) пацієнтів холедохолітоекстракція та холедохоскопія проводились через міхурову протоку, решті 110 (79,1 %) виконували холедохолітотомію, літоекстракцію та холедохоскопію.

Діагноз «ЖКХ, ускладнена холедохолітіазом», встановлювали в основному за допомогою УЗД органів черевної порожнини. У випадку труднощів з діагностикою використовували комп'ютерну томографію з контрастом (у 10 (7,8 %) випадках) та магнітно-резонансну холангіопанкреатографію (у 16 (12,5 %)). Ризики холедохолітіазу визначали згідно з критеріями American Society of Gastrointestinal Endoscopy, 2019.

Усім пацієнтам в ургентному порядку проводили: лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, визначення газового складу та електролітів артеріальної крові), інструментальні (ЕКГ, УЗД органів черевної порожнини, рентгенографія органів грудної та черевної порожнини, ЕФГДС з візуалізацією ВСДПК).

Нами були проаналізовані демографічні показники, фізичний статус пацієнтів за класифікацією ASA, наявність жовтяниці (serum bilirubin rises to 2 to 2.5 mg/dl) [32], діаметр загальної жовчної протоки за даними УЗД та інтраопераційними даними (штангенциркулем), відсоток повного очищення жовчних проток від конкрементів літоекстракцією без візуального контролю та за допомогою холедохоскопії, наявність рецидиву холедохолітіазу протягом року, кількість ліжко-днів до та після операції та загальний ліжко-день, післяопераційні ускладнення та летальність.

Методика лапароскопічної холедохолітоекстракції та холедохоскопії

Лапароскопічна холедохоскопія на базі клініки проводилася на допомогу холедохофіброскопів Olympus CHF-V діаметром 5 мм та Karl Storz діаметром 3 мм.

Таблиця 1. Предиктори холедохолітіазу в досліджуваних пацієнтів [15]

Предиктори	Опис	Кількість пацієнтів
Дуже сильні	Конкременти в спільній жовчній протоці за даними УЗД Клінічні прояви холангіту Підвищення загального білірубину > 4 мг/дл	110
Сильні	Розширення холедоха за даними УЗД (> 6 мм) Підвищення рівня білірубину (1,8–4,0 мг/дл)	19
Помірні	Підвищені печінкові проби (АлАТ, АсАТ) Вік (> 55 років) Клініка біліарного панкреатиту	10

Операцію виконували під загальною та комбінованою анестезією. Застосовували стандартну 4-портову техніку, яка використовується для лапароскопічної холецистектомії, та встановлювали окремий порт в проекції загальної жовчної протоки для холедохоскопії, якщо інтраопераційно планувалась холедохолітомія. Виділяли центральну частину загальної жовчної протоки, міхурову артерію перев'язували, на проксимальну частину d. cysticus накладали кліпсу, жовчний міхур залишали і використовували для тракції під час маніпуляцій на загальній жовчній протоці.

У випадках, коли діаметр загальної жовчної протоки ≤ 6 мм або згідно з предикторами холедохолітазу, ризику холедохолітазу помірні або сильні, застосовували черезміхурову (transcystic route) холедохолітоекстракцію та холедохоскопію фіброхоледохоскопом 3 мм Karl Storz. У випадках, коли діаметр загальної жовчної протоки ≥ 6 мм, діаметр конкременту жовчної протоки більший, ніж загальна жовчна протока, або ≥ 10 мм (за даними інструментальних обстежень), а також у випадках складного холедохолітазу виконували холедохолітотомію із холедохолітоекстракцією та холедохоскопією 5 мм Olympus CHF-V.

Складним холедохолітазом вважали випадки, коли були наявні специфічні фактори, що ускладнювали видалення конкрементів загальної жовчної протоки ендоскопічним методом. Загалом таких пацієнтів було 73 (52,5 %) (табл. 2).

Переважно у центральній частині загальної жовчної протоки проводили розріз від 10 до 30 мм, після чого виконували холедохолітоекстракцію за допомогою корзини типу Дормія, без попередньої візуалізації.

Завдяки промиванню підігрітим до 37 °C 0,9% розчином натрію хлориду вимивались дрібні конкременти із загальної жовчної протоки назовні. Холедохофіброскопом оглядали всі доступні відділи жовчних проток, зокрема ампулу ВСДПК Фатера. Якщо виявляли конкременти, виконували холедохолітоекстракцію корзинами Дормія через робочий канал холедохофіброскопа.

Після холедохолітоекстракції проводили холедохоскопію всіх відділів жовчних шляхів. Розріз жовчної

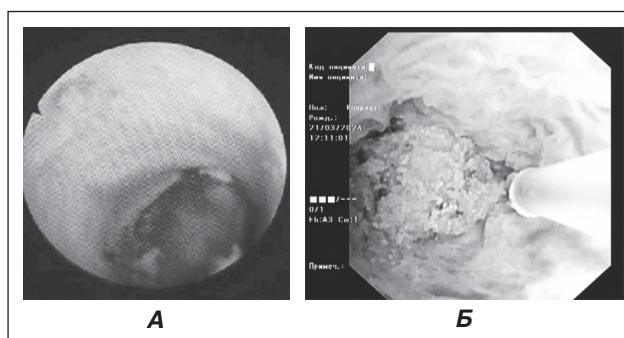


Рисунок 1. А. Холедохоскопія, візуалізація конкременту термінальної частини загальної жовчної протоки (холедохофіброскоп Karl Storz діаметром 3 мм); Б. Захоплений вклинений конкремент ампули Фатера під час холедохоскопічної літоекстракції (холедохофіброскоп Olympus CHF-V діаметром 5 мм)

протоки зашивали вузловими швами (монофіламент, що розсмоктується, 4/0). Дренування жовчних проток проводили при неповному видаленні конкрементів чи гнійному холангіті. Наступним кроком була типова холецистектомія.

У роботі застосовано дискриптивну статистику, дані наведено як середнє арифметичне значення \pm стандартна похибка середньої арифметичної величини ($M \pm m$). Порівняння середніх значень двох змінних виконували за допомогою U-критерію Манна — Уїтні. Усі розрахунки проводили із застосуванням програми IBM SPSS Statistics 22.0, MedStat.

Результати

Демографічні показники

Із 139 пацієнтів з жовчнокам'яною хворобою та холедохолітазом усім було проведено дослідження жовчних проток за допомогою холедохоскопії та механічна холедохолітоекстракція. До першої групи належать 110 пацієнтів (79,1 %), яким виконували лапароскопічну холедохолітотомію, літоекстракцію та холедохоскопію (ХЛХ). До другої групи належать пацієнти, оперовані лапароскопічно — 29 (20,8 %), яким холедохолітоекстракція та холедохоскопія проводились через міхурову протоку (ХЛМ).

Таблиця 2. Характеристика хворих зі складним холедохолітазом (73 хворі) [4, 16]

Предиктори	Опис	Кількість пацієнтів
Характеристика конкременту	Великий камінь (> 15 мм)	18 (12,9)
	Множинний холедохолітаз (> 3 конкременти, розмір > 10 мм)	31 (22,3)
	Нетипова форма конкременту (barrel-shaped)	2 (1,4)
Локалізація конкременту	Внутрішньопечінкові протоки	2 (1,4)
	Камінь вище від стриктури протоки	0
	Синдром Міріззі	8 (5,8)
Змінена анатомія	Стеноз стравоходу, шлунка чи дванадцятипалої кишки	0
	Стан після гастректомії, резекції шлунка за Більрот II	4 (2,8)
	Парапапілярний дивертикул	8 (6,2)
	Склоподібний набряк дванадцятипалої кишки	0
Стан пацієнта	Різноманітні термінальні стани	0
	Значні порушення коагуляції	0

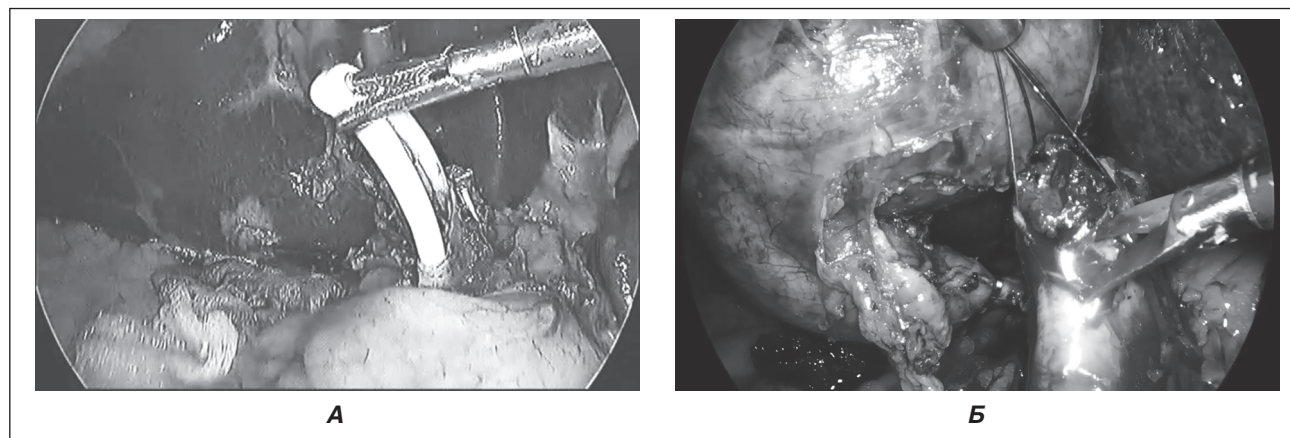


Рисунок 2. А. Холедохолітотомія, видалення ендобіліарного стента; Б. Холедохолітотомія з літоекстракцією корзиною типу Дорміа без попередньої візуалізації

Розподіл за статтю: чоловіки — 51 (36,7 %), жінки — 88 (63,3 %), термін дослідження — 2018–2024 рр. Середній вік пацієнтів — $59,5 \pm 1,7$ року; чоловіки — $56,9 \pm 1,7$ року, жінки — $62,1 \pm 1,7$ року (від 17 до 86 років).

В обох групах кількість днів до операції була однаковою — 5. Передопераційний фізичний статус пацієнтів за класифікацією ASA (American Society of Anesthesiologists Physical Status classification system), розподілених на I, II, та III класи: відповідно 39 (35,4 %), 62 (55,5 %), 9 (9,1 %) в першій групі (ХЛХ) та 9 (36,4 %), 16 (55,2 %), 4 (8,4 %) в другій групі (ХЛМ).

У 99 (71,2 %) хворих із жовтяницею рівень загального білірубіну становив від 36,0 до 375,8 мкмоль/л (від 2,1 до 21,4 мг/дл), у середньому $88,9 \pm 5,9$ мкмоль/л ($5,10 \pm 0,54$ мг/дл).

Кількість випадків складного холедохолітіазу в першій групі (ХЛХ) — 71 (64,5 %); у другій групі (ХЛМ) — 2 (6,9 %).

Інструментальні обстеження

Передопераційна інструментальна діагностика включала ультразвукове обстеження (УЗД) та дуоденоскопію, які були проведені всім пацієнтам. До-

датково застосовували МРХПГ — 17 (12,2 %) та КТ з контрастним підсиленням — 12 (8,4 %). У першій групі (ХЛХ) МРХПГ проводили у 15 (13,6 %), у другій групі (ХЛМ) — у 2 (6,8 %) пацієнтів, КТ в першій групі (ХЛХ) — у 12 (10,9 %), у другій групі (ХЛМ) не застосовували.

За передопераційними даними УЗД, діаметр загальної жовчної протоки в середньому становив $11,55 \pm 0,39$ мм, згідно з операційними даними, її діаметр становив від 7 до 25 мм, у середньому $12,5 \pm 0,7$ мм, що відповідало даним УЗД у 74 % випадків. Кількість конкрементів за передопераційними даними УЗД — $1,50 \pm 0,14$ в обох групах.

Середні значення максимального розміру конкрементів за даними УЗД були меншими за фактичні в обох групах: $6,7 \pm 0,5$ мм (3–20 мм) проти $8,9 \pm 0,6$ мм (4–35 мм) ($p < 0,05$).

Лапароскопія

Оперативне втручання в першій групі (ХЛХ) тривало в середньому $113,0 \pm 14,7$ хв (80–180 хв), у другій групі (ХЛМ) — $95,0 \pm 14,7$ хв (70–125 хв).

Під час лапароскопічної холедохоскопії та холедохолітоекстракції у першій групі (ХЛХ) в серед-

Таблиця 3. Демографічні й клінічні характеристики пацієнтів

Показник	ХЛХ (110)	ХЛМ (29)	P
Стать (чол/жін)	43/67	9/20	0,113
Вік, років	59,7 (24–86)	59,3 (17–78)	0,788
Ліжко-день до операції, днів	5 (1–14)	5 (1–10)	1
Холангіт (середній, тяжкий ступені), n (%)	59 (53,6)	4 (13,7)	0,015
Випадки складного холедохолітіазу, n (%)	71 (64,5)	2 (6,9)	< 0,007
Жовтяниця, n (%)	91 (82,7)	8 (27,5)	< 0,5
ASA I, n (%)	39 (35,4)	9 (36,4)	0,208
ASA II, n (%)	62 (55,5)	16 (55,2)	
ASA III, n (%)	9 (9,1)	4 (8,4)	

Примітка: ASA — American Society of Anesthesiologists Physical Status classification system.

ньому видаляли $3,5 \pm 0,4$ (від 1 до 24), у другій групі (ХЛМ) — $2,4 \pm 0,5$ конкременту (від 0 до 6).

Значна кількість конкрементів була видалена механічною літоекстракцією, без першочергової холедохоскопії. У першій групі (ХЛХ) повнота очищення жовчних шляхів від конкрементів (bile duct clearance rate) за допомогою лапароскопічної холедохолітоекстракції без візуалізації становила 90 (81,8 %), у другій групі (ХЛМ) — 26 (89,6 %). Під час лапароскопічної холедохоскопії з літоекстракцією в першій групі (ХЛХ) повнота очищення жовчних шляхів від конкрементів (bile duct clearance rate) — 108 (98,1 %), у другій групі — 27 (93,0 %). Таким чином, завдяки холедохоскопії забезпечувалась повнота літоекстракції.

Зовнішнє дренажування загальної жовчної протоки проводили 15 (10,8 %) хворим, у першій групі (ХЛХ) — 11 (10,0 %), у другій групі (ХЛМ) — 4 (13,8 %). Причиною зовнішнього дренажування в першій групі були: випадки неповного видалення конкрементів — 2 (1,8 %), гнійний холангіт та жовчний мікрохоледохолітиаз — 9 (8,2 %). У другій групі: випадки неповного видалення конкрементів — 1 (3,4 %), гнійний холангіт та мікрохоледохолітиаз — 3 (10,3 %).

Післяопераційні ускладнення визначали за класами P. Clavien та D. Dindo (2009) [17], відповідно у першій групі (ХЛХ): ускладнення II ст. — 5 (4,5 %), III ст. — 3 (2,7 %); у другій групі ускладнення II ст. — 1 (3,4 %), III ст. — 1 (3,4 %).

Підтікання жовчі по дренажу-уловлювачу фіксували у 4 (3,6 %) пацієнтів першої групи (ХЛХ). Варто зазначити, що із вдосконаленням навичок

інтракорпоральних швів кількість цих ускладнень зменшується.

Після лапароскопічної холедохолітоекстракції з холедохоскопією через вклинені конкременти, які не вдалося видалити, 2 (1,8 %) хворим першої групи та 2 (6,8 %) — другої групи знадобилася ЕПСТ, літоекстракція або ендобіліарне стентування.

Загальний ліжко-день у середньому становив: у першій групі $12,4 \pm 4,6$ дня (4–23), у другій групі — $11,3 \pm 1,9$ дня (4–19).

Летальних випадків в обох групах не було.

Обговорення

Жовчнокам'яна хвороба та її ускладнення, зокрема холедохолітиаз, залишаються актуальною проблемою невідкладної хірургії [1, 2, 18]. Згідно із сучасними дослідженнями, частота конкрементів загальної жовчної протоки у пацієнтів із симптоматичною жовчнокам'яною хворобою широко варіює та сягає 5–33 %, відповідно до віку [8–10, 34]. Ефективність лікування таких хворих досягається застосуванням мінімально інвазивних підходів, зменшенням операційної травми, скороченням ліжко-днів і відповідно вартості лікування [13, 19].

За даними світової літератури, частка ускладнень, які виникають унаслідок ендоскопічних втручань, становить 3,6–14 %. Найпоширенішими з них є гострий панкреатит, перфорація ДПК, кровотеча, холангіт [14, 16, 29]. Зокрема, ускладнення після папілотомії зафіксовані у 5,6–11,1 % випадків [25, 28, 29].

Як окрему складову хірургічної технології лапароскопічну холедохоскопію із холедохолітоекстрак-

Таблиця 4. Результати інструментальних обстежень

Показники	Передопераційні дані УЗД (загальні)	Дані під час операції (загальні)
Діаметр загальної жовчної протоки, мм	$11,65 \pm 0,39$	$12,8 \pm 0,7$
Кількість конкрементів	$1,50 \pm 0,14$	$3,43 \pm 0,31$
Середні значення максимального розміру конкрементів, мм	$6,7 \pm 0,5$	$8,9 \pm 0,6$

Таблиця 5. Характеристики, пов'язані з хірургічним втручанням

Показник	ХЛХ (106)	ХЛМ (22)	P
Ліжко-день загальний, дів	12,4 (4–23)	11,3 (4–19)	0,099
Діаметр загальної жовчної протоки за передопераційними даними, мм	12,8 (7–25)	7,9 (5–9)	< 0,001
Діаметр загальної жовчної протоки за інтраопераційними даними, мм	13,7 (5–25)	8,1 (5–9)	< 0,001
Максимальний середній розмір видалених конкрементів, мм	9,8 (4–40)	5,2 (4–10)	< 0,05
Кількість видалених конкрементів	3,6 (1–24)	2,4 (0–6)	0,992
Тривалість оперативного втручання, хв	113 (80–180)	95 (70–125)	0,036
Ускладнення II ст.*, n (%)	5 (4,5)	1 (3,4)	–
Ускладнення III ст., n (%)	3 (2,7)	1 (3,4)	–

Примітка: * — ускладнення за P. Clavien та D. Dindo (2009).

цією та одночасною холецистектомією почали застосовувати в кінці 1990-х років. Спочатку, уникаючи можливих ускладнень, надавали перевагу доступу через міхурову протоку, а пізніше виконували холедохолітотомію, що значно розширило можливості холедохолітоекстракції [9, 16, 30, 34].

Стандартно лапароскопічне дослідження загальної жовчної протоки (LCBDE) виконують через міхурову протоку та шляхом холедохотомії з наступним накладанням первинних швів або встановленням дренажу. Накладання первинних швів порівняно із дренажем загальної жовчної протоки є очевидною перевагою для пацієнта [9, 12, 13].

Мінуси дренування загальної жовчної протоки включають тривалу госпіталізацію, втрати жовчі та рідинно-електролітні порушення, додаткові незручності для пацієнта, можливість інфекцій біліарного тракту та інші негативні аспекти [12, 13, 28].

З огляду на ці аспекти оптимальним варіантом є застосування холедохоскопії та холедохолітоекстракції через міхурову протоку. Цей метод є менш інвазивним, швидшим, оскільки не потребує виконання холедохотомії, і дозволяє уникнути потенційних ускладнень, пов'язаних із дренуванням загальної жовчної протоки [12, 28]. Однак цей підхід має свої обмеження: розмір конкременту повинен бути меншим за 6 мм, конкремент повинен мати або менший, або такий самий діаметр, що й міхурова протока, і кількість конкрементів повинна бути меншою за 5 мм. Крім того, холедохоскопія та холедохолітоекстракція через міхурову протоку мають свої обмеження у разі проксимального холедохолітіазу, стенозу загальної жовчної протоки, гострого кута між міхуровою та загальною печінковою протокою, а також у випадках складного холедохолітіазу [12, 34]. Згідно з нашими та більшістю світових даних, у разі виконання холедохоскопії через міхурову протоку використовують фіброхоледохоскопи малого діаметра до 3 мм, у яких менший робочий канал, значно гірша функціональність, швидка зношуваність та ламкість апаратів [13, 34].

З урахуванням всіх попередніх даних ми виявили, що значно частіше використовувалась лапароскопічна холедохолітотомія, літоекстракція та холедохоскопія (ХЛХ) — у 110 (79,1 %) пацієнтів першої групи, лапароскопічна холедохолітоекстракція та холедохоскопія через міхурову протоку (ХЛМ) — у 29 (20,8 %) пацієнтів другої групи. У закордонних статтях наявні схожі показники, зокрема 65/35 %, 76/24 %, Atstupens et al., 2021 [13]; Hongjun et al., 2015 [30].

Дослідження жовчних проток через холедохолітотомію рекомендується у таких випадках під час первинної холедохоскопії: 1) якщо очікується виявлення великого конкременту загальної жовчної протоки (≥ 15 мм); 2) у випадку внутрішньопечінкового конкременту жовчних шляхів; 3) за наявності стриктур жовчних проток (будь-якого походження); 4) коли є вклинений конкремент у термінальному відділі загальної жовчної протоки; 5) за наявності множинного холедохолітіазу (більше ніж 3 конкременти, розміром більше ніж 10 мм) [5, 34].

Тривалість оперативного втручання, за даними літератури, має розбіжності: 96/92 хв (Hongjun et al., 2015 [30]); 115/91 хв (Christopher et al., 2023 [1]); 120/93 хв (Atstupens et al., 2021 [13]) та 115/97 хв за нашими даними, що можна пояснити різною структурою причин та тяжкістю холедохолітіазу.

Відсутність конкрементів у жовчних шляхах (bile duct stone clearance rate) після холедохоскопії та холедохолітоекстракції, за нашими даними: 98,1/95,4 %, що відповідає даним Topal et al., 2007 [12] та Atstupens et al., 2021 [13] — 93,6/91,2 % та 95/100 % відповідно.

Частота ускладнень, згідно зі світовими джерелами, досить варіабельна, від 7 до 12,5 % [13, 21, 25, 31], що узгоджується з отриманими нами даними: 8,2/9 % (за P. Clavien та D. Dindo (2009)).

Основним ускладненням було підтікання жовчі із швів загальної жовчної протоки, яке в нашому дослідженні зареєстрували в першій групі (ХЛХ) у 4 (3,7 %) випадках, що менше за показники, які наводять інші автори: 9,5; 4,35; 7,2 % за Atstupens et al., 2021 [13], Jingfeng et al., 2016 [31] та Quaresima et al., 2017 [25].

Стриктур холедоха та летальних наслідків після року спостережень в нашому дослідженні не було. Це узгоджується з даними Troncone et al., 2022 [5], Topal et al., 2007 [12] та Koc et al., 2013 [28].

Середня тривалість перебування в стаціонарі (ліжко-день), за нашими даними, досить значна і становила: 13,5/11,7 дня, світові дані дещо різняться: 10,7/9,8; 12/11; 6/2 за Hongjun et al., 2015 [30], Atstupens et al., 2021 [13], Topal et al., 2007 [12] відповідно. Перш за все це пов'язано із різними критеріями щодо виписки пацієнтів.

Наш досвід свідчить, що певну частку конкрементів можна видалити без їх попередньої візуалізації (механічною холедохолітоекстракцією) — 81,1/90,9 %, проте завдяки проведенню холедохоскопії, незалежно від доступу (через міхурову протоку, через холедохолітотомію), ризики резидуального холедохолітіазу можна звести до мінімуму.

Лапароскопічна холедохоскопія забезпечує візуалізацію позапечінкових жовчних проток і можливість контрольованого видалення всіх конкрементів, одноетапність оперативного лікування, збереження цілісності фатерового соска, відсутність післяопераційних ускладнень, характерних для транспапілярних втручань [34].

Висновки

Невідкладна лапароскопічна холедохолітоекстракція з холедохоскопією має бути застосована як одна із технологій лікування ЖКХ та холедохолітіазу, що дає змогу виконати холедохолітоекстракцію, холедохоскопію з холецистектомією одноетапно, зі збереженням автономності гепатопанкреатобіліарної зони та уникненням ускладнень, властивих для транспапілярних втручань. Також слід зазначити, що трансміхуровий доступ при виконанні холедохоскопії не є найбільш оптимальним при виконанні літоекстракції, що дає нам змогу широко застосовувати холедохолітотомію як основний і найбільш ефективний та безпечний

доступ до жовчних шляхів та забезпечує можливість повноцінної візуалізації й контрольованого видалення всіх конкрементів у жовчних протоках.

Недоліком нашого дослідження є одноцентровість.

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

Внесок авторів. Максименко М.В. — концепція та дизайн; Волковецький В.В. — збір даних та статистична обробка.

Список літератури

1. Christopher F., Nicoll M., Pastorino M., Farooq U., Froehlich M.J. *Cholelithiasis*. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. 2023 Apr 16.*
2. Tozatti J., Mello A.L.P., Frazon O. *Predictor factors for choledocholithiasis*. *Arq Bras Cir Dig*. 2015 Apr-Jun;28 (2):109-12.
3. Borysenko V. *Gallstone Disease Complicated by Choledocholithiasis: Modern Aspects of Diagnostics*. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. Т. 6. № 2 (30).
4. Hyuk Oh.C., Dong S. *Recent advances in the management of difficult bile-duct stones: a focus on single-operator cholangioscopy-guided lithotripsy*. *Korean J Intern Med*. 2021;36:235-246.
5. Troncone E., Mossa M. *Difficult Biliary Stones: A Comprehensive Review of New and Old Lithotripsy Techniques*. *Comprehensive Review of New and Old Lithotripsy Techniques*. *Medicina*. 2022;58:120.
6. Gad E., Zakaria H., Kamel Y. *Surgical (Open and laparoscopic) management of large difficult CBD stones after different sessions of endoscopic failure: A retrospective cohort study*. *Annals of Medicine and Surgery*. 2019 July;43:52-63.
7. Qiu W., Sun X.D., Wang G.Y., Zhang P., Du X.H., Lv G.Y. *The clinical efficacy of laparoscopy combined with choledochoscopy for cholelithiasis and choledocholithiasis*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Oct;19 (19):3649-54.
8. Dochi B., Yasuda I., Ryozaawa S. *Current endoscopic strategies for managing large bile duct stones*. *Digestive Endoscopy*. 2018;59-66.
9. Karaliotas C., Sgourakis G., Lanitis S., Kouloura S, Karkoulas K. *Laparoscopic transcystic or transcholedochal choledochoscopy during common bile duct exploration for stones? Differences and similarities*. *Hellenic Journal of Surgery*. 2015;87:394-406.
10. Classen M., Demling L. *Endoscopic sphincterotomy of the papilla of Vater and extraction of stones from the choledochal duct (author's transl)*. *Dtsch. Med. Wochenschr*. 1974;99:496-7.
11. Cuschieri A., Lezoche E., Morino M., et al. *E.A.E.S. multicenter prospective randomized trial comparing two-stage vs single-stage management of patients with gallstone disease and ductal calculi*. *Surg Endosc*. 1999 Oct;13 (10):952-7.
12. Topal B., Aerts R., Penninckx F. *Laparoscopic common bile duct stone clearance with flexible choledochoscopy*. *Surg Endosc*. 2007;21:2317-2321.
13. Atstupens K., Plaudis H., Saukane H., Rudzats A. *The role of choledochoscopy in transductal laparoscopic common bile duct exploration*. *General Surgery*. 2021;10-17.
14. Cianci P, Restini E. *Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: Endoscopic and surgical approaches*. *World J Gastroenterol*. 2021 July 28;27 (28):4536-4554.
15. Tunruttanakul S., Chareonsil B., Verasmith K., Patumanond J., Mingmalairak C. *Evaluation of the American Society of Gastrointestinal Endoscopy 2019 and the European Society of Gastrointestinal Endoscopy guidelines' performances for choledocholithiasis prediction in clinically suspected patients: A retrospective cohort study*. *JGH Open*. 2022;6:434-440.
16. Yasuda I., Itoi T. *Recent advances in endoscopic management of difficult bile duct stones*. *Digestive Endoscopy*. 2013:376-85.
17. Clavien A., Barkun, J., Michelle L., Vauthey J., Dindo D. *The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications. Five-Year Experience*. *Annals of Surgery*. 2009 Aug;250 (2):187-196.
18. Williams E., Beckingham I., Ghassan El.S., Gurusamy K., Sturges R., Young T. *Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS)*. *Epub 2017 Jan 25.*
19. Reinders J.S., Gouma D.J., Ubbink D.T., van Ramshorst B., Boerma D. *Transcystic or transductal stone extraction during single-stage treatment of choledochocystolithiasis: a systematic review*. *World J Surg*. 2014 Sep;38 (9):2403-11. doi: 10.1007/s00268-014-2537-8.
20. Varban O., Assimos D., Passman C., et al. *Laparoscopic common bile duct exploration and holmium laser lithotripsy: a novel approach to the management of common bile duct stones*. *Surg Endosc*. 2010;24:1759-1764.
21. Susak Y.M., Maksimenko M.V., Markulan L.Y., Honza R.V., Tiuliukin I.O., Volkovetskii V.V. *Results of laparoscopic choledocholithoextraction and choledochoscopy for difficult choledocholithiasis: a single centre experience*. *General Surgery (Ukraine)*. 2023;1:28-35.
22. Angsuwatcharakon P., Rerknimitr R. *Cracking Difficult Biliary Stones*. *Clin Endosc*. 2021;54 (5):660-668.
23. Costi R., Gnocchi A., Mario F. *Diagnosis and management of choledocholithiasis in the golden age of imaging, endoscopy and laparoscopy*. *World J Gastroenterol*. 2014 October 7;20 (37):13382-13401.
24. Lee S., Choi I., Moon J. *Comparison of one-stage laparoscopic common bile duct exploration plus cholecystectomy and two-stage endoscopic sphincterotomy plus laparoscopic cholecystectomy for concomitant gallbladder and common bile duct stones in patients over 80 years old*. *J Minim Invasive Surg*. 2022;25 (1):11-17.
25. Quaresima S., Balla B., Guerrieri B. *A 23 year experience with laparoscopic common bile duct exploration*. *HPB (Oxford)*. 2017 Jan;19 (1):29-35.
26. Trikudanathan G., Navaneethan U., Parsi M.A. *Endoscopic management of difficult common bile duct stones*. *World J Gastroenterol*. 2013;19 (2):165-173.
27. Olaya I., Gutierrez B., Noor L., Bekkali N., Rajman I., Sturges R., Divyesh V. *Efficacy and Safety of Digital Single-Operator Cholangioscopy for Difficult Biliary Stones*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16:918-926.
28. Koc B., Karahan S., Adas G., Tural F. *Comparison of laparoscopic common bile duct exploration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis: a prospective randomized study*. *The American Journal of Surgery*. 2013 Oct;206 (4):457-463.
29. Tai C., Tang C., Ha J., Chau C., Siu W., Li M. *Laparoscopic exploration of common bile duct in difficult choledocholithiasis*. *Surg Endosc*. 2004 Jun;18 (6):910-4.
30. Hongjun H., Yong J., Baoqiang W. *Laparoscopic common bile duct exploration: choledochotomy versus transcystic approach?* *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2015 Jun;25 (3):218-22.
31. Jinfeng Z., Yin Y., Chi Z., Junye G. *Laparoscopic management after failed endoscopic stone removal in nondilated common bile duct*. *Int J Surg*. 2016 May;29:49-52.

32. Hungness E.S., Soper N.J. Management of common bile duct stones. *J. Gastrointest. Surg.* 2006;10 (4):612-619.

33. Pan L., Chen M., Ji L., Zheng L., Yan P., Fang J., ... Cai X. The Safety and Efficacy of Laparoscopic Common Bile Duct Exploration Combined with Cholecystectomy for the Management of Cholecysto-choledocholithiasis. *Annals of Surgery.* 2018;268 (2):247-253.

34. Susak Y.M., Maksimenko M.V., Markulan L.Y., Volkovetskii V.V. Choledochoscopy in the laparoscopic treatment of patients with choledocholithiasis: a single-centre study. *General Surgery* 2024-03-30. Journal article DOI: 10.30978/GS-2024-1-50.

35. Garancini M., Redaelli A., Dinelli M., Leni D., Fior D., Giardini V. Updates in the Management of Cholecystitis, Cholangitis, and Obstructive Jaundice. In: *Operative Techniques and Recent*

Advances in Acute Care and Emergency Surgery. Springer, Cham, 2019. P. 455-468.

36. Tan J.G.K., O'Sullivan J., Wijesuriya R. Incidental Intraoperatively Detected Choledocholithiasis: A General Surgeon's Approach to Management. *Cureus.* 2023;15 (10):e47634. <https://doi.org/10.7759/cureus.47634>.

37. Ma Z., Zhou J., Yao L., et al. Safety and efficacy of laparoscopic common bile duct exploration for the patients with difficult biliary stones: 8 years of experiences at a single institution and literature review. *Surg Endosc.* 2022;36:718-727. <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08340-1>.

Отримано/Received 09.08.2024

Рецензовано/Revised 19.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 28.08.2024

Information about authors

Mykhailo Maksymenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery with a Course of Emergency and Vascular Surgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: mihvasmaks@gmail.com; Surgeon, Surgical Department 2, Communal non-commercial enterprise "Kyiv City Clinical Emergency Hospital", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2507-1238>
Vitalii Volkovetskii, PhD-student, Senior Laboratory Assistant, Department of Surgery with a Course of Emergency and Vascular Surgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: vitalikvolkovetsky@gmail.com; phone: +380 (98) 648-07-55; Communal non-commercial enterprise "Kyiv City Clinical Emergency Hospital", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3843-9783>

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. M.V. Maksymenko — concept and design; V.V. Volkovetskii — data collection and statistical processing.

M.V. Maksymenko^{1,2}, V.V. Volkovetskii^{1,2}

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Communal non-commercial enterprise "Kyiv City Clinical Emergency Hospital", Kyiv, Ukraine

The role and designation of emergency choledochoscopy in the laparoscopic treatment of patients with complicated choledocholithiasis

Abstract. Background. The management of patients with cholelithiasis (gallstone disease) and choledocholithiasis who require removal of the gallbladder remains debatable and require urgent actions of the surgeon, especially in cases with concomitant mechanical jaundice. Laparoscopic choledochoscopy is an effective method of examining the bile ducts that allows for the complete removal of calculi, but in the meanwhile, there is not enough information about its effectiveness and sensitivity as part of surgical technology. Purpose: to improve the outcomes of treatment in patients with choledocholithiasis using laparoscopic choledocholithoextraction and choledochoscopy, as well as to assess the diagnostic value of laparoscopic choledochoscopy in bile duct examination and its significance as a component of surgical technology in laparoscopic choledocholithoextraction in patients with gallstone disease. **Materials and methods.** Between 2018 and 2024, we conducted an analysis of treatment outcomes in 139 patients with gallstone disease and choledocholithiasis, 51 males (36.7 %) and 88 females (63.3 %). The mean age of patients aged 17 to 86 years was 59.5 ± 1.7 years: males — 56.9 ± 1.7 years, females — 62.1 ± 1.7 years. All participants underwent laparoscopic choledocholithoextraction with choledochoscopy. In 29 (20.8 %) patients, choledocholithoextraction and choledochoscopy were performed through the cystic duct, the remaining 110 (79.1 %) people underwent choledocholithotomy with lithoextraction via choledochoscopy. Surgical intervention (laparoscopic choledocholithoextraction and choledochoscopy) was performed using a choledochofiberscope Olympus CHF-V with a diameter of 5 mm

and a Karl Storz with a diameter of 3 mm; lithoextraction was done via choledochotomy access with the use of Dormia-type baskets (FG-55D, FG-55D Olympus). **Results.** All patients underwent bile duct examination via choledochoscopy with mechanical choledocholithoextraction. The first group included 110 (79.1 %) participants who had laparoscopic choledocholithotomy, lithoextraction and choledochoscopy. The second group comprised 29 (20.8 %) patients who underwent choledocholithoextraction and choledochoscopy through the cystic duct. In the first group, on average 3.4 ± 0.4 stones (from 1 to 24) were removed, in the second group — 2.6 ± 0.5 (from 0 to 6). During laparoscopic choledochoscopy with lithoextraction in the first group, bile duct clearance rate amounted to 108 (98.1 %), in the second group — 27 (93.0 %). Bile leakage through the drainage was recorded in 4 (4.5 %) patients from the first group. Endoscopic papillosphincterotomy with lithoextraction was performed in 2 (1.8 %) patients from the first group and 2 (6.8 %) from the second group, due to wedged stones that could not be removed. There were no fatal cases observed. **Conclusions.** Urgent laparoscopic choledocholithoextraction with choledochoscopy should be applied as one of the technologies for the treatment of gallstone disease and choledocholithiasis, which makes it possible to perform choledocholithoextraction, choledochoscopy with cholecystectomy in one step, while preserving the autonomy of the hepatopancreatobiliary zone and avoiding complications typical for transpapillary interventions.

Keywords: choledocholithiasis; mechanical jaundice; choledochoscopy

УДК 619.7-101.1/3-14:689

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.6.2024.1762>Гур'єв С.О.¹, Кушнір В.А.^{1,2}, Соловйов О.С.¹, Кушнір Г.П.¹¹ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України», м. Київ, Україна²Інститут державного управління та наукових досліджень з цивільного захисту, м. Київ, Україна

Дорожньо-транспортна травма як медико-санітарний наслідок надзвичайної ситуації техногенного характеру в Україні. Повідомлення четверте: аналіз та характеристика масиву постраждалих залежно від обсягу ураження

Резюме. Актуальність. Дорожньо-транспортний травматизм залишається суттєвою медико-соціальною проблемою в будь-який час для всього людства, а в Україні й під час повномасштабного вторгнення російської федерації. **Мета:** визначити клініко-нозологічну характеристику постраждалих унаслідок дорожньо-транспортних пригод за обсягом ураження в учасників дорожнього руху. **Матеріали та методи.** Ця стаття є продовженням циклу публікацій, які попередньо були оприлюднені в журналі «Медицина невідкладних станів», тобто є компонентом комплексного дослідження. Фактичним матеріалом дослідження було 1696 випадків дорожньо-транспортного травматизму, масив яких був сформований методом незворотної рандомізації. Отриманий масив був сформований з постраждалих, які отримали травму в умовах мегаполісу, обласного міста та сільської місцевості. **Результати.** У результаті проведеного аналізу встановлено, що у загальному масиві дослідження в постраждалих унаслідок дорожньо-транспортних пригод (ДТП) пошкодження до трьох анатомо-функціональних ділянок (АФД) становить 78,25 %. Більші за обсягом пошкодження (4–6 АФД) зустрічаються у 21,75 % постраждалих унаслідок ДТП. У масиві тих, хто вижили, пошкодження 4–6 АФД становить 79,71 %, у масиві померлих — 34,68 %. Найбільший показник летальності становить 27,78 % при пошкодженні 6 АФД, а найменший — при пошкодженні 1 АФД (2,37 %). Також встановлено, що серед учасників руху «водії» найбільшу питому вагу мають постраждалі з пошкодженням 2 АФД (31,56 %) і 3 АФД (25,58 %). В учасників руху «пасажери» найбільшу питому вагу мають постраждалі з пошкодженням 2 АФД (33,73 %) та 1 АФД (26,56 %). В учасників руху «пішоходи» найбільшу питому вагу мають постраждалі з пошкодженням 2 АФД (29,74 %) і 3 АФД (25,15 %). **Висновки.** 1. Встановлено, що великий обсяг пошкодження в цілому викликає більшу загрозу життю постраждалого внаслідок дорожньо-транспортних пригод, але тренд має нелінійний характер, тобто на виживання постраждалих впливають інші ризикотворюючі фактори. 2. Усі учасники руху в цілому отримують відносно меншу за обсягом травму (пошкодження 1–3 анатомо-функціональних ділянок). При цьому найбільша питома вага такої травми спостерігається у водіїв, а найменша — у пішоходів. 3. Встановлено суттєвий вплив ознаки участі в русі та обсягу пошкодження на результат перебігу травматичного процесу в постраждалих унаслідок дорожньо-транспортних пригод.

Ключові слова: дорожньо-транспортна пригода; дорожньо-транспортна травма; клініко-нозологічна характеристика; постраждалі; участь у русі; обсяг ураження.

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2024

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

Для кореспонденції: Кушнір Віталій Андрійович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач кафедри домедичної підготовки, Інститут державного управління та наукових досліджень з цивільного захисту, вул. Вишгородська, 21, м. Київ, 04074, Україна; e-mail: kv78@i.ua; тел.: +380 (97) 548-51-38; старший науковий співробітник, ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України», вул. Братиславська, 3, м. Київ, 02166, Україна

For correspondence: Vitalii Kushnir, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Head of the Department of Pre-medical Training, Institute of Public Administration and Research on Civil Protection, Vyshhorodska st., 21, Kyiv, 04074, Ukraine; e-mail: kv78@i.ua; phone: +380 (97) 548-51-38; Senior Research Fellow, State Institution "Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency Medical Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Bratislavskva st., 3, Kyiv, 02166, Ukraine

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

Вступ

Дорожньо-транспортний травматизм залишається суттєвою медико-соціальною проблемою в будь-який час для всього людства, а в Україні й під час повномасштабного вторгнення російської федерації [1–5]. Проблема дорожньо-транспортної травми як медико-соціального наслідку надзвичайної ситуації в Україні залишається недостатньо вивченою, особливо це стосується клініко-нозологічної характеристики пошкоджень [6], зокрема такого дуже важливого компонента, як обсяг ураження, тобто кількість одночасно травмованих анатомо-функціональних ділянок (АФД) [7–9]. Вивчення обсягу пошкодження АФД, залежність обсягу ураження від ознаки участі в русі та вплив цих ознак на результат перебігу травматичного процесу у постраждалих унаслідок ДТП має досить велике значення при формуванні моделі дорожньо-транспортної травми, яка, у свою чергу, є науковим підґрунтям для розробки клінічного маршруту постраждалого та локальних клінічних протоколів надання медичної допомоги постраждалим унаслідок ДТП [10].

Мета дослідження: визначити клініко-нозологічну характеристику постраждалих унаслідок дорожньо-транспортних пригод за обсягом ураження в учасників дорожнього руху.

Об'єкт дослідження

Ця стаття є продовженням циклу публікацій, які попередньо були оприлюднені в журналі «Медицина невідкладних станів», тобто цей компонент комплексного дослідження було проведено із використанням єдиного фактичного матеріалу [10–12]. Фактичним матеріалом дослідження були 1696 випадків дорожньо-транспортного травматизму, масив яких був сформований методом незворотної рандомізації із загального масиву 21 000 травмованих за методологією випадкових чисел. Збір матеріалу проводився за 2019–2020 роки. Отриманий масив був сформований з постраждалих, які отримали травму в умовах мегаполісу, обласного міста та сільської місцевості, що дозволило на моделі натурного типу отримати вірогідні дані, оскільки масив сформовано відповідно до вимог та критеріїв закону великих чисел. Обсяг масиву вивчення перевищував

необхідне та достатнє, і це дало змогу провести повноцінний та якісний аналіз фактичного матеріалу.

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

Методи дослідження

Аналіз отриманого фактичного матеріалу дослідження проведено із використанням методів параметричної та непараметричної статистики, закону формальної логіки та фрактального аналізу.

Вірогідність закономірності та зв'язку була встановлена методом розрахунку поліхоричного показника зв'язку та критерію Пірсона (χ^2) із наступним порівнянням отриманих даних зі значенням показника за таблицями Снедекора.

Дослідження проводилося за клініко-нозологічним обсягом ураження (кількість пошкоджених АФД), ознакою участі в русі та результатом перебігу травматичного процесу.

Для розрахунку даних застосовано комп'ютерну програму Statistica.

Результати

Важливою характеристикою дорожньо-транспортної травми є клініко-нозологічна структура пошкоджень. У свою чергу, клініко-нозологічна структура характеризується обсягом ураження (кількістю пошкоджених анатомо-функціональних ділянок) постраждалих унаслідок ДТП.

Дані аналізу обсягу пошкоджень у постраждалих загального масиву і в результативних групах наведено у табл. 1.

Таблиця 1. Інтегральний аналіз розподілу масиву вивчення за ознакою обсягу ураження в результативних групах і загальному масиві

Кількість пошкоджених АФД (обсяг)	Результативна група						Загалом	
	Ті, що вижили			Ті, що померли			%	R
	%*	%**	R***	%*	%**	R		
1	97,63	24,36	3	2,37	5,21	6	22,41	3
2	86,84	30,33	1	13,16	40,46	1	31,37	1
3	91,81	25,02	2	8,19	19,65	2	24,47	2
4	87,50	14,25	4	12,50	17,92	3	14,62	4
5	77,65	4,33	5	22,35	10,98	4	5,01	5
6	72,22	1,71	6	27,78	5,78	5	2,12	6
Загалом	–	100	–	–	100	–	100	–

Примітки: * — розподіл постраждалих у групі за обсягом ураження; ** — розподіл постраждалих у результативній групі; *** — R — ранг, у всіх таблицях.

При аналізі даних табл. 1 встановлено, що у загальному масиві дослідження на першому місці перебуває група постраждалих із пошкодженням 2 АФД (31,37 %), на другому ранговому місці — постраждалі з пошкодженням 3 АФД (24,47 %), на третьому — 1 АФД 24,47 %. У загальному масиві дослідження у постраждалих унаслідок ДТП пошкодження до 3 АФД становить 78,25 %. Більші за обсягом пошкодження у постраждалих унаслідок ДТП зустрічаються у 21,75 %.

Розподіл постраждалих за результатом перебігу травматичного процесу з практичної та наукової точки зору має досить цікавий характер.

У масиві постраждалих із позитивним результатом перебігу травматичного процесу рангові місця збігаються з розподілом у загальному масиві, але дещо відрізняються за питомою вагою. За питомою вагою менша за обсягом травма (пошкодження до 3 АФД) становить 79,71 %, а різниця із загальним масивом дослідження становить 1,46 % в абсолютному значенні абсолютного показника, що є в межах статистичної похибки. Відповідно більша за обсягом травма становить 20,29 % за питомою вагою, а різниця із загальним масивом також є в межах статистичної похибки.

У масиві постраждалих, що померли, на першому ранговому місці перебувають постраждалі з пошкодженням 2 АФД (40,46 %), на другому місці — постраждалі з пошкодженням 3 АФД (19,65 %), на третьому ранговому місці — з 4 АФД (17,92 %). Загалом менша за обсягом травма в масиві загиблих становить 65,32 % за питомою вагою цієї результативної групи, що на 12,93 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 16,52 % менше за показник базового рівня. Відповідно більша за обсягом травма становить 34,68 %, що на 12,93 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 59,45 % більше за показник базового рівня. Отже, підтверджується той факт, що великий обсяг пошкодження в цілому викликає більшу загрозу життю постраждалого внаслідок ДТП. Однак такий тренд не є лінійним.

Найбільший показник летальності становить 27,78 % при пошкодженні 67 АФД, а найменший — при пошкодженні 1 АФД (2,37 %). Коефіцієнт співвідношення

максимального і мінімального показників становить 11,72. Таким чином, обсяг ураження має дуже сильний вплив на виникнення негативного результату перебігу травматичного процесу в постраждалих унаслідок ДТП.

Також привертає увагу нелінійний характер трендів у постраждалих, що вижили. Зокрема, виживаність у постраждалих із пошкодженням 3 АФД (91,81 %) вища, ніж у постраждалих із пошкодженням 2 АФД (86,84 %). Крім того, більша питома вага виживаності (87,50 %) спостерігається у групі постраждалих з пошкодженням 4 АФД (за 2 АФД — 86,84 %).

Вищенаведене вказує на те, що на виживаність мають вплив інші фактори, зокрема недостатнє надання медичної допомоги постраждалим унаслідок ДТП з менш значними за обсягом ураженнями.

Проведений поліхоричний аналіз даних довів, що між обсягом ураження та результатом перебігу травматичного процесу в загальному масиві постраждалих унаслідок ДТП наявний позитивний ($\phi^2 = 0,0352$), слабкий ($C = 0,1843$) та вірогідний зв'язок ($\chi^2 = 59,63$), а вищезазначені показники лежать в межах поля вірогідності.

Як уже було зауважено в попередніх публікаціях, ознака участі в русі постраждалого внаслідок ДТП є важливою складовою характеристики дорожньо-транспортної травми. Тому ми вважали за доцільне встановлення зв'язку обсягу ураження та ознаки участі в русі постраждалого. Для цього нами було зроблено розподіл масиву дослідження в групах за обсягом ураження та ознакою участі у русі. Результати такого аналізу наведено в табл. 2.

При аналізі даних табл. 2 встановлено, що існує значна різниця розподілу в групах учасників руху за обсягом ураження. З іншого боку, існує різниця в структурі груп за обсягом ураження за ознакою участі в русі. Серед учасників руху «водії» найбільшу питому вагу мають постраждалі з пошкодженням 2 АФД (31,56 %) і 3 АФД (25,58 %). Постраждалі водії з пошкодженням до 3 АФД включно становлять 81,06 %. Співвідношення максимального і мінімального показників становить 21,18, що вказує на високий рівень дисипації розподілу масиву водіїв.

Таблиця 2. Інтегральний аналіз розподілу загального масиву дослідження в групах обсягу ураження за ознакою участі в русі

Кількість пошкоджених АФД (обсяг)	Водій			Пасажир			Пішохід			Загалом	
	%*	%**	R	%*	%**	R	%*	%**	R	%	R
1	37,89	23,92	3	29,21	26,56	2	32,90	18,49	3	22,41	3
2	35,72	31,56	1	26,50	33,73	1	37,78	29,74	1	31,37	1
3	37,11	25,58	2	21,93	21,77	3	40,96	25,15	2	24,47	2
4	32,66	13,46	4	21,37	12,68	4	45,97	16,86	4	14,62	4
5	28,24	3,99	5	15,29	3,11	5	56,47	7,10	5	5,01	5
6	25,0	1,49	6	25,0	2,15	6	50,0	2,66	6	2,12	6
Загалом		100			100			100		100	

Примітки: * — розподіл постраждалих у групі за обсягом ураження; ** — розподіл постраждалих у групі учасників руху.

В учасників руху «пасажири» найбільшу питому вагу (перше рангове місце) також мають постраждалі з пошкодженням 2 АФД (33,73 %), на другому ранговому місці — постраждалі із пошкодженням 1 АФД (26,56 %), на третьому місці — 3 АФД (21,77 %). У цілому пасажири із пошкодженням 1–3 АФД становлять 82,06 %. Співвідношення максимального і мінімального показника становить 17,57, що вказує на високий рівень дисипації розподілу масиву пасажирів.

В учасників руху «пішоходи» на першому ранговому місці перебувають постраждалі з пошкодженням 2 АФД (29,74 %), на другому ранговому місці — постраждалі з пошкодженням трьох АФД (25,15 %). Постраждалі пішоходи з пошкодженням 1–3 АФД становлять 73,38 % за питою вагою. Співвідношення максимального і мінімального показника становить 11,18, що вказує на високий рівень дисипації розподілу масиву пішоходів.

Враховуючи вищевикладене, можна дійти висновку, що існує суттєва залежність обсягу ураження від ознаки участі у русі. Причому ця залежність досить виражена в усіх групах постраждалих учасників руху, але найбільш виражена в першу чергу у водіїв, меншою мірою — у пасажирів та значною меншою мірою — у пішоходів. Це також підтверджується даними аналізу розподілу в групах за обсягом ураження.

Серед травмованих із пошкодженням 1 АФД найбільшу питому вагу мають водії (37,89 %), а найменшу — пасажири (29,21 %). Співвідношення максимального і мінімального показників становить 1,3, що вказує на незначну дисипацію розподілу масиву.

У групі постраждалих із пошкодженням 2 АФД найбільшу питому вагу також мають пішоходи (37,78 %), а найнижчу — пасажири (26,5 %). Співвідношення максимального і мінімального показника становить 1,42, що вказує на незначну дисипацію розподілу.

У групі постраждалих із пошкодженням 3 АФД найбільшу питому вагу мають учасники руху «пішоходи» (40,96 %), а найменшу питому вагу мають пасажири (21,93 %). Показник співвідношення становить 1,88, що вказує на помірну дисипацію розподілу.

У масиві травмованих унаслідок ДТП із пошкодженням 4 АФД найбільшу питому вагу — 45,97 % також мають пішоходи, найменшу — учасники руху «пасажири» (12,68 %). Показник співвідношення становить 3,62, що вказує на виражену дисипацію розподілу масиву.

У групі постраждалих із пошкодженням 5 АФД найбільшу питому вагу мають пішоходи — 56,47 %, найменшу питому вагу мають пасажири (15,29 %). Показник співвідношення становить 3,69, що вказує на виражену дисипацію розподілу масиву.

Серед постраждалих із пошкодженням 6 АФД найбільшу питому вагу також мають учасники руху «пішоходи» (50,00 %), найменшу питому вагу — водії та пасажири (по 25,0 %). Показник співвідношення становить 2,0, що вказує на помірну дисипацію розподілу масиву.

Отже, спостерігається тенденція до зростання залежності від ознаки участі в русі зі зростанням показника обсягу ураження.

Узагальнюючи дані, викладені вище, необхідно звернути увагу на такі закономірності:

— взаємозв'язок ознак участі в русі та обсягу ураження постраждалих унаслідок ДТП;

— в усіх учасників руху в цілому переважає відносно менша за обсягом ураження травма (1–3 АФД). При цьому найбільша питома вага такої травми спостерігається у водіїв, найменша — у пішоходів, і це вказує на те, що пішоходи отримують більшу за обсягом травму.

Проведений поліхоричний аналіз даних довів, що між обсягом ураження та ознакою участі в русі в загальному масиві постраждалих унаслідок ДТП існує позитивний ($\varphi^2 = 0,0163$), слабкий ($C = 0,1266$) та вірогідний зв'язок ($\chi^2 = 27,62$), а вищезазначені показники лежать в межах поля вірогідності.

З метою встановлення впливу обсягу ураження та ознаки участі в русі на перебіг травматичного процесу в травмованих унаслідок ДТП нами було зроблено аналіз розподілу масиву вивчення за цими ознаками. Результати аналізу розподілу в результативних групах учасників руху за обсягом ураження наведено в табл. 3.

При аналізі отриманих даних необхідно зауважити, що у водіїв спостерігається тенденція до зниження ви-

Таблиця 3. Інтегральний аналіз розподілу масиву дослідження за ознаками обсягу ураження та участі в русі у результативних групах

Кількість АФД	Водії		Пасажири		Пішоходи		Загалом	
	Ті, що вижили	Ті, що померли	Ті, що вижили	Ті, що померли	Ті, що вижили	Ті, що померли	Ті, що вижили	Ті, що померли
	%*	%**	%*	%**	%*	%**	%*	%**
1	25,22	0	27,60	11,76	21,30	4,63	24,36	5,21
2	31,70	29,03	32,81	47,06	27,29	41,67	30,33	40,46
3	25,40	29,03	22,14	17,65	26,58	17,59	25,02	19,65
4	12,78	22,58	13,02	11,76	16,55	18,52	14,25	17,92
5	3,50	16,13	2,87	2,95	6,16	12,04	4,33	10,98
6	1,40	3,23	1,56	8,82	2,12	5,55	1,71	5,78
Загалом	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100	100

Примітки: * — розподіл постраждалих у групі за обсягом ураження; ** — розподіл постраждалих у результативних групах.

живаності зі збільшенням обсягу пошкодження. Однак ця тенденція простежується, починаючи із більш значної за обсягом травми — 4 і більше АФД. Серед загиблих спостерігається подібна тенденція, що пов'язано з питомою вагою постраждалих з відповідним обсягом ураження, 58,06 % загиблих мають травму до 3 пошкоджених АФД, а у тих, хто вижили, — 82,32 %. Коефіцієнт співвідношення максимального і мінімального показників тих, хто вижили, становить 22,64, а у загиблих — 8,99. Тобто дисипація розподілу в масиві результативних груп водіїв є великою, але більш виражена у постраждалих, які вижили.

Викладене вище вказує на резерви підвищення виживаності у водіїв з відносно меншим обсягом пошкоджень.

В учасників руху «пасажири» найбільшу питому вагу серед тих, хто вижив, мають постраждалі з пошкодженням 2 АФД — 32,81 %. Серед пасажирів також простежується тенденція до зниження виживаності зі зростанням показника обсягу ураження, але починаючи з групи пошкодження 3 АФД. У групі померлих найбільшу питому вагу мають постраждалі з пошкодженням 2 АФД. Причому наявна тенденція до зниження питомої ваги також починаючи з 3 пошкоджених АФД, і в цілому така тенденція виражена у масиві постраждалих, що вижили. Загалом у загиблих відсоток постраждалих із меншим обсягом пошкоджень становить 76,47 % за питомою вагою, а в групі пасажирів, які вижили, — 82,55 %. Коефіцієнт співвідношення максимального і мінімального показників становить 21,03 у пасажирів, які вижили, а у померлих — 5,34. Вищевикладене вказує на наявність резервів підвищення виживаності пасажирів з меншим обсягом ураження.

Серед пішоходів, які вижили, найбільший відсоток — 27,29 % мають постраждалі з пошкодженням 3 АФД. Спостерігається тенденція до зменшення відсотка постраждалих, що вижили, зі збільшенням обсягу ураження, особливо це виражено при обсягу ураження 4 пошкоджених АФД. Серед померлих пішоходів із меншим обсягом ураження питома вага становить 63,89 %, а в групі пішоходів, які вижили, — 75,17 %. У масиві померлих також простежується аналогічна тенденція, причому починаючи з обсягу 3 пошкоджених АФД. Коефіцієнт співвідношення максимального і мінімального показників у пішоходів, що вижили, становить 12,87, а у загиблих — 9,0.

Узагальнюючи викладене вище, можна дійти висновку, що є певний резерв підвищення виживаності пішоходів при менших за обсягом пошкодженнях.

Для підтвердження та верифікації положень, що викладені вище, нами проведено розподіл травмованих за ознакою участі у русі та результатом перебігу травматичного процесу в групах за обсягом ураження, результати наведено в табл. 4.

При аналізі даних, наведених у табл. 4, встановлено, що у групі з обсягом пошкодження 1 АФД найбільша виживаність зустрічається у групі водіїв — 100,0 %, що на 2,37 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 2,43 % більше за показник загального масиву. Серед пасажирів з таким обсягом ураження, які вижили, показник виживання становить 96,36%, що на 1,27 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 1,3 % показника базового рівня менше за показник загального масиву. Серед пішоходів виживаність при обсязі пошкодження 1 АФД становить 96,03, що на 1,6 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 1,64 % показника базового рівня менше за показник загального масиву. Необхідно зауважити, що різниця у показниках постраждалих, що вижили з обсягом пошкодження 1 АФД, між показниками груп за участю в русі та показником загального масиву перебуває в межах статистичної похибки. Серед померлих із обсягом пошкодження 1 АФД найбільшу летальність мають пішоходи — 3,97 %, що на 1,6 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 6,57 % вище від показника базового рівня. У пасажирів летальність з таким обсягом ураження становить 3,64 %, що на 1,27 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 53,59 % показника базового рівня більше за показник загального масиву. У групі водіїв у статистично значущій кількості такий обсяг пошкодження не зустрічався.

Викладене вище вказує на суттєву залежність тих, що вижили внаслідок ДТП з обсягом пошкодження 1 АФД, від ознаки участі в русі.

Серед масиву травмованих із обсягом пошкодження 2 АФД найбільшу частку серед тих, що вижили, мають учасники руху «водії» — 95,26 %, що на 8,42 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 9,70 % більше за показник базового рівня. У групі па-

Таблиця 4. Інтегральний аналіз розподілу масиву постраждалих за ознакою участі у русі та результатом перебігу травматичного процесу в групах за обсягом ураження, %

Кількість АФД	Водії		Пасажири		Пішоходи		Загалом	
	Ті, що вижили	Ті, що померли	Ті, що вижили	Ті, що померли	Ті, що вижили	Ті, що померли	Ті, що вижили	Ті, що померли
1	100,0	0	96,36	3,64	96,03	3,97	97,63	2,37
2	95,26	4,74	88,73	11,27	77,50	22,50	86,84	13,16
3	94,16	5,84	93,41	6,59	88,82	11,18	91,81	8,19
4	91,25	8,75	92,59	7,41	82,46	17,54	87,50	12,50
5	80,0	20,0	91,67	8,33	72,92	27,08	77,65	22,35
6	88,89	11,11	66,67	33,33	66,67	33,33	72,22	27,78

сажирів, що вижили з ураженням 2 АФД, питома вага становить 88,73 %, що на 2,49 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 2,87 % показника базового рівня більше за показник загального масиву. У пішоходів частка тих, що вижили з пошкодженням 2 АФД, становить 77,50 %, що на 9,34 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 10,83 % менше за показник базового рівня. У масиві загиблих постраждалих унаслідок ДТП з обсягом пошкодження 2 АФД найбільший відсоток — 22,5 % зафіксовано у пішоходів, що на 9,34 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 70,97 % показника базового рівня більше за показник загального масиву. У пасажирів летальність з таким обсягом пошкодження становить 11,27 %, що на 1,89 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 14,36 % показника базового рівня менше за показник загального масиву. У групі водіїв летальність з таким обсягом пошкодження становить 4,74 %, що на 8,42 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 63,98 % показника базового рівня менше за показник загального масиву. Таким чином, варто зауважити, що у постраждалих з обсягом ураження 2 АФД ознака участі в русі має значний вплив на виникнення летальності.

У постраждалих із обсягом пошкодження 3 АФД найбільшу частку серед тих, хто вижив, мають водії — 94,16 %, що на 2,35 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 2,56 % показника базового рівня більше за показник загального масиву. У групі пасажирів питома вага тих, хто вижили з таким обсягом пошкодження, становить 93,41 %, що на 1,6 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 1,74 % показника базового рівня більше за показник загального масиву. У групі пішоходів, які вижили, питома вага становить 88,82 %, що на 2,99 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 3,26 % показника базового рівня менше за показник загального масиву.

Отже, варто зауважити, що ознака участі в русі має деякий вплив на виникнення позитивного результату травматичного процесу, але значення цього впливу є в межах статистичної похибки. У групі померлих постраждалих з обсягом пошкодження 3 АФД найбільшу летальність мають пішоходи — 11,18 %, що на 2,99 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 29,53 % показника базового рівня більше за показник загального масиву. У пасажирів летальність з таким обсягом ураження становить 6,99 %, що на 1,2 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 14,65 % менше за показник базового рівня. У водіїв летальність становить 5,84 %, що на 2,35 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 28,69 % показника базового рівня менше за показник загального масиву. Отже, у постраждалих з обсягом пошкодження 3 АФД ознака участі в русі має суттєвий вплив на виникнення негативного результату перебігу травматичного процесу.

У постраждалих, що вижили із обсягом пошкодження 4 АФД, найбільша питома вага спостерігається у пасажирів — 92,59 %, що на 5,9 % в абсолютному значенні

інтенсивного показника або на 5,82 % більше за показник базового рівня. Питома вага водіїв, що вижили з таким обсягом пошкодження, становить 91,25 %, що на 3,75 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 4,29 % більше за показник базового рівня. Питома вага пішоходів, які вижили, становить 82,46 %, що менше на 5,04 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 5,76 % показника базового рівня. Отже, ознака участі в русі має деякий вплив на позитивний перебіг травматичного процесу в постраждалих, причому показники цього впливу в цілому перебувають поза межами статистичної похибки. У постраждалих з обсягом ураження 4 АФД найбільшу летальність мають пішоходи — 17,54 %, що більше на 5,04 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 40,32 % показника загального масиву. У водіїв такий показник летальності становить 8,75 % за питоною вагою, що на 3,75 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 30,0 % показника базового рівня менше за показник загального масиву. Летальність у пасажирів становить 7,41 %, що на 5,09 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 40,72 % показника базового рівня менше за показник загального масиву. Отже, у постраждалих з обсягом пошкодження 4 АФД ознака участі в русі має виражений вплив на виникнення летальності.

У постраждалих із обсягом пошкодження 5 АФД найбільша питома вага тих, хто вижили, спостерігається у пасажирів — 91,67 %, що на 14,02 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 18,06 % показника базового рівня більше за показник загального масиву. У групі водіїв такий показник становить 80,0 %, що на 2,35 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 3,03 % показника базового рівня більше за показник загального масиву. У пішоходів, що вижили, такий показник становить 72,92 %, що на 4,73 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 6,09 % менше за показник базового рівня. Таким чином, ознака участі в русі у травмованих із обсягом пошкодження 5 АФД має певний вплив на позитивний результат перебігу травматичного процесу, причому він є поза межами статистичної похибки. Серед постраждалих із обсягом пошкодження 5 АФД найбільшу летальність мають пішоходи — 27,08 %, що на 4,73 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 21,16 % показника базового рівня більше за показник загального масиву. У водіїв показник летальності становить 20,00 %, що на 2,24 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 10,02 % менше за показник загального масиву. У пасажирів летальність з обсягом пошкодження 5 АФД становить 8,33 %, що на 14,02 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 62,73 % показника базового рівня менше за показник загального масиву. Отже, можна стверджувати, що ознака участі в русі у травмованих унаслідок ДТП з обсягом пошкодження 5 АФД має помірний вплив на виникнення летальності.

У постраждалих із пошкодженням 6 АФД найбільшу частку тих, хто вижив, зафіксовано у водіїв — 88,89 %, що на 16,67 % в абсолютному значенні

інтенсивного показника або на 3,08 % більше за показник загального масиву. У пасажирів та пішоходів, що вижили, такий показник становить 66,67 %, що на 5,55 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 7,68 % показника базового рівня менше за показник загального масиву. У постраждалих із обсягом пошкодження 6 АФД найбільшу летальність мають пасажирів і пішоходів — по 33,33 %, що на 5,55 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 19,98 % показника базового рівня більше за показник загального масиву. У водіїв показник летальності становить 11,11 %, що на 16,67 % в абсолютному значенні інтенсивного показника або на 60,0 % показника базового рівня менше за показник загального масиву. Зазначене вище свідчить про суттєвий вплив ознаки участі в русі у постраждалих із травмою 6 АФД на виникнення летальності.

Проведений поліхоричний аналіз вказує, що між обсягом ураження, ознакою участі в русі та результатом перебігу травматичного процесу в постраждалих в результаті ДТП існує позитивний ($\phi^2 = 0,0549$), помірний ($C = 0,2283$) та вірогідний зв'язок ($\chi^2 = 93,22$), а вищезазначені показники лежать в межах поля вірогідності.

Узагальнюючи викладене вище, можна встановити наступні закономірності:

- має місце помірне й нелінійне зменшення питомої ваги тих, що вижили, зі зростанням обсягу ураження в усіх учасників руху, особливо у пішоходів;

- така тенденція не простежується у масиві усіх померлих учасників руху;

- при всіх обсягах ураження найбільшу летальність мають пішоходи.

Обговорення

У результаті аналізу викладених вище даних цього дослідження встановлено, що до 78 % постраждалих, які отримали травму внаслідок ДТП, мають відносно невеликі за обсягом пошкодження — до 3 АФД. Великі за обсягом пошкодження мають лише 7 % таких постраждалих. Вищевикладене прогностично дає можливість впливати на перебіг травматичного процесу — мається на увазі зменшення негативного результату перебігу за умов своєчасного та якісного надання медичної допомоги постраждалим.

Верифіковано безпосередній та інтенсивний вплив показника обсягу ураження на результат перебігу травматичного процесу. Верифіковано, що показник критичного обсягу ураження становить 4 АФД. Такі дані певною мірою відрізняються від показників як розвинутих країн світу [1, 19], так і країн, що розвиваються [5, 7, 15, 18].

Встановлена вірогідна залежність обсягу ураження постраждалих від ознаки «участь у русі постраждалого». Встановлено, що кожний учасник руху має найбільш притаманні саме йому обсяги ураження. Наприклад, для водіїв це пошкодження 2 АФД, для пасажирів і пішоходів — пошкодження 1 АФД. Найбільші за обсягом ураження мають місце у пішоходів. Такі дані є унікальними, у відкритих та доступних огляду й аналізу джере-

лах інформації вони не зустрічаються. Водночас варто зауважити, що питання доцільності вивчення впливу участі у русі на дорожньо-транспортну травму, насамперед стосовно визначення обсягу ураження постраждалих, неодноразово було поставлено науковцями та практичними лікарями [2, 4, 13, 19], однак дослідження мали поодинокий характер і не проводилися у порівняльному аспекті, що не дозволяло диференціювати вплив конкретних ознак участі у русі на виникнення конкретного обсягу пошкодження у постраждалого внаслідок ДТП.

У результаті дослідження встановлено, що ознака «участь у русі» має безпосередній та вірогідний вплив на результат перебігу травматичного процесу в постраждалих з дорожньо-транспортною травмою незалежно від показника обсягу ураження, при тому вплив ознаки «участь у русі — пішохід» найбільш виражений. Такі дані також є унікальними. У відкритих і доступних огляду та аналізу джерелах інформації вони не зустрічаються. Питання про необхідність визначення впливу участі у русі на результат перебігу травматичного процесу в постраждалого також неодноразово було поставлено у наукових працях [1, 6, 14, 16], однак, на жаль, дослідження з цього питання у достатньому обсязі фактичного матеріалу не проводилися, що не дозволило отримати вірогідні результати.

Таким чином, можна дійти висновку, що обсяг ураження постраждалих з дорожньо-транспортною травмою є дуже суттєвим компонентом клініко-анатомічної характеристики дорожньо-транспортної травми як медико-санітарного наслідку надзвичайної ситуації техногенного характеру (ДТП). Вищевикладене обумовлює доцільність та необхідність проведення подальших наукових досліджень у масштабах України, маючи на меті вивчення впливу пошкодження конкретних АФД на характеристику дорожньо-транспортної травми і характер та результат перебігу травматичного процесу в постраждалих унаслідок ДТП.

Висновки

1. Обсяг ураження у переважній більшості (75,42 %) постраждалих, які отримали травму внаслідок ДТП в умовах мегаполіса, був досить обмежений (пошкодження до 3 АФД), що обумовлює можливість впливати на перебіг травматичного процесу за умов своєчасного та якісного надання медичної допомоги постраждалим.

2. Показник обсягу ураження безпосередньо впливає на результат перебігу травматичного процесу в постраждалих із дорожньо-транспортною травмою, з наявністю вірогідної, хоча й непрямої тенденції до збільшення питомої ваги постраждалих із негативним результатом перебігу зі збільшенням показника обсягу ураження.

3. Для постраждалих, які отримали травму внаслідок ДТП, пошкодження 4 АФД є критичним обсягом ураження, з огляду на виникнення негативного результату перебігу травматичного процесу.

4. Обсяг ураження у постраждалих, які отримали травму внаслідок ДТП, безпосередньо та вірогідно за-

лежить від ознаки «участь у русі постраждалого», найбільший вплив має ознака участі у русі «пішохід».

5. Ознака «участь у русі постраждалого» безпосередньо та вірогідно впливає на характер та результат перебігу травматичного процесу при будь-якому обсязі ураження, причому інтенсивність впливу збільшується зі зростанням показника обсягу ураження

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

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

Інформація про фінансування. Автори заявляють про відсутність фінансової підтримки при отриманні результатів та написанні даної статті.

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

Список літератури

1. Naqvi G., Johansson G., Yip G., Rehm A., Carrothers A., Stöhr, K. Mechanisms, patterns and outcomes of pediatric polytrauma in a UK major trauma centre. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2017. 99. 39-45. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2016.0222>.
2. Road Traffic Injuries and Deaths — A Global Problem. URL: <https://www.cdc.gov/injury/features/global-road-safety/index.html>.
3. V Ukrayini zrostaye kilnist DTP z travmovanymy u zahyblymy: v antyreytynhu try oblasti. *Ekonomichna pravda*. URL: <https://www.epravda.com.ua/news/2023/09/13/704253/>. (in Ukrainian).
4. Antonio Obregón Biosca S., Luis Reyes Araiza J., Angel Pérez Lara y Hernández M. Probability to Be Involved in a Road Accident: Transport User Socioeconomic Approach [Internet]. *Applied Probability Theory — New Perspectives, Recent Advances and Trends*. IntechOpen. 2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.106325>.
5. Whitaker J., O'Donohoe N., Denning M., Poenaru D., Guadagno E., Leather A.J.M., Davies J.I. Assessing trauma care systems in low-income and middle-income countries: a systematic review and evidence synthesis mapping the Three Delays framework to injury health system assessments. *BMJ Glob Health*. 2021 May. 6(5). e004324. doi: 10.1136/bmjgh-2020-004324.
6. Onieva-García M.Á., Martínez-Ruiz V., Lardelli-Claret P. et al. Gender and age differences in components of traffic-related pedestrian death rates: exposure, risk of crash and fatality rate. *Inj. Epidemiol.* 2016. 3. 14. <https://doi.org/10.1186/s40621-016-0079-2>.
7. Vitalis N., Runyoro A. and Selemani M. Assessing Factors for Occurrence of Road Accidents in Tanzania Using Panel Data Analysis: Road Safety Perspective. *Journal of Transportation Technologies*. 2022. 12. 123-136. doi: 10.4236/jtts.2022.121008.
8. Guryev S.O., Kushnir V.A. Clinic-anatomical characteristic of the traffic-transport trauma in the megapolis environment First communication: the damage volume. *Klin khir.* 2022 Oct. 23. 89(9–10). 29–3. Ukrainian. doi:10.26779/2522–1396.2022.9–10.29.
9. Guryev S., Kushnir V., Kushnir H. Traffic injury as a medical and sanitary consequence of a man-made emergency in Ukraine. Report one: clinical and epidemiological characteristics. *EM [Internet]*. 2023 Oct. 20 [cited 2024 May 2]. 19(5). 370–7. Available from: <https://emergency.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1613>.
10. Guryev S., Kushnir V., Soloviov O., Kushnir G. Traffic injury as a medical and sanitary consequence of a man-made emergency in Ukraine. Report two: comparative characteristics of clinical and epidemiological signs (gender and age). *EM [Internet]*. 2023 Dec. 14 [cited 2024 May 2]. 19(7). 465–74. Available from: <https://emergency.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1629>.
11. Guryev S., Kushnir V., Soloviov O., Iskra N. Traffic injury as a medical and sanitary consequence of an emergency of man-made nature in Ukraine. Report three: analysis and characterization of victims depending on the sign of participation in the traffic. *EM [Internet]*. 2024 Apr. 18 [cited 2024 May 2]. 20(1). 35–42. Available from: <https://emergency.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1656>.
12. Guryev S., Kusnir V., Soloviov O. Clinical and epidemiological characteristics of road traffic injuries in the conditions of a metropolis. *Trauma [Internet]*. 2023 May 8 [cited 2023 May 2]. 24(1). 14–9. Available from: <https://trauma.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/926> (in Ukrainian).
13. Khorshah H., Eri M., Honarvar M.R., Mirkarimi S.K., Abbasi M., Badiei F., et al. Epidemiological Study of Road Traffic Accidents and Detection of Accident Hot Spot in Golestan Province, Northern Iran. *JCBR*. 2018. 2 (4). 15–22. URL: <http://jcbr.goums.ac.ir/article-1-172-en.html>.
14. Seresirikachorn K., Singhanetr P., Soonthornworasiri N. et al. Characteristics of road traffic mortality and distribution of health-care resources in Thailand. *Sci Rep*. 2022. 12. 20255. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24811-4>.
15. Shahsavari S., Mohammadi A., Mostafaei S., Zereshki E., Mohammad Tabatabaei S.M. Analysis of injuries and deaths from road traffic accidents in Iran: bivariate regression approach. *MC Emergency Medicine*. 2022. 22. 130. <https://doi.org/10.1186/s12873-022-00686-6>.
16. El Mestoui Z., Jalalzadeh H., Giannakopoulos G.F., Zuiderma W.P. Incidence and etiology of mortality in polytrauma patients in a Dutch level I trauma center. *European Journal of Emergency Medicine*. 2017. 24(1). 49–54.
17. Whitaker J., O'Donohoe N., Denning M., Poenaru D., Guadagno E., Leather A.J.M., Davies J.I. Assessing trauma care systems in low-income and middle-income countries: a systematic review and evidence synthesis mapping the Three Delays framework to injury health system assessments. *BMJ Glob Health*. 2021 May. 6(5). e004324. doi: 10.1136/bmjgh-2020-004324.
18. Nunez-Samudio V., Mayorga-Marin F., Lopez Castillo H, Landires I. Epidemiological Characteristics of Road Traffic Injuries Involving Children in Three Central American Countries, 2012–2015. *Int J Environ Res Public Health*. 2020. 18(1). 37. Published 2020 Dec 23. doi: 10.3390/ijerph18010037.
19. Hyder A.A., Hoe C., Hajar M., Peden M. The political and social contexts of global road safety: challenges for the next decade. *Lancet*. 2022 Jul 9. 400(10346). 127–136. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00917-5. Epub 2022 Jun 30.

Отримано/Received 04.08.2024

Рецензовано/Revised 14.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 23.08.2024

Information about authors

Serhiy Guryev, MD, DSc, PhD, Professor, Deputy Director for Research, State Institution "Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency Medical Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: gurevsergej1959@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0191-945X>

Vitalii Kushnir, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Head of the Department of Pre-medical Training, Institute of Public Administration and Research on Civil Protection, Kyiv, Ukraine; e-mail: kv78@i.ua; phone: +380 (97) 548-51-38; Senior Research Fellow, State Institution "Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency Medical Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4569-7246>

Oleksii Soloviov, MD, DSc, PhD, Professor, Senior Research Fellow, 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: a.soloviov71@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6615-4868>

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

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

Information about funding. The authors declare no financial support for obtaining the results and writing this article.

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

S.O. Guryev¹, V.A. Kushnir^{1,2}, O.S. Soloviov¹, H.P. Kushnir¹

¹State Institution "Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency Medical Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Institute of Public Administration and Research on Civil Protection, Kyiv, Ukraine

Traffic injury as a medical and sanitary consequence of an emergency of man-made nature in Ukraine. Report four: analysis and characterization of the array of victims depending on the volume of damage

Abstract. Background. Road traffic injuries always remain a significant medical and social problem for all mankind, and in Ukraine even during the full-scale invasion of the Russian Federation. The purpose of the study: to determine the clinical and nosological characteristics of victims of road traffic accidents according to the extent of damage in road users. **Materials and methods.** This article is a continuation of the cycle of publications that were previously published in the journal "Emergency Medicine", that is, it is a component of a comprehensive study. The actual material of the study were 1,696 cases of road traffic injuries formed by the method of irreversible randomization. The resulting array was formed from victims who were injured in the conditions of a metropolis, a regional city, and a rural area. **Results.** The conducted analysis found that in the total body of the study, 78.25 % of victims of traffic accidents had damage of up to three anatomical and functional areas (AFAs). Greater damage (4–6 AFAs) occurs in 21.75 % of patients. In the array of those who survived, 79.71 % had damage to 4–6 AFAs, in the array of the dead — 34.68 %. The highest mortality rate is 27.78 % when six AFAs are damaged, and the lowest — with one

injured AFA (2.37 %). It was also found that among the "drivers" traffic participants, victims with damage to two (31.56 %) and three AFAs (25.58 %) have the highest specific weight. Among the "passengers" traffic participants, victims with damage to two (33.73 %) and one AFA (26.56 %) have the highest specific weight. Among the "pedestrians" traffic participants, victims with damage to two (29.74 %) and three AFAs (25.15 %) have the highest percentage. **Conclusions.** 1. It was found that a large amount of damage in general causes a greater threat to the life of a victim of traffic accidents, but the trend is non-linear, that is, the survival is affected by other risk-creating factors. 2. All traffic participants in general have a relatively smaller injury (damage to 1–3 anatomical and functional areas). At the same time, the highest specific weight of such trauma is observed among drivers, and the lowest one among pedestrians. 3. There was a significant influence of the sign of participation in traffic and the extent of damage on the outcome of traumatic process in victims of traffic accidents.

Keywords: traffic accident; traffic injury; clinical and nosological characteristics; victims; participation in traffic; extent of damage

Oliguria caused by dehydration in combat trauma (case series)

Abstract. Background. A combat gunshot wound is significantly different from a civilian trauma. It is characterized by the prevalence of penetrating injuries, which increases the volume of blood loss at the pre-hospital stage, and the destruction of large masses of muscle tissue (rhabdomyolysis), which leads to acute kidney injury. Moreover, combat trauma occurs in conditions of chronic background stress as a result of severe emotional and physical strain, uncomfortable weather conditions, and deprivation of sleep, drinking and food. So, such a phenomenon as voluntary dehydration is common among soldiers in combat conditions. In wounded, oliguria is often considered a result of acute kidney injury, but it can also be a symptom of severe dehydration. The purpose of our work was to analyze three clinical cases of oliguria caused by dehydration in wounded with combat trauma to better understand the severity of the condition of such victims and to improve medical aid for them. **Materials and methods.** The article describes three cases of men aged 35, 50 and 44 years with combat gunshot wounds to the extremities, who were admitted to the tertiary care hospital on the second day after the injury with oliguria (0.18–0.19 ml/kg/hr) and high creatinine (333 to 457 $\mu\text{mol/L}$). **Results.** All three patients were conscious, breathing spontaneously, had stable hemodynamics, and moderate anemia after pre-hospital blood transfusions. Focused ultrasound study revealed hyperdynamic left ventricle and small inferior vena cava with complete inspiratory collapse, which suggested hypovolemia. Upon further investigation of the medical history, patients admitted not drinking any liquid for one to two days prior to injury. Tissue hydrophilicity test was conducted which showed severe dehydration in all three cases. Infusion volume was calculated using P.I. Shelestiuk nomogram (modified by O.V. Kravets et al.) and amounted to 60 ml/kg of balanced crystalloid solutions. Upon starting rehydration, diuresis was restored within two hours and amounted to 0.7–2.1 ml/kg/h in all three patients. Creatinine levels normalized in 2–4 days. Patients were transferred to another hospital in a moderate condition in 4–5 days. **Conclusions.** Oliguria is a frequent complication of combat gunshot injury. Although it is most often associated with acute kidney injury from rhabdomyolysis, it should also be considered that in a combat environment, soldiers' access to water may be limited and the injury may be accompanied by dehydration. In the cases presented, the differential diagnosis of the causes of oliguria in the wounded made it possible to detect signs of severe dehydration, abstain from the inappropriate use of saluretics, quickly compensate for the fluid deficit, and to avoid the development of kidney damage and the need for renal replacement therapy.

Keywords: combat trauma; dehydration; rhabdomyolysis; voluntary dehydration

Introduction

According to the United Nations (UN) reports, from the beginning of the conflict in Ukraine on April 6, 2014, to January 31, 2022, more than 13,250 people were killed (including 3,107 civilians), and more than 31,200 were injured (including more than 7,000 civilians) [1]. For comparison, 3,238 people died in road traffic accidents in Ukraine in 2021, and 29,738 were injured [2]. From February

24, 2022, to June 7, 2024, the UN confirmed the death of 11,126 civilians, and another 21,863 were injured. The real figures are probably considerably higher, as the receipt of information from some locations where intense hostilities have been going on has been delayed and many reports are still pending corroboration [3].

A combat gunshot wound is significantly different from a civilian multiple trauma. A combat trauma is characterized

Table 1. P.I. Shelestiuk nomogram (modified by O.V. Kravets et al.) [25]

Degree of dehydration	Resorption time, min	Amount of fluid, ml/kg/day	Daily amount of fluid for a patient weighing 70 kg
1	40–30	25–40	1,750–2,800
2	29–15	40–60	2,800–4,200
3	15–5	60–80	4,200–5,600

by the prevalence of penetrating injuries, which increases the volume of blood loss at the pre-hospital stage and often requires urgent surgical stopping of bleeding [4, 5]. High-energy projectiles cause the destruction of large masses of muscle tissue (rhabdomyolysis), which leads to the leakage of the intracellular contents of myocytes into the bloodstream and an increase in plasma levels of creatine kinase and myoglobin. The iron-containing part of myoglobin reacts with urine glycoproteins and forms an insoluble complex that causes obstruction of renal tubules [6]. As a result, the most common systemic complication of rhabdomyolysis is acute kidney injury (AKI). It occurs with a frequency of 10 to 55 % and is associated with a poor prognosis, especially in the presence of multiple organ failure [7]. In the past years of the conflict in Ukraine, signs of AKI were observed in 37.9 % of wounded who were admitted to the intensive care units [8].

In addition to the nature of the trauma itself, combat injury is also distinguished by the background where it occurs. Combat conditions are characterized by chronic background stress as a result of severe emotional and physical strain, uncomfortable weather conditions, deprivation of sleep, drinking and food [9]. Even if a soldier has free access to water, in stressful conditions the sense of thirst may be inadequate. As a result, such a phenomenon as voluntary dehydration is frequent among combatants [10–12].

The most common clinical manifestations of dehydration are thirst, dry skin and mucous membranes, dark urine or oliguria. In laboratory studies, hemoconcentration with increased levels of hemoglobin and hematocrit is noted [13, 14]. On the contrary, blood loss is characterized by hemodilution and anemia [15]. Calculation methods for determining deficit of the water [16] or circulating blood volume [17] using the hematocrit level are based on this. Accordingly, when dehydration and posthemorrhagic anemia are combined in one patient, the hemoglobin and hematocrit levels will not correspond to the severity of either dehydration or blood loss.

Hemodynamic instability develops with a loss of about 5 % of body weight due to dehydration or with a blood loss of about 30 % of circulating blood volume, which for a man weighing 80 kg will be 4,000 ml of fluid and 1,680 ml of blood, respectively [5, 13]. Up to this point, there is a hidden hypovolemia, which is important to diagnose in order to timely start restoring the fluid or blood volume [18].

Beside echocardiography plays an important role in the diagnosis of hidden hypovolemia. This is a non-invasive study method that every anesthesiologist can master at the basic level. It allows to carry out a qualitative assessment of the myocardium contractile function and to create an idea of the state of pre- and afterload in a patient [19]. A sign of severe hypovolemia is the “kissing” of the left ventricular papillary

muscles, when the left ventricular cavity completely collapses at the end of systole. This phenomenon is characterized as a hyperdynamic left ventricle [20]. Another sign of hypovolemia that is quickly diagnosed by ultrasonography (US) is the inferior vena cava (IVC) diameter variability. A small IVC (less than 17–21 mm according to various authors) with an inspirational collapse of more than 50 % in patients with spontaneous breathing indicates a low (below 5 mm Hg) central venous pressure [21, 22]. Complete IVC collapse during inspiration indicates an intravascular fluid deficiency [23].

In Ukraine, to assess the degree of dehydration, a tissue hydrophilicity test (THT) according to P.I. Shelestiuk (also known as McClure tissue hydrophilicity test in Western literature) is routinely used. After disinfecting the skin, 0.25 ml of 0.9% sodium chloride solution is injected intradermally into the front surface of the forearm; the degree of dehydration is calculated by the time until the complete resorption of the formed “lemon peel” (Table 1) [24, 25].

25 % of the calculated infusion volume is administered in the first hour of treatment, the next 25 % — in the following two hours, the last 50 % — until the end of the first day of treatment [25]. Thus, in the first hour of treatment, the infusion rate reaches 1,400 ml/h.

Treatment for rhabdomyolysis also involves aggressive infusion therapy with balanced crystalloid solutions. But at the same time, the rate of infusion is 200–1,000 ml/h depending on the severity of rhabdomyolysis, and its total volume is 2–3 times daily need (i.e. 50–90 ml/kg). In addition, with oliguria due to rhabdomyolysis, it is recommended to add saluretics to the therapy, which is contraindicated in case of dehydration [7, 26].

Thus, given the multiplicity of possible causes of oliguria in combat trauma, their differential diagnosis is of great importance for choosing the correct treatment.

The aim of our work was to analyze three clinical cases of oliguria caused by dehydration in wounded with combat trauma to better understand the severity of the condition of such victims and to improve medical aid for them.

Clinical case 1

Patient K., a 35-year-old man, was taken to the tertiary care hospital on the second day after the injury with a diagnosis of blast injury, open fracture of the left femur, shrapnel wounds to the neck, left shoulder, and left hand. Primary surgical treatment of wounds, fixation of the fracture with an external fixation device, antibiotic administration, transfusions and fluid therapy were performed at the previous stages of treatment.

Upon admission, the general condition was serious, stable. Glasgow coma scale (GCS) score 15. Spontaneous

breathing through natural airways was adequate. Blood pressure (BP) 130/80 mm Hg without sympathomimetics, heart rate (HR) 82 bpm, body temperature 37.1 °C. Hemoglobin level of 86 g/L, hematocrit of 26.0 %. Infusion, antibiotics, venous thromboembolism (VTE) and stress ulcer prophylaxis were prescribed [27, 28].

In the first 6 hours of treatment, despite the infusion of balanced crystalloid solutions at a rate of 200–400 ml/h, the patient had oliguria (diuresis of 0.18 ml/kg/h). Because of the stable hemodynamics, an adequate volume of transfusion in the previous stages of evacuation, no signs of active bleeding, hyperazotemia (serum urea level of 21.0 mmol/L, creatinine of 457 µmol/L), an increase in the serum creatine kinase level up to 8,128 U/L, AKI was suspected. A renal US was performed, which did not reveal any signs of kidney damage or impaired renal blood flow. Focused echocardiographic examination showed signs of hyperdynamism (left ventricular cavity collapse in systole) and low central venous pressure (IVC diameter of 7 mm with full inspiratory collapse), suggesting hypovolemia.

The patient's medical history has been clarified again. He denied kidney disease. Upon further investigation, it was found that the patient had hardly consumed any liquid during the two days before the injury. THT was conducted; the time of papule resorption was equal to 5 minutes, which corresponded to a severe degree of dehydration.

The calculated infusion volume was 60 ml/kg (5,400 ml) of balanced crystalloid solutions, which were administered according to the protocol [25]: 25 % in the first hour of treatment, the next 25 % — in the following two hours, the last 50 % — until the end of the first day of treatment. In addition, the patient was allowed to drink without restrictions. Upon starting rehydration, diuresis has restored within two hours and amounted to 0.7–2.1 ml/kg/h (4,000 ml per day).

Hemoglobin on the first day of treatment decreased to 77 g/L, hematocrit to 23.7 %, urea level to 18.3 mmol/L, creatinine to 321 µmol/L, creatine kinase to 4,250 U/L. On the third day, the level of urea was 12.7 mmol/L, creatinine was 171 µmol/L, creatine kinase was 2,817 U/L. In the next days, positive clinical and laboratory dynamics was observed. The patient was transferred to the orthopedics department in a moderate condition on the 4th day of treatment.

Clinical case 2

Patient B., a 50-year-old man, was brought to the tertiary care hospital on the second day after the injury with the diagnosis of blast injury, gunshot shrapnel blind non-penetrating wounds of the chest, lumbar area, left buttock, open fracture of the right scapula, right-sided pneumothorax, shrapnel wound of the left lower limb with damage to the superficial femoral artery, open fracture of the left femur. Primary surgical treatment of wounds, thoracostomy, fixation of the fractures with external fixation devices, reconstruction of the left superficial femoral artery “end-to-end”, fasciotomy of the left leg, antibiotic administration, transfusions and fluid therapy were performed at the previous stages of treatment.

Upon admission, the general condition was serious, stable. GCS score 15. Spontaneous breathing through

natural airways, adequate. BP 130/70 mm Hg without sympathomimetics, HR 99 bpm, body temperature 37.0 °C. Hemoglobin level of 97 g/L, hematocrit of 28.9 %. Infusion, antibiotics, VTE and stress ulcer prophylaxis were prescribed.

Despite balanced crystalloid solutions infusion at a rate of 200–400 ml/h, in the first 6 hours, the patient had oliguria (diuresis of 0.19 ml/kg/h). The volume of infusion and transfusion at the previous stages of evacuation was adequate, there were no signs of active bleeding, and hemodynamics remained stable. A blood chemistry test revealed an increase in serum urea to 18.0 mmol/L, creatinine to 378 µmol/L, myoglobin to 1,317 µg/L, and creatine kinase to 10,249 U/L. AKI was suspected. A renal US was performed, with no signs of kidney damage or impaired renal blood flow. Focused echocardiographic examination showed evidence of left ventricular hyperdynamism and complete inspiratory IVC collapse, suggesting hypovolemia.

The patient's medical history has been clarified. He denied kidney disease. During a more detailed investigation, the patient noted that he had not consumed liquid during 24 hours before the injury. THT was conducted; the time of papule resorption was 7 minutes, which corresponded to a severe level of dehydration.

The calculated infusion volume was 60 ml/kg (5,400 ml) of balanced crystalloid solutions, which were administered according to the protocol [25]. The patient was also allowed to drink without restrictions. Against the background of rehydration, diuresis was restored within two hours and amounted to 1 ml/kg/h (2,300 ml per day).

After the first day of treatment, hemoglobin decreased to 80 g/L, hematocrit to 24.4 %, urea level to 17.3 mmol/L, creatinine to 128 µmol/L, creatine kinase to 3,628 U/L. In the next days, positive dynamics was observed. The patient was transferred to the next evacuation phase in a state of moderate severity on the 5th day of treatment.

Clinical case 3

Patient K., a 44-year-old man, was brought to the tertiary care hospital on the second day after the injury with a diagnosis of blast injury, open fractures of the right humerus and both bones of the left forearm, shrapnel wound of the chest, contusion of the right lung, right-sided hemopneumothorax. Primary surgical treatment of wounds, thoracostomy, fixation of the fractures with external fixation devices, antibiotic administration, transfusions and fluid therapy were performed at the previous stages of treatment.

Upon admission, the general condition was serious, stable. GCS score 15. Spontaneous breathing through natural airways, adequate. Blood pressure 120/80 mm Hg without sympathomimetics, heart rate 88 bpm, body temperature 36.8 °C. Hemoglobin level of 89 g/L, hematocrit of 27.8 %. Infusion, antibiotics, VTE and stress ulcer prophylaxis were prescribed.

In the first 6 hours of treatment, despite the infusion of balanced crystalloid solutions at a rate of 200–400 ml/h, the patient had oliguria (diuresis of 0.31 ml/kg/h). Hemodynamics remained stable, there were no signs of active bleeding. The amount of replenishment of blood loss in the previous stages of evacuation was adequate. Due to oliguria, hyperazotemia (blood serum urea increased to 22.9 mmol/L,

creatinine to 333 $\mu\text{mol/L}$) and signs of rhabdomyolysis (blood serum myoglobin elevated to 1,566.5 $\mu\text{g/L}$, creatine kinase to 7,138 U/L), AKI was suspected. No signs of kidney damage or impaired renal blood flow were detected during renal US. Focused echocardiographic examination showed evidence of the left ventricular hyperdynamism and complete inspiratory IVC collapse, suggesting hypovolemia.

The patient's medical history has been clarified again. He denied kidney disease, but noted that practically had not consumed any liquid during 24 hours preceding the injury. THT was performed and was equal to 12 minutes, which corresponded to a severe level of dehydration.

The calculated infusion volume was 60 ml/kg (4,800 ml) of balanced crystalloid solutions, which were administered according to the protocol [25]. In addition, the patient was allowed to drink without restrictions. Against the background of rehydration, diuresis was restored within two hours and amounted to 1.5–2.1 ml/kg/h (3,500 ml per day).

In 12 hours, the amount of hemoglobin decreased to 71 g/L, hematocrit to 21.8 %, urea level to 9.3 mmol/L, creatinine to 92 $\mu\text{mol/L}$, creatine kinase to 4,617 U/L. In the future, positive dynamics was observed. The patient was transferred to the next evacuation phase in a state of moderate severity on the 5th day of treatment.

Discussion

The described cases demonstrate the complexity of the combined effect of blood loss, rhabdomyolysis and dehydration on the patient's condition.

In all three cases, the victims had severe blast injuries with massive blood loss. Accordingly, the main attention was paid to the injury, blood loss and the adequacy of its replenishment both during the history collection and the condition assessment. Adequate volume and composition of infusion-transfusion therapy at the pre-hospital stage; absence of signs of hemodynamic instability; post-hemorrhagic anemia, which masked dehydration; the very nature of the injury, which implies rhabdomyolysis and the risk of kidney damage; the presence of biochemical markers of rhabdomyolysis and hyperazotemia in the blood — all these factors created conditions for oliguria to be considered a sign of AKI, and not hypovolemia. At the same time, hemoconcentration due to dehydration masked the real degree of posthemorrhagic anemia.

Renal US and focused echocardiographic examination helped exclude renal causes of oliguria and revealed signs of hypovolemia, which were confirmed by anamnestic data and THT results. This allowed to choose the correct tactics of fluid therapy and abstain from the inappropriate use of saluretics, thanks to which it was possible to quickly compensate for the fluid deficit, avoid the development of kidney damage and the potential need for renal replacement therapy.

Conclusions

Oliguria is a frequent complication of combat gunshot injury. Although it is most often associated with acute kidney injury from rhabdomyolysis, it should also be considered that in a combat environment, a soldier's access to water may be limited and the injury may be accompanied by dehydration.

In the cases presented by us, the differential diagnosis of the causes of oliguria made it possible to detect signs of severe dehydration, to abstain from the inappropriate use of saluretics, to quickly compensate for the fluid deficit, and to avoid the development of kidney damage and the need for renal replacement therapy.

References

1. Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights. Report on the human rights situation in Ukraine: 1 August 2021 to 31 January 2022. Available from: <https://www.ohchr.org/en/documents/country-reports/report-human-rights-situation-ukraine-1-august-2021-31-january-2022>.
2. Патрульна поліція України. Статистика ДТП в Україні за період з 01.01.2021 по 31.12.2021. Available from: <https://patrolpolice.gov.ua/statystyka/>.
3. Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights. Ukraine: protection of civilians in armed conflict. May 2024 update. UN, 2024. 4 p.
4. Йовенко І.О., Кобеляцький Ю.Ю., Царьов О.В. та ін. Практика інфузійно-трансфузійної терапії кровотеч при тяжкій воєннопальній травмі: питання вибору препаратів і цільових кінцевих точок. Медицина невідкладних станів. 2015. № 2(65). С. 164–170. doi: 10.22141/2224-0586.2.65.2015.79500.
5. Rossaint R., Afshari A., Bouillon B. et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. Crit Care. 2023. Vol. 27(1). P. 80. doi: 10.1186/s13054-023-04327-7.
6. Zafar Gondal A., Foris L.A., Richards J.R. Serum Myoglobin. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470441/>.
7. Bosch X., Poch E., Grau J.M. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. N Engl J Med. 2009. Vol. 361(1). P. 62–72. doi: 10.1056/NEJMra0801327.
8. Кобеляцький Ю.Ю., Царьов О.В., Йовенко І.О. та ін. Рабдоміоліз при мінно-вибуховій травмі: сучасні принципи і власний досвід інтенсивної терапії. Медицина невідкладних станів. 2017. № 2 (81). С. 128–134. doi: 10.22141/2224-0586.2.81.2017.99704.
9. Lieberman H.R., Bathalon G.P., Falco C.M. et al. Severe decrements in cognition function and mood induced by sleep loss, heat, dehydration, and undernutrition during simulated combat. Biol Psychiatry. 2005. Vol. 57(4). P. 422–429. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.11.014.
10. Wansink B., Cardello A., North J. Fluid consumption and the potential role of canteen shape in minimizing dehydration. Mil Med. 2005. Vol. 170(10). P. 871–873. doi: 10.7205/milmed.170.10.871.
11. Manning E.P., Wilson B. Dehydration in extreme temperatures while conducting stability and support operations in a combat zone. Mil Med. 2007. Vol. 172(9). P. 972–976. doi: 10.7205/milmed.172.9.972.
12. Szlyk P.C., Hubbard R.W., Matthew W.T., Armstrong L.E., Kerstein M.D. Mechanisms of voluntary dehydration among troops in the field. Mil Med. 1987. Vol. 152(8). P. 405–407.
13. Taylor K., Jones E.B. Adult Dehydration. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555956/>.
14. Billett H.H. Hemoglobin and Hematocrit. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd ed. / Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W., eds. Boston: Butterworths; 1990. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK259/>.

15. Killeen R.B., Tambe A. *Acute Anemia*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537232/>.
16. Шкурба А.В. Дегідратаційний шок. Інфекційні та паразитарні хвороби: В 3 т. / Возіанова Ж.І. Київ: Здоров'я, 2002. Т. 3. 904 с.
17. Moore F.D., Saunders W.B. *Metabolic Care of the Surgical Patient*. Philadelphia; London: 1959.
18. American College of Surgeons Committee on Trauma. *Advanced trauma life support: student course manual (10th ed.)*. Illinois: American College of Surgeons; 2016. 474 p.
19. Franchi F., Vetrugno L., Scolletta S. *Echocardiography to guide fluid therapy in critically ill patients: check the heart and take a quick look at the lungs*. J Thorac Dis. 2017. Vol. 9(3). P. 477-481. doi: 10.21037/jtd.2017.02.94.
20. Beaulieu Y., Marik P.E. *Bedside ultrasonography in the ICU: part 1*. Chest. 2005. Vol. 128. P. 881-895. doi: 10.1378/chest.128.2.881.
21. Muller J.C., Kennard J.W., Browne J.S., Fecher A.M., Hayward T.Z. *Hemodynamic monitoring in the intensive care unit*. Nutr Clin Pract. 2012. Vol. 27(3). P. 340-351. doi: 10.1177/0884533612443562.
22. Gingham C., Beladan C.C., Iancu M., Calin A., Popescu B.A. *Respiratory maneuvers in echocardiography: a review of clinical applications*. Cardiovasc Ultrasound. 2009. Vol. 7. P. 42. doi: 10.1186/1476-7120-7-42.
23. Kircher B.J., Himelman R.B., Schiller N.B. *Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava*. Am J Cardiol. 1990. Vol. 66. P. 493-496. doi: 10.1016/0002-9149(90)90711-9.
24. Невідкладна хірургія органів черевної порожнини. За ред. Фоміна П.Д., Усенко О.Ю., Березницького Я.С. Київ: Бібліотека «Здоров'я України», 2018. 354 с.
25. Пат. 126705 України, МПК А61М 5/14 (2006.01), А61В 17/00. Спосіб періоперативної інфузійної терапії у хворих при невідкладній патології органів черевної порожнини / О.В. Кравець, О.М. Клігуненко, В.А. Седінкін; заявник і патентовласник ДЗ «ДМА МОЗ України». № u201804645; заявл. 26.04.18; опубл. 27.08.18, Бюл. № 16.
26. Khan T.M., Patel R., Siddiqui A.H. *Furosemide*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499921/>.
27. Кобеляцький Ю.Ю., Йовенко І.О., Царьов О.В. та ін. *Інтенсивна терапія політравми з позицій сучасних міжнародних рекомендацій. Медицина невідкладних станів*. 2013. № 7 (54). С. 9-14.
28. 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.

Received 02.08.2024
Revised 12.08.2024
Accepted 21.08.2024 ■

Information about authors

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

Olha 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@dnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1340-3290>

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

Yuliia Ploshchenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: ploshchenkoyulia@gmail.com; phone: +380 (67) 921-00-16; <https://orcid.org/0000-0003-0538-0164>

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

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 Declaration of Helsinki 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. 9 dated May 24, 2023).

Authors' contribution. D.A. Krishafor — resources, conceptualization, methodology, original draft; O.V. Kravets — conceptualization, methodology, review and editing; O.M. Klygunenko — methodology, review and editing; Yu.O. Ploshchenko, V.A. Sedinkin — review and editing.

Кріштафор Д.А., Кравець О.В., Клігуненко О.М., Площенко Ю.О., Седінкін В.А.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Олігурія на тлі дегідратації при бойовій травмі (серія випадків)

Резюме. Актуальність. Бойова вогнепальна травма значно відрізняється від травми мирного часу. Для бойового поранення характерне превалювання проникних ушкоджень, що збільшує об'єм крововтрати на догоспітальному етапі, та руйнування великих масивів м'язової тканини (рабдоміоліз), яке призводить до гострого ураження нирок. Крім того, бойова травма відбувається в умовах хронічного фонового стресу внаслідок тяжких емоційних і фізичних навантажень, некомфортних погодних умов, позбавлення сну, пиття та їжі. Тому серед солдат в бойових умовах поширене таке явище, як «добровільна дегідратація». У поранених олігурію часто розглядають як результат гострого пошкодження нирок, але

вона також може бути симптомом тяжкої дегідратації. **Метою** нашої роботи було проаналізувати три клінічних випадки олігурії, спричиненої зневодненням, у поранених із бойовою травмою для покращення розуміння тяжкості стану таких постраждалих і удосконалення надання їм медичної допомоги. **Матеріали та методи.** У статті описана динаміка стану трьох чоловіків 35, 50 та 44 років із бойовими вогнепальними пораненнями кінцівок, які надійшли до стаціонару III рівня на другу добу після поранення з олігурією (0,18–0,19 мл/кг/год) і високим рівнем креатиніну (від 333 до 457 мкмоль/л). **Результати.** Усі пацієнти були в свідомості, дихали спонтанно, мали стабільну гемодинаміку та помірну анемію після

гемотрансфузії на догоспітальному етапі. При сфокусованому ультразвуковому дослідженні виявлені гіпердинамія лівого шлуночка й маленька нижня порожниста вена з повним інспіраторним колапсом, що свідчило про гіповолемію. При уточненні анамнезу пацієнти зазначили, що не вживали рідини протягом 1–2 діб до моменту травми. Була проведена проба на гідрофільність тканин, яка показала тяжку дегідратацію в усіх випадках. Об'єм інфузії, розрахований за номограмою П.І. Шелестюка (у модифікації О.В. Кравець та ін.), становив 60 мл/кг збалансованих кристалоїдних розчинів. Після початку регідратації діурез відновився протягом двох годин і становив 0,7–2,1 мл/кг/год у всіх трьох пацієнтів. Рівень креатиніну нормалізувався через 2–4 дні. Через 4–5 днів постраждали в стані середньої тяжкості були переведені

з відділення інтенсивної терапії до профільного відділення або на наступний етап евакуації. **Висновки.** Олігурія є частим ускладненням бойової вогнепальної травми. Хоча найчастіше вона пов'язана з гострим пошкодженням нирок внаслідок рабдоміолізу, слід також враховувати, що в бойових умовах доступ солдат до води може бути обмеженим і травма може супроводжуватися дегідратацією. У представлених нами випадках диференційна діагностика причин олігурії в поранених дозволила виявити ознаки тяжкої дегідратації, відмовитися від недоцільного застосування салуретиків, швидко компенсувати дефіцит рідини та уникнути розвитку пошкодження нирок і потреби в замісній нирковій терапії. **Ключові слова:** бойова травма; дегідратація; рабдоміоліз; «добрівільна дегідратація»

УДК 616.366-089.87:004.81

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.6.2024.1764>

Чуклін С.М., Чуклін С.С.

Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

Сучасне застосування штучного інтелекту при лапароскопічній холецистектомії

Резюме. *Останні досягнення в галузі штучного інтелекту спричинили сплеск застосування комп'ютерного зору (КЗ) в аналізі хірургічного відео. Хірургічні ускладнення часто виникають через помилки в судженні та прийнятті рішень. При лапароскопічній холецистектомії для запобігання ушкодженню жовчних проток зазвичай рекомендується досягнення критичного погляду на безпеку. Однак показники ушкодження жовчних проток залишаються стабільними, імовірно, через непослідовне застосування або погане розуміння критичного погляду на безпеку. Досягнення в галузі штучного інтелекту зробили можливим навчання алгоритмів, які ідентифікують анатомію та інтерпретують хірургічне поле. Методи КЗ на основі штучного інтелекту можуть використовувати дані хірургічного відео для розробки автоматизованих інструментів підтримки прийняття рішень у реальному часі і систем навчання хірургів. Ефективність застосування КЗ при хірургічних процедурах все ще перебуває на стадії ранньої оцінки. В огляді подано найпоширеніші алгоритми глибокого навчання при КЗ і детально описано їх використання в чотирьох прикладних сценах, включно з розпізнаванням хірургічних фаз, анатомії, інструментів і дій при лапароскопічній холецистектомії. У базах даних MEDLINE, Scopus, IEEE Xplore було проведено пошук публікацій до 2024 року. Під час пошуку використовувалися ключові слова «лапароскопічна холецистектомія», «штучний інтелект». Описане на сьогодні застосування КЗ при лапароскопічній холецистектомії є обмеженим. Більшість поточних досліджень зосереджені на ідентифікації робочого процесу й анатомічної структури, у той час як ідентифікація інструментів і хірургічних дій все ще чекає на подальші прориви. Майбутні дослідження щодо використання КЗ при лапароскопічній холецистектомії повинні бути зосереджені на застосуванні в більшій кількості сценаріїв, таких як оцінка навичок хірурга і розробка більш ефективних моделей.*

Ключові слова: *лапароскопічна холецистектомія; штучний інтелект; комп'ютерний зір; критичний погляд на безпеку; огляд*

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, понад три мільйони пацієнтів щороку страждають від серйозних ускладнень, яким можна було б запобігти, 500 000 з них помирають протягом раннього післяопераційного періоду [1]. Численні дослідження показують, що більшість несприятливих випадків пов'язані з інтраопераційними подіями, яким можна було б запобігти, здебільшого через помилки в судженні, які призводять до поведінки та дій, що викликають ускладнення [2]. Отже, інновації, спрямовані на посилення інтраопераційного прийняття рішень, можуть бути ефективними для підвищення безпеки пацієнтів і результатів. Одним з потенційних шляхів є використання штучного інтелекту (ШІ) і нейронних мереж глибокого навчання.

Штучний інтелект і його підгалузь «Глибоке навчання» (DL — Deep Learning) — це галузь інформатики, яка використовує алгоритми для наближення когнітивних функцій людини, таких як вирішення проблем, прийняття рішень, виявлення і класифікація об'єктів [3]. Згідно з визначенням, тривимірна (3D) реконструкція, віртуальна, доповнена і змішана реальність — все, що може самостійно й автоматично здійснювати побудову або проєкцію хірургічних зображень і моделей на підставі медичних зображень без штучної допомоги, класифікується як загальна технологія ШІ [4, 5]. Такі алгоритми, як глибокі нейронні мережі, можна навчити без явного програмування, використовуючи великі обсяги даних, спромогтися передбачати результат

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

на нових даних. Ці методології були застосовані для ідентифікації та класифікації об'єктів на зображеннях і відео. Кінцевим результатом є нове покоління алгоритмів комп'ютерного зору (КЗ), які здатні ідентифікувати цифрові шаблони в піксельних даних, щоб досягти виявлення об'єктів на рівні людини [6]. У минулому нейронна мережа мала двовимірну структуру, що обмежувало її обчислювальну функцію і можливість виконувати складні завдання. Згортовка нейронна мережа (CNN — convolutional neural network) складається з тривимірного розташування вузлів. Кожен вузол, який також називають штучним нейроном, схожий на структуру людського мозку, що наділяє CNN потужними обчислювальними можливостями. Порівняно з традиційною технологією машинного навчання (МН) DL може виконувати масові операції для отримання точніших результатів, покладаючись на CNN. Наприклад, алгоритм DL, навчений шляхом введення попередніх зразків даних, потім розраховує нове завдання. Після того, як дані були введені, вони вставляються у функцію в нейронній мережі для отримання виходу і, зрештою, покладаються на цю функцію чи модель для прогнозування. Тому набір вхідних даних має бути достатньо великим, щоб ця функція могла корелювати результати з достатньою точністю [7]. Алгоритми глибокої нейронної мережі продемонстрували здатність виконувати людські та часто надлюдські когнітивні та перцептивні функції високого рівня, такі як ідентифікація об'єктів і розпізнавання сцен із зображень і відео [8, 9].

Використання ШІ в операційній було обмеженим протягом багатьох років через нездатність навчити комп'ютери точно розуміти зображення за допомогою традиційних методів МН. Однак із розвитком технології DL комп'ютерний зір (computer vision) широко застосовується в медицині і тепер може точно ідентифікувати об'єкти на зображеннях і запам'ятовувати попередні хірургічні події, що спричинило сплеск його застосування для аналізу інтраопераційного відео та забезпечення точної ідентифікації хірургічного втручання, кроків, анатомії, інструментів і рухів у різних процедурах [10]. КЗ — це галузь дослідження, яка вивчає, як комп'ютери можуть розуміти цифрові зображення чи відео, і прагне автоматизувати завдання, які може виконувати зорова система людини [11]. Хоча КЗ показав досить багатообіцяючі результати для різних завдань розпізнавання образів і об'єктів у медицині [12], його застосування в хірургії в реальному часі набагато складніше, оскільки хірургічні відео мають значно більшу складність з точки зору фонового шуму, анатомічних ділянок і різної інтраопераційної інформації [13].

ШІ може відігравати важливу роль у малоінвазивній хірургії (МІХ), і на це є кілька причин [11]. По-перше, у МІХ як при виконанні хірургічної процедури, так і при інтраопераційному прийнятті рішень більшою мірою покладаються на візуальну інформацію порівняно з відкритою хірургією. Отже, майбутнє технологічне вдосконалення розпізнавання зображень на основі ШІ може зменшити навантаження на хірургів щодо прийняття рішень під час операції. По-друге, через МІХ можна отримати багато хірургічних відео. Ці відео можна ви-

користовувати як навчальний набір даних для створення алгоритму МН, одного з піддоменів ШІ. По-третє, тонкі анатомічні структури, такі як судини або нерви, можна візуалізувати під час МІХ у збільшеному вигляді. Хірургічне втручання можна виконувати більш вміло, ніж будь-коли, з розумінням цих складних структур. Навігація зображеннями на основі ШІ також була б неоціненною для цих вимог.

ШІ розширює свою сферу діяльності, починаючи від баз даних і закінчуючи інтраопераційним аналізом відео [14] з акцентом на автоматизацію аналізу робочого процесу, виявлення інструментів, інтраопераційне керівництво й оцінку навичок [15]. Поточні дослідження зосереджені на повному аналізі відео, включно з розпізнаванням хірургічної фази [16, 17]. Під час аналізу хірургічного робочого процесу ключовою метою є автоматичне визначення і сегментація різних етапів процедури, яка цікавить лікаря. У літературі було запропоновано кілька підходів до застосування алгоритмів ШІ для автоматичного аналізу хірургічного робочого процесу, починаючи з більш грубих хірургічних фаз і закінчуючи більш тонкими жестами на рівні руху [18, 19].

Система ШІ також може виконувати сегментацію сцени, включно з анатомічною ідентифікацією, щоб уникнути пошкодження ключових структур, визначення хірургічних інструментів, щоб уникнути випадкового пошкодження суміжних тканин, спричиненого неконтрольованим рухом інструмента [20], і визначення хірургічних дій для оцінки навичок. Використання цієї системи під час операції додатково дозволить здійснювати моніторинг у реальному часі й сприятиме прийняттю рішень, що може підвищити безпеку і покращити результати для пацієнтів. Наприклад, системи допомоги в режимі реального часу можуть попереджати хірургів про неправильні площини дисекції, хибні маневри або можливі ускладнення [20]. Точне визначення анатомічних орієнтирів і дій хірургічних інструментів може надавати автоматизовану допомогу хірургам, одночасно сповіщаючи їх про потенційні несприятливі події [21]. Під час інтраопераційних інструкцій ШІ допомагає хірургам за допомогою інформації в реальному часі, точної навігації та накладень доповненої реальності покращити результати операції [22].

Передумови використання штучного інтелекту при лапароскопічній холецистектомії

Лапароскопічна холецистектомія (ЛХ) є загальноприйнятою процедурою при доброякісних захворюваннях жовчного міхура (ЖМ) [23] і є одним з найпоширеніших мінімально інвазивних абдомінальних втручань у планових і невідкладних випадках [24], яке широко використовується в лікарнях різного рівня. Зокрема, її щорічно проводять майже мільйону громадян США [25]. Незважаючи на те, що популярність роботизованої хірургії останніми роками зростає, попит на ЛХ залишається високим, і очікується, що кількість виконаних операцій продовжить зростати в майбутньому через збільшення пацієнтів похилого віку [26]. Однак існує висока варіабельність періопераційних результатів

[27, 28]. ЛХ може бути відносно легкою в пацієнтів з незапаленим ЖМ, але буває нестандартною і складною при щільних зрощеннях, фіброзі, запаленні оточуючих тканин і тяжкому холециститі [29]. Ці надскладні процедури можуть призвести до подовження операції, більшої втрати крові та підвищення ризику ускладнень [24, 30]. Тривалість операції, що часто використовується як показник складності хірургічного втручання, значною мірою залежить від навичок і досвіду, що різняться в хірургів, які виконують ЛХ [14].

Під час ЛХ можливі побічні ефекти, такі як пошкодження жовчної протоки і кишок, витік жовчі, кровотеча, з частотою 1,5 % [25, 32–34]. Як показало опитування гепатобіліарних спеціалістів у деяких країнах, включно з Японією, Кореєю, Тайванем і США (n = 614), 72,3 % усіх респондентів були причетні до травми жовчної протоки або інших ускладнень при ЛХ [35]. Ушкодження жовчних проток (УЖП) є найбільш поширеним і серйозним ускладненням холецистектомії і часто є дуже тяжким, що призводить до повторної операції, тривалого відновлення, значного медичного, психологічного і соціально-економічного навантаження [36]. Частота ятрогенних УЖП зростає втричі з упродовженням лапароскопії і на сьогодні ускладнює 1 з 200–300 ЛХ [25]. Орієнтовна частота значних УЖП, яка становила від 0,1 до 0,3 % під час відкритої холецистектомії, зростає при ЛХ приблизно до 0,4–0,6 % [23], а іноді й до 1,5 % [37].

УЖП найчастіше виникає внаслідок помилкової ідентифікації спільної жовчної протоки (СЖП) як міхурової протоки (МП) до та під час дисекції трикутника Calot [38]. Аберантні печінкові протоки також можуть бути помилково ідентифіковані як міхурова протока або артерія [39]. Вважається, що на точність розпізнавання анатомічних орієнтирів впливають індивідуальні відмінності, зумовлені досвідом хірурга. Опитування в Японії з використанням Національної клінічної бази даних показало, що хірургічні результати при гострому холециститі, який лікували хірурги, сертифіковані Японським товариством ендоскопічної хірургії (JSES), були значно кращими, ніж результати лікування несертифікованими хірургами [40]. Водночас впевненість при виконанні цієї дуже поширеної хірургічної процедури на тлі варіабельності операційних труднощів при ЛХ призвела до недостатнього виконання вказівок з безпеки, через що не відбулося зниження частоти УЖП [41].

Для зменшення УЖП було рекомендовано декілька безпечних інтраопераційних підходів, таких як критичний погляд на безпеку (CVS — critical view of safety), інтраопераційна візуалізація жовчовивідних шляхів і субтотальна холецистектомія за різних обставин під час ЛХ [32, 42]. CVS Strasberg є найбільш прийнятним і прийнятим заходом безпеки для запобігання УЖП [29, 43, 44]. Він складається з візуалізації лише 2 структур, МП і міхурової артерії (МА), які входять у ЖМ, після початкової дисекції трикутника Calot і міхурової пластинки. Однак відмінності в інтерпретації з боку хірургів можуть спричинити значні розбіжності в досягненні CVS, що фактично є низьким. Базовий рівень завершення CVS у проспективному дослідженні в Страсбурзі (Франція)

становив лише 15,9 % [45]. Крім того, у попередньому дослідженні багатьох лікарень у Китаї досягнення CVS коливалося від 1,92 до 11,98 % [46]. Як наслідок, одним із ключових факторів, що сприяє підвищенню показника УЖП при ЛХ, є низький рівень CVS. Було показано, що тайм-аут для оцінки CVS під час ЛХ збільшує швидкість інтраопераційного досягнення CVS, що може призвести до зменшення ускладнень [45].

З огляду на те, що неправильна ідентифікація анатомічних ділянок або орієнтирів під час ЛХ є домінуючим фактором, що сприяє УЖП, правильне розпізнавання цих структур є фундаментальним для безпечної операції [32]. Один із способів потенційно покращити прийняття хірургічних рішень і запобігти несприятливим подіям — це надання хірургам вказівок у режимі реального часу для розширення їхньої ментальної моделі [11]. Цьому можуть допомогти досягнення в галузі ШІ, який точніше і надійніше відображав би анатомічні структури для безпечнішої ЛХ [47, 48]. Концептуальні хірургічні уявлення про релятивізацію операційного ризику, а також необхідна аргументація щодо складних анатомічних структур і ретельний розгляд потенційних наслідків та ускладнень, що виникають внаслідок хірургічних дій, роблять ЛХ ідеальною процедурою-мішенню для хірургічного ШІ [49]. Багато хірургічних відео можуть стати основою для створення ШІ з колективною хірургічною свідомістю, яка включає знання і досвід світових експертів-хірургів [13].

У сучасних операційних автоматизована оцінка хірургічної безпеки набуває все більшого значення [6, 50]. Розпізнавання хірургічної фази поступово стає важливою основою для моніторингу хірургічного процесу, планування роботи хірургів, прогнозування майбутніх подій, оповіщення й пропозиції модифікацій тощо [51]. Крім того, автоматична сегментація хірургічного відео може також допомогти полегшити оцінку навичок хірурга і підвищити ефективність документування хірургічних звітів. У попередніх дослідженнях для розпізнавання фаз ЛХ використовували сигнали хірургічних інструментів [52, 53]. Однак інформація про використання інструмента значною мірою покладається на ручну анотацію або додаткові вбудовані датчики [52]. Розпізнавання хірургічної фази виключно на основі візуальної інформації є перспективним напрямком, але досить складним завданням. Основні труднощі полягають у високій варіабельності операції та недостатній інформативності відеозаписів операцій через кровотечу і рух камери. З часом оцінка безпеки ЛХ потребує вдосконалення, що може бути вирішено за допомогою ШІ [54].

Анотування відео і моделі штучного інтелекту при лапароскопічній холецистектомії

Успішним застосуванням глибокого навчання є комп'ютерний зір, що є алгоритмом, призначеним для розпізнавання сцен і об'єктів на зображеннях і відео [55]. Алгоритми КЗ нещодавно показали добрий результат у розпізнаванні хірургічних фаз при ЛХ без побічних ефектів [16, 56], а також багатообіцяючі результати під

час ЛХ щодо здатності ШІ перевіряти CVS [54]. Моделі КЗ можуть автоматично оцінювати зовнішній вигляд ЖМ [28, 57], коригувати передопераційні оцінки труднощів операції [58] і припускати, який випадок більше підходить для стажиста чи досвідченого хірурга. На підставі алгоритмів були розроблені різноманітні моделі ШІ для оцінки ЛХ (табл. 1).

У дослідженні Cheng зі співавт. [14] було використано дві моделі. По-перше, згорткову нейронну мережу як візуальну модель — для захоплення просторових характеристик відеоданих ЛХ. Показово, що CNN — це тип глибокого навчання, який дозволяє мережі самостійно вибирати функції, які, швидше за все, покращать ефективність навчання [84]. Чотирма найсучаснішими згортковими нейронними мережами є Alexnet, VGG19, GoogleNet і Resnet101 [61]. По-друге, мережу тривалої короткочасної пам'яті (LSTM — Long Short-Term Memory) — для аналізу тимчасової інформації в міру розвитку операції. LSTM оптимізувала точність класифікації шляхом поєднання даних про кадр і крок процедури. Її використовували для обробки виходу з візуальної моделі для поліпшення ідентифікації фаз за допомогою CNN [16, 17]. Поєднання CNN і LSTM дає штучному інтелекту можливість розпізнавання часу, а потім розуміння попередніх хірургічних подій, що значно підвищує точність розпізнавання, навіть якщо є лише коротка пам'ять, наприклад 1 хв попередньої пам'яті [10, 59, 85]. ЛХ було розподілено на шість основних фаз [14]: 1) встановлення доступу (establish access — EA); 2) лізис спайок (AL — adhesion lysis); 3) мобілізація печінково-міхурового трикутника (ПМТ) (mobilize the hepatocystic triangle — MHT); 4) дисекція ЖМ від ложа печінки (DGB — dissect gallbladder from liver bed); 5) очищення операційної ділянки (COR — clear the operative region); 6) видалення ЖМ (extract the gallbladder — EG). Початкова і кінцева точки кожної фази визначалися хірургічною процедурою або рухом інструмента (табл. 2). Фази AL і COR не обов'язково були наявні під час операції. Загальна точність моделі становила 91,05 % [14].

Jin зі співавт. [59] запропонували аналіз хірургічних відео, заснований на новій рекурентній згортковій мережі (SV-RCNet), спеціально для автоматичного розпізнавання робочого процесу з хірургічних онлайн-відео, що є ключовим компонентом для розробки контекстно-залежних систем комп'ютерного втручання. Відеозаписи ЛХ ділили на 8 основних хірургічних фаз: P0 — введення троакара; P1 — підготовка; P2 — дисекція трикутника Calot; P3 — кліпування і відрізання; P4 — дисекція ЖМ; P5 — пакування ЖМ; P6 — очищення та коагуляція; P7 — ретракція ЖМ. На відміну від попередніх методів, які використовують візуальну і тимчасову інформацію окремо, пропонується SV-RCNet бездоганно інтегрує згорткову і рекурентну нейронну мережу для формування нової архітектури для повного використання переваг зорових особливостей, отриманих з хірургічних відео. На підставі високоякісних результатів SV-RCNet і впорядкованої структури хірургічних відео автори розробили схему висновку на основі попередніх знань (PKI — prior knowledge inference) для

підвищення узгодженості фазових прогнозів і значного поліпшення точності розпізнавання. Така стратегія додатково покращує узгодженість результатів і значно підвищує ефективність. Для перевірки SV-RCNet було проведено масштабні експерименти з набором даних MICCAI 2016 (Modeling and Monitoring of Computer Assisted Interventions) і Cholec80. Ця модель не тільки забезпечила високу продуктивність, але й значно перевершила найсучасніші на той час методи, досягнувши точності у 81,7 %.

У своєму дослідженні Namazi зі співавт. [60] розробили метод під назвою «Виявлення хірургічної фази з використанням системи глибокого навчання» (SPD-DLS — Surgical Phase Detection using a Deep Learning System) для ідентифікації хірургічних фаз із відеозаписів лапароскопічних процедур. Відео операції ділили на сім основних фаз: P0 — підготовка; P1 — дисекція трикутника Calot; P2 — кліпування і відсічення; P3 — дисекція ЖМ; P4 — пакування ЖМ; P5 — ретракція ЖМ; P6 — очищення і коагуляція. Використовували CNN з подальною моделлю LSTM для врахування просторової та часової інформації при ідентифікації фаз операції на відеокадрах. Для оцінки отриманої моделі використовували загальнодоступний набір даних Cholec80, який містить 80 відеозаписів ЛХ. Результати показали значне поліпшення автоматичної ідентифікації фаз операції як у режимі реального часу (точність 96,3 %), так і в автономному режимі (точність 90,8 %) порівняно з існуючими на той час методами, які використовували той самий набір даних.

У своїй праці Abiyev зі співавт. [65] використали архітектуру VATT (Video-Audio-Text Transformer) для побудови моделі, яка може розпізнавати хірургічні фази з відео. VATT використовує найсучасніші моделі вбудовування тексту і зображень — ViT (Vision Transformer) і BERT (Bidirectional Encoder Representations from Transformers) [86]. Кодер відео (ViT) приймає на вхід необроблені відеокадри і витягує послідовність векторів ознак з кожного кадру. Потім ці вектори ознак подаються на кодер Transformer, який використовує позиційне кодування для вивчення ієрархічного подання відеопослідовності. Кодер тексту (BERT) приймає на вхід послідовність слів або символів і подає текст у вигляді послідовності вкладених токенів. Ці вставки токенів потім подаються на другий кодер Transformer, який вивчає подання тексту, що фіксує семантичні й синтаксичні зв'язки між словами. Завданням цієї моделі є розпізнавання фази хірургічного відео. Використовувався набір даних Cholec80, який складається із семи фаз: підготовка, дисекція трикутника Calot, кліпування і розрізання, дисекція ЖМ, пакування ЖМ, очищення та коагуляція, ретракція ЖМ (рис. 1). Точність автоматичного розпізнавання фаз хірургічного втручання в цій праці становила 91 %.

Крім того, було запропоновано модель глибокого навчання з LSTM для оцінки часу, що залишився до кінця [88]. Проте вважається, що LSTM не є бажаним для інтраопераційної ідентифікації хірургічної фази, оскільки часто трапляються неочікувані інтраопераційні події [63]. Тому була розроблена система ШІ для роз-

Таблиця 1. Різноманітні моделі ШІ для оцінювання лапароскопічної холецистектомії

Автори дослідження	Рік	Модель	Точність (%)
<i>Ідентифікація операційних дій (хірургічних фаз)</i>			
Twinanda A.P. et al. [16]	2017	EndoNet	84
Jin Y. et al. [59]	2018	SV-RCNet	81,7
Namazi B. et al. [60]	2018	SPD-DLS	96,3 (90,8)
Loukas C. [61]	2019	Alexnet VGG19 GoogleNet Resnet101	73 81 78 86
Cheng K. et al. [14]	2022	CNN+LSTM	91,05
Golany T. et al. [62]	2022	Resnet50 MS-TCN	78 89
Ward T.M. et al. [28]	2022	PGS-only PGS-combo	
Shinozuka K. et al. [63]	2023	EfficientNet	96
Fujinaga A. et al. [38]	2023	EfficientNet-B7	96
Wu S. et al. [64]	2023	SurgSmart	88,61
Abiyev R.H. et al. [65]	2024	VATT	91
Hegde S.R. et al. [66]	2024	3D CNN	90
<i>Ідентифікація анатомічної будови</i>			
Korndorffer J.R. et al. [67]	2020	Temporal-ConvNet	81
Mascagni P. et al. [68]	2021	EndoDigest	91
Tokuyasu T. et al. [69]	2021	YOLOv3 learning model	
Madani A. et al. [13]	2022	GoNoGoNet CholeNet	94
Liu R. et al. [70]	2022	SurgSmart	71
Laplante S. et al. [55]	2023	GoNoGoNet	92
Khalid M.U. et al. [71]	2023	GoNoGoNet	
Nakanuma H. et al. [72]	2023	YOLOv3 learning model	
Endo Y. et al. [73]	2023	YOLOv3 learning model	
Mascagni P. et al. [54]	2022	DeepCVS	71,9
Kawamura M. et al. [48]	2023	EfficientNet-B5	79,5
Fujinaga et al. [38]	2023	EfficientNet-B7	96
Abbing J.R. et al. [74]	2023	Resnet18 Resnet50 EfficientnetV2	41,73 84,3 61,6
Wu S. et al. [64]	2023	SurgSmart	98,49
Leifman G. et al. [75]	2023	Resnet50	85
Mascagni P. et al. [76]	2024	SurgFlow	
Petracchi E.J. et al. [77]	2024	YOLOv8 learning model	100
Tashiro Y. et al. [47]	2024	Eureka + ICG	
Smithmaitrie P. et al. [78]	2024	YOLOv7	95,9
<i>Ідентифікація інструментів</i>			
Choi B. et al. [79]	2017	YOLO	72,26
Wang S. et al. [80]	2017	VGGNet i GoogLeNet	60,5
Hu X. et al. [81]	2017	AGNet	91,1
Jin A. et al. [82]	2018	Faster R-CNN	63,1
Aspart F. et al. [83]	2022	ClipAssistNet	

Таблиця 2. Хірургічні фази під час ЛХ [14]

Фаза		Початкова/кінцева точка
I	Встановлення доступу	Початок: введення камери Кінець: остання голка троакара видалена
II	Лізіс спайок	Початок: підготовка до роз'єднання зрощень електрогачком Кінець: адгезія завершена
III	Мобілізація гепатоміхурового трикутника	Початок: електричним гачком з'єднують тканини печінково-міхурового трикутника Кінець: гачок зникає з поля зору або початок дисекції ЖМ від ложа печінки
IV	Дисекція ЖМ від ложа печінки	Початок: розтин брижі ЖМ Кінець: вихід ЖМ з ложа печінки
V	Очищення операційної ділянки	Початок: очищення ділянки марлею, каутером або аспиратором Кінець: інструмент зникає з поля зору
VI	Видалення ЖМ	Початок: щипці, що утримують ЖМ Кінець: ЖМ зникає з поля зору

пізнання основних етапів як простих, так і складних процедур ЛХ з потенційно вищим рівнем ускладнень [62]. Кожне відео було анотовано відповідно до наступних фаз: 1) введення троакара; 2) підготовка; 3) дисекція трикутника Calot; 4) кліпування та відсічення; 5) відсічення ЖМ; 6) упаковка ЖМ; 7) очищення та гемостаз; 8) видалення ЖМ. Крім того, дві спеціальні фази були використані в анотації. По-перше, сегменти, у яких камера не була розміщена всередині тіла, були позначені як «поза тілом». По-друге, сегменти, у яких камера не була сфокусована на інструментах і не виконувалася хірургічна дія, позначалися як «неактивні» [62]. Щоб проаналізувати здатність моделі ШІ розпізнавати основні хірургічні фази у відеозаписах аномальних або складних процедур ЛХ, хірурги-експерти також визначили набір важливих побічних ефектів [62]. Експерти узгодили такий перелік побічних явищ, які були анотовані (за наявності): 1) сильна кровотеча; 2) перфорація ЖМ; 3) великий витік жовчі; 4) випадкова знахідка. На додаток до анотації фаз і побічних ефектів також були зібрані анотації щодо рівня складності кожної процедури [62]. Рівень складності оцінювався за шкалою від 1 до 5 на підставі інтраопераційних параметрів. Фактори для визначення рівня складності включали стан ЖМ (на основі шкали Parkland Grading Scale для класифікації нерухомих зображень холециститу [30, 31]), наявність інтраабдомінальних спайок, нормальність анатомії, використовуваний пристрій для закриття протоки, ефективність інтраопераційної холангіографії, вимоги до часткової або відкритої холецистектомії та інтраопераційні побічні ефекти. Анотації рівнів складності й ускладнень були використані для оцінки здатності моделі ШІ точно розпізнавати хірургічні фази при складній ЛХ [62]. Останнім завданням анотації був опис CVS, якщо його було досягнуто, під час фази дисекції трикутника Calot [62]. Дотримувалися трьох критеріїв, визначених SAGES, щоб анотувати досягнення CVS: 1) ПМТ очищений від жирової та фіброзної тканини; 2) нижня третина ЖМ відокремлена від печінки, щоб оголити міхурову пластинку; 3) видно дві структури, що входять у ЖМ. У цій праці застосовували архітектуру глибокої

залишкової згорткової нейронної мережі під назвою Resnet50, щоб витягти ознаки з кадрів ЛХ [62]. Хоча модель Resnet50 вчиться ідентифікувати хірургічні фази лише на підставі інформації з одного кадру, мета праці полягала також у тому, щоб включити часові шаблони у відео ЛХ [62]. Це пов'язано з тим, що кадри до і після даного моменту часто корисні або навіть необхідні для розуміння основного кадру. Для стадії часової агрегації [62] використовували варіант мережевої архітектури, відомої як мережа багатоступеневої тимчасової згортки (MS-TCN — multi-stage temporal convolutional network) [87]. Модель першого етапу (Resnet50) досягла загальної точності класифікації 78 % [95% ДІ 75,8–80,1 %] на тестовому наборі. Модель другого етапу (MS-TCN), яка включала часову інформацію по всьому відео, отримала вищу точність, досягнувши 89 % [95% ДІ 87,1–90,6 %] на тестовому наборі [62]. Коли тяжкість запалення ЖМ збільшувалася від 1 до 3 за Parkland, точність моделі лінійно знижувалася з 92 % [95% ДІ 90,2–94,0 %] до 88 % [95% ДІ 81,8–92,3 %]. На рівнях складності 4 і 5 точність моделі становила 81 % [95% ДІ 78,9–83,1 %]. Модель досягла точності 87 % [95% ДІ 82,5–90,7 %] на відео з перфорацією ЖМ і 77 % на одному відео з великим витіком жовчі. На відео без ускладнень модель досягла середньої точності 90 % [95% ДІ 88,0–91,7 %]. Отже, як і очікувалося, при ускладненій ЛХ модель ШІ мала нижчу точність.

Resnet50 була візуальною мережею і в іншому дослідженні [28]. Анотовані хірургічні етапи включали [28] розміщення порту, ретракцію дна, звільнення очереви-ни ЖМ, дисекцію трикутника Calot, інтраопераційну холангіограму, кліпування міхурової артерії, пересічення міхурової артерії, кліпування міхурової протоки, пересічення міхурової протоки, видалення ЖМ з ложа печінки і пакування. Були навчені дві різні моделі K3, PGS-only і PGS-combo (PGS — Parkland grading scale), щоб класифікувати запалення ЖМ на репрезентативному зображенні кожного випадку, що показує початковий вигляд ЖМ. Модель ШІ допомагала визначити ступінь запалення ЖМ, що є прогностичною ознакою інтраопераційного перебігу холецистектомії [28].

Відео ЛХ використовувалися для навчання глибоких нейронних мереж [13] для досягнення двох цілей: 1) визначення безпечної зони дисекції (зона Go) і небезпечної зони дисекції (зона No-Go) і 2) визначення цільової анатомії, включно з ЖМ, печінкою і ПМТ. Зона Go була визначена як ділянка, розташована в ПМТ (ближче до нижнього краю ЖМ), яка вважається безпечною для продовження дисекції з низькою імовірністю значного ушкодження жовчної протоки. Заборонена зона

була визначена як глибша ділянка у ПМТ, де подальша дисекція вважалася непотрібною та небезпечною з неприйнятною імовірністю спричинити серйозне ушкодження жовчної протоки. Зона No-Go також включала печінково-дванадцятипалу зв'язку, ворота печінки й усі нижчі структури. Моделі, використані в цьому дослідженні, були розроблені для виконання семантичної сегментації, яка є формою завдання КЗ, за допомогою якої об'єкт ідентифікується і виділяється вздовж його

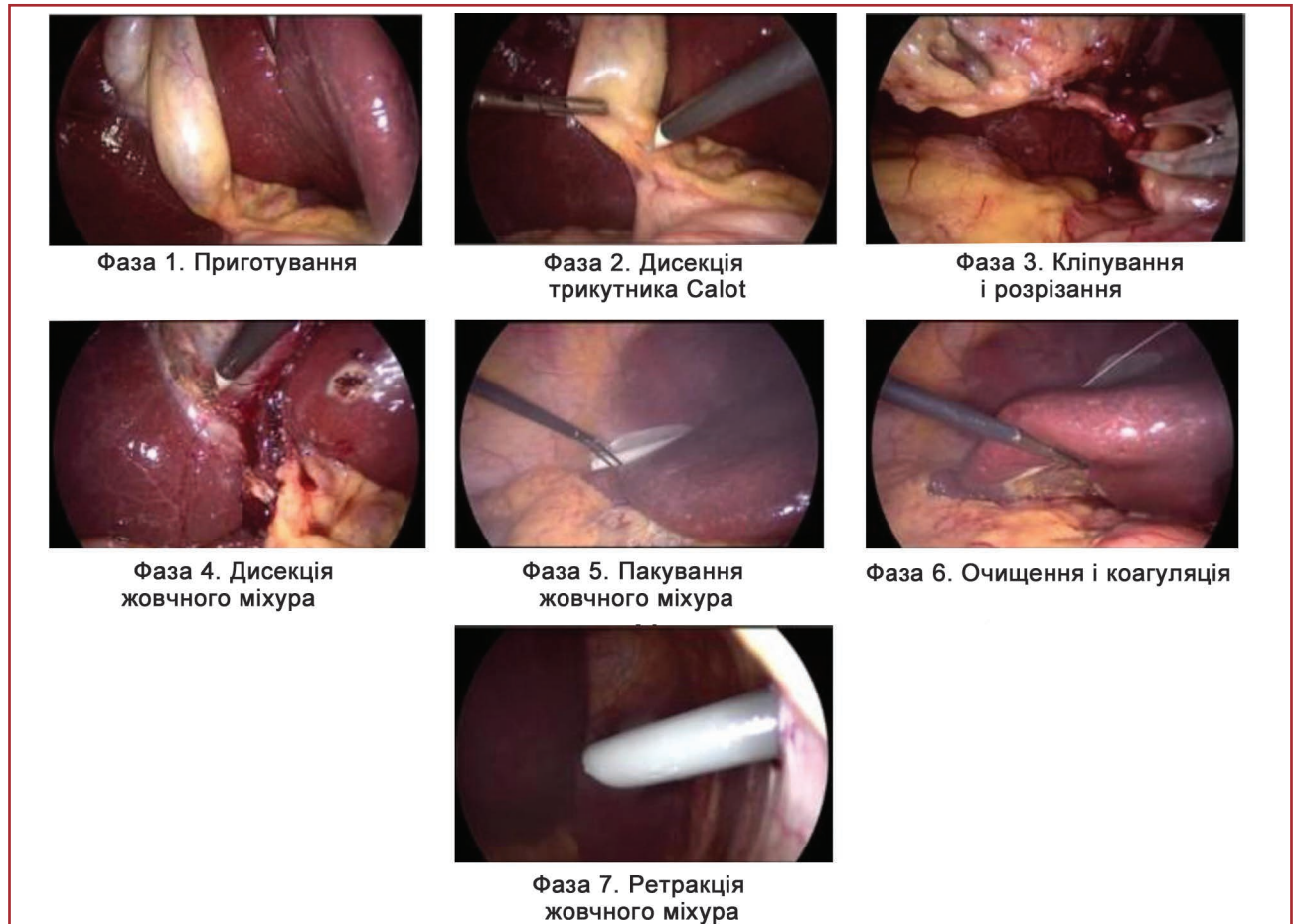


Рисунок 1. Зразки відеокадрів семи різних фаз хірургічних операцій з набору даних *Cholec80* ([65], ліцензія CC BY)

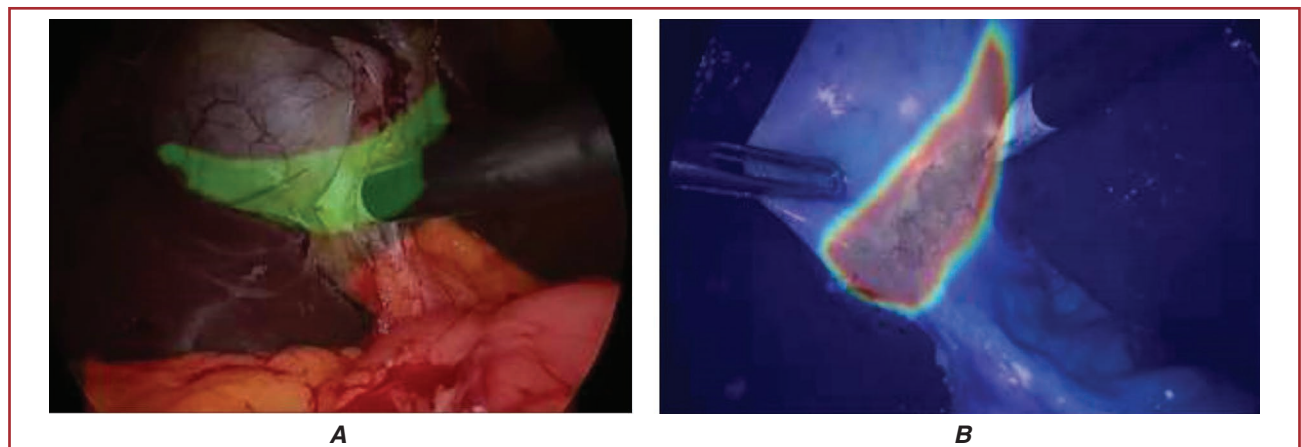


Рисунок 2. *GoNoGoNet*: **A)** кожен піксель є (виділено) або не є (не виділено) частиною зони *Go*; **B)** теплова карта: кожен піксель позначається як імовірність бути частиною зони *Go* (червона ділянка: найвища ймовірність; синя ділянка: найменша ймовірність) ([13], www.youtube.com/@aminmadani)



Рисунок 3. Огляд 8 хірургічних фаз (P1-P8). Кадри були взяті з анотацій однієї операції ЛХ ([61], ліцензія CC BY-NC-ND 4.0)

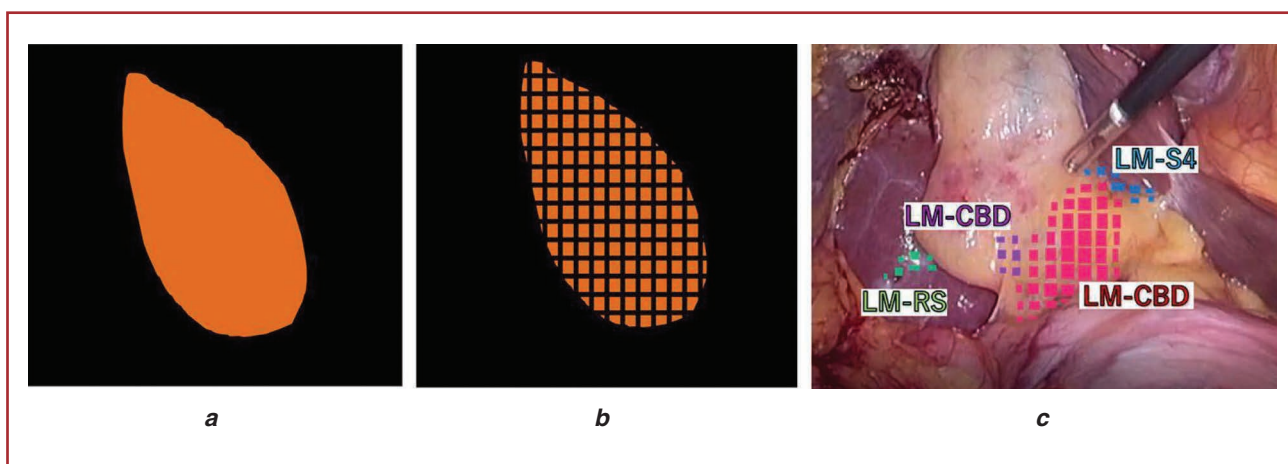


Рисунок 4. Навчена модель YOLOv3 вказує на кожен орієнтир у вигляді поширених кольорових маленьких плиток, які показують положення та форму відповідних орієнтирів ([72], з дозволу авторів)

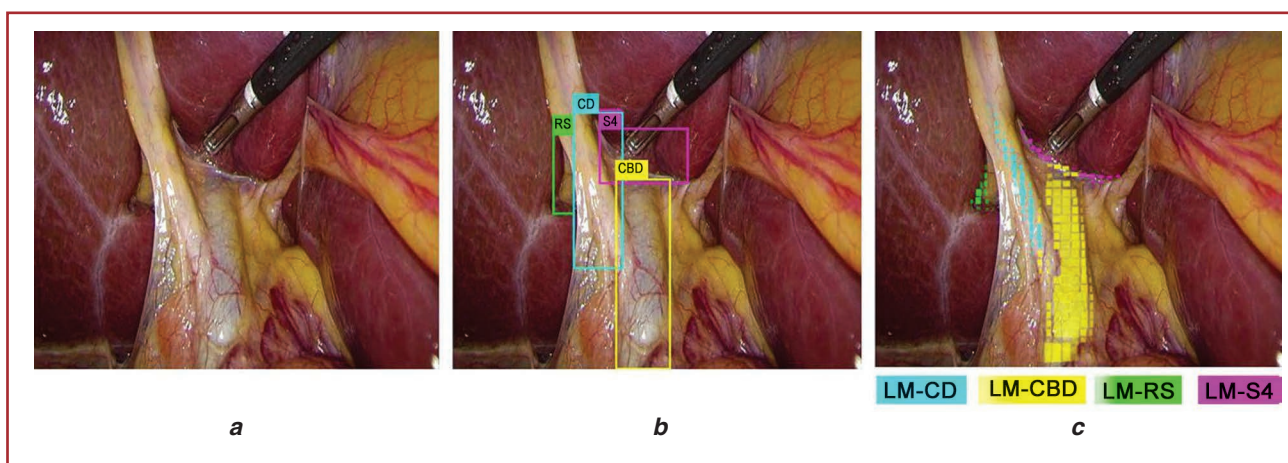


Рисунок 5. Оцінювальне відео обмежуючого та плиткового дисплея. LM-CD — синій, LM-CBD — жовтий, LM-RS — зелений, LM-S4 — рожевий ([72], з дозволу авторів)

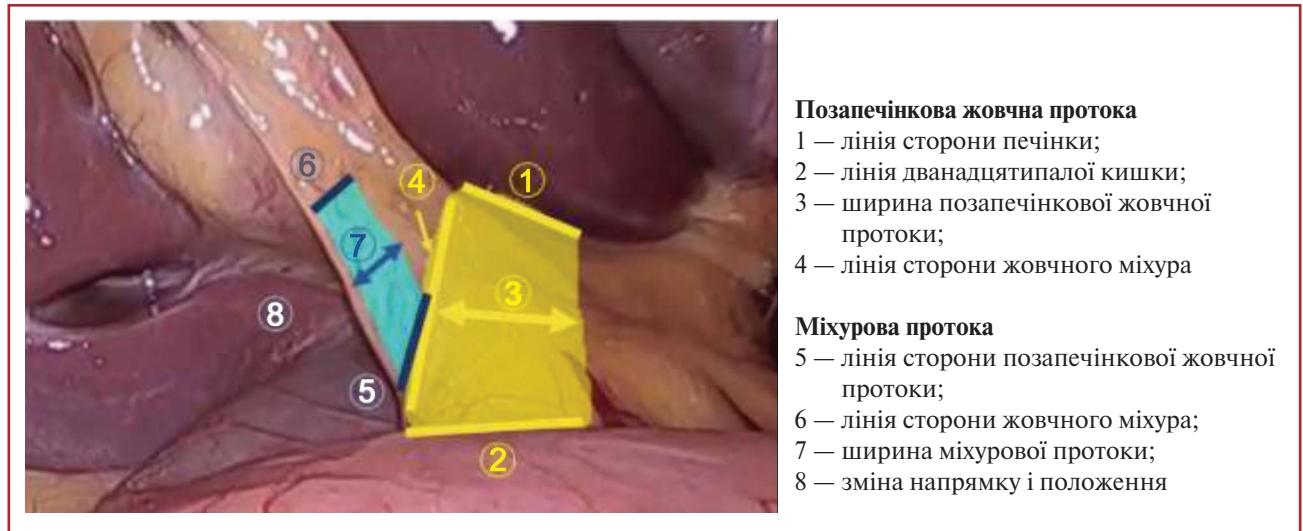


Рисунок 6. Класифікація EHBD і CD ([73], ліцензія CC BY 4.0)

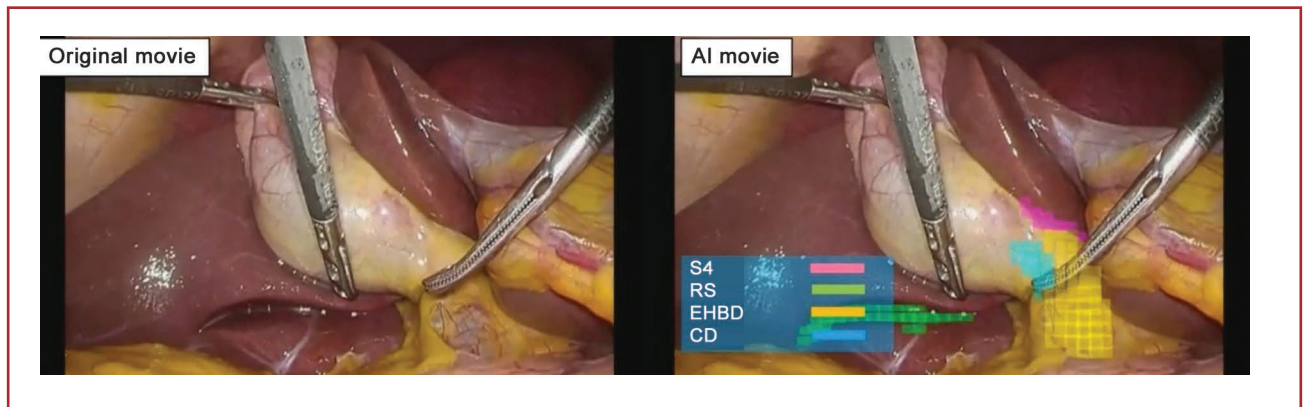


Рисунок 7. ШІ показує чотири орієнтири під час ЛХ: S4 — нижній край IV сегмента печінки; RS — борозна Rouviere; EHBD — позапечінкова жовчна протока; CD — міхурова протока ([73], ліцензія CC BY 4.0)

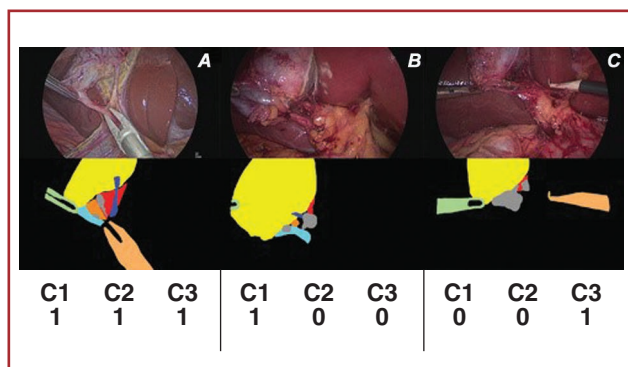


Рисунок 8. Приклади зображень, включених до набору даних CVS (перший рядок), їх відповідна ручна сегментація (другий рядок) і анотовані критерії CVS (досягнуто = 1; не досягнуто = 0, третій рядок): А) досягнутий CVS; В) досягається лише критерій 2 структур через неповне розсічення між міхуровою артерією та міхуровою пластинкою; С) досягається тільки критерій міхурової пластинки через неповне розшарування між міхуровою артерією та протокою ([54], з дозволу авторів)

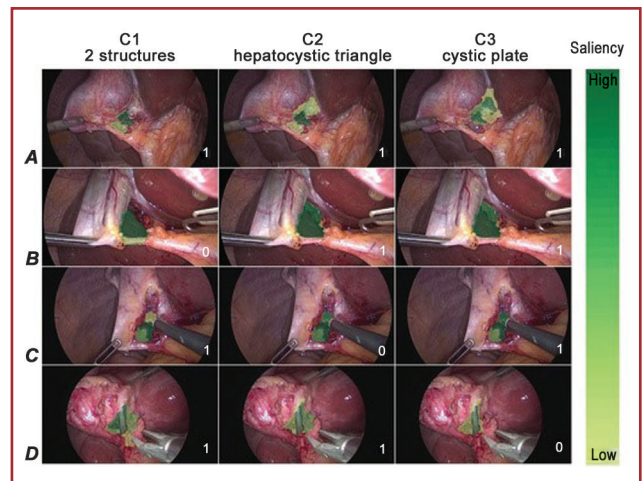


Рисунок 9. Карти помітності, що підсвічують пікселі у вхідних лапароскопічних зображеннях, які найбільше сприяли прогнозуванню DeepCVS. Карту помітності показано для кожного з 3 критеріїв CVS (досягнуто = 1; не досягнуто = 0) для 4 лапароскопічних випадків (A, B, C і D). Усі критерії були правильно передбачені моделлю ([54], з дозволу авторів)

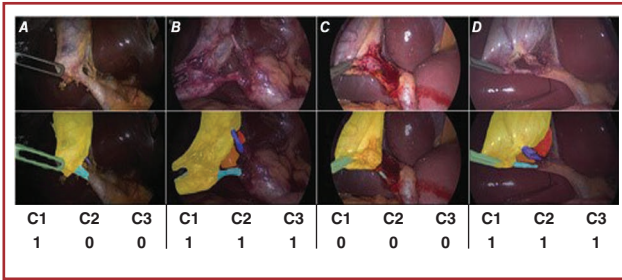


Рисунок 10. Якісні результати DeepCVS. Лапароскопічні зображення надходять до моделі (перший рядок), яка виводить маски сегментації (другий рядок) і прогнози критеріїв CVS (досягнуто = 1; не досягнуто = 0, третій рядок) ([54], з дозволу авторів)

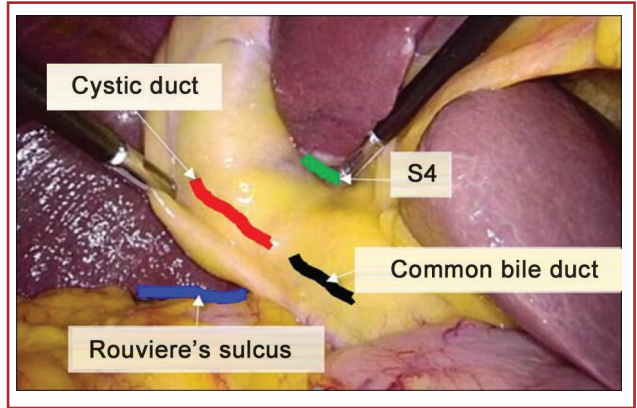


Рисунок 11. Фотографія анатомічних орієнтирів у трикутнику Calot: спільна жовчна протока (common bile duct), міхурова протока (cystic duct), нижній край лівого медіального сегмента печінки (S4) і борозна Rouviere (Rouviere's sulcus) ([69], ліцензія CC BY 4.0)

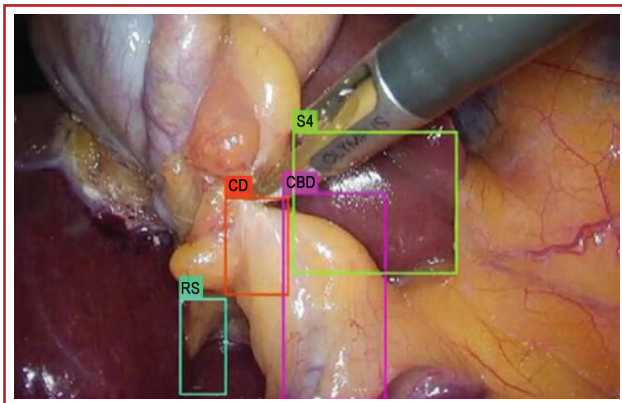


Рисунок 12. Обмежувальні рамки для кожного орієнтира як вихідне зображення YOLOv3. CD — міхурова протока; CBD — спільна жовчна протока; S4 — нижній край лівого медіального сегмента; RS — борозна Rouviere ([69], ліцензія CC BY 4.0)

Ступінь	Жовчний міхур	Спайки
I Легкий	Нещільний, тонкий, сірий/рожевий або навантажений жиром	Немає спайок або прості спайки до кишені Hartmann
II Помірний	Мукоцеле, водянка або наповнений великими каменями	Прості анатомічні спайки
III Тяжкий	Холестит, емпієма, гангрена, фіброз	Патологічні щільні спайки або залучена дванадцятипала кишка

Рисунок 13. Посібник з аотаціями щодо хірургічних труднощів при лапароскопічній холецистектомії ([74], ліцензія CC BY-NC-ND 4.0)

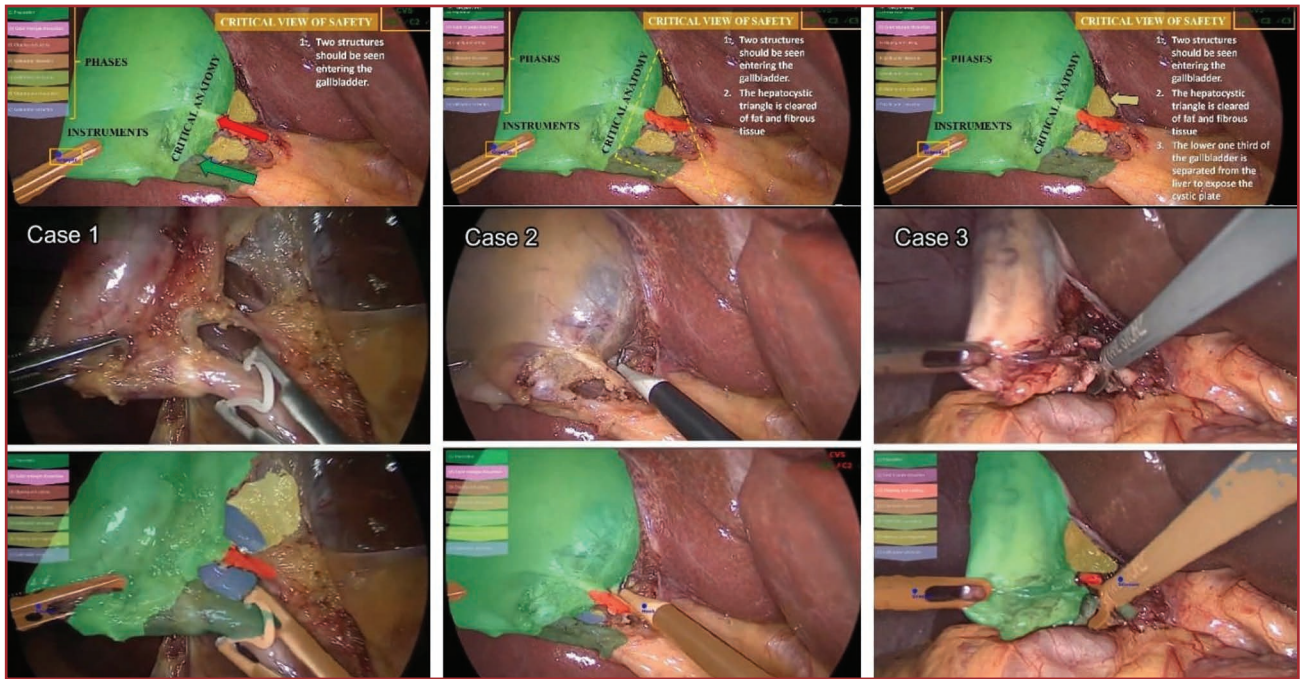


Рисунок 14. Використання ШІ для ідентифікації анатомічних структур під час лапароскопічної холецистектомії ([76], з дозволу авторів)

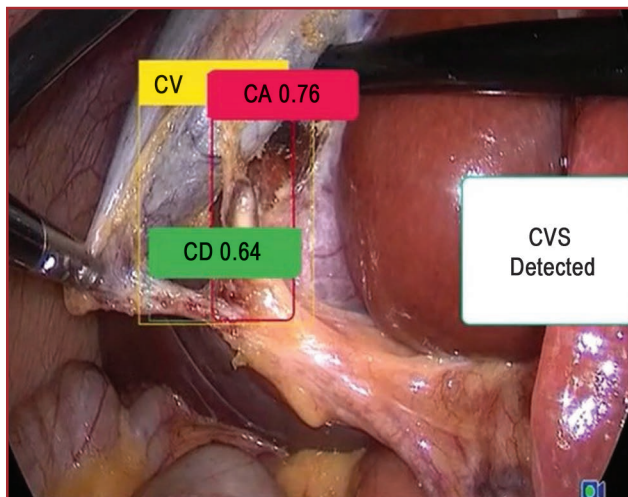


Рисунок 15. Ідентифікація ШІ анатомічних структур при ЛХ у реальному часі ([77], дозвіл STM)

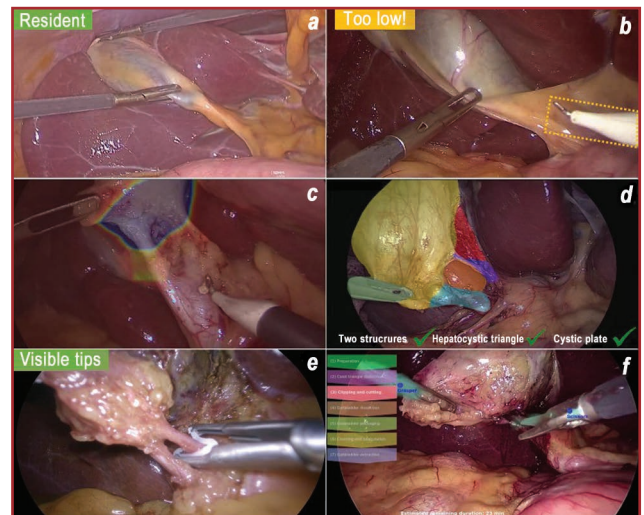


Рисунок 16. Допомога в режимі реального часу на основі КЗ при ЛХ: визначення, чи підходить випадок для хірурга-резидента (а), щоб застерегти хірургів від розрізу нижче від відповідної ділянки (b), керувати безпечною дисекцією (c), автоматично оцінювати заходи безпеки (d), запобігати неправильному застосуванню затискачів (e) і підвищувати обізнаність і готовність персоналу операційної ([41], ліцензія CC-BY 4.0)

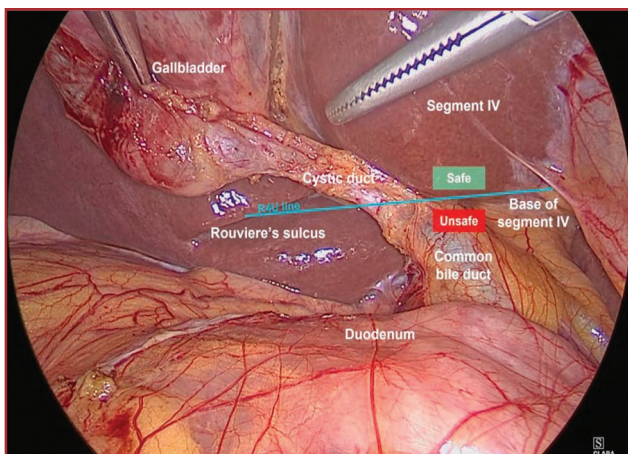


Рисунок 17. Лінія R4U і ключові анатомічні структури на зображенні лапароскопічної холецистектомії ([78], ліцензія CC BY-NC-ND 4.0)

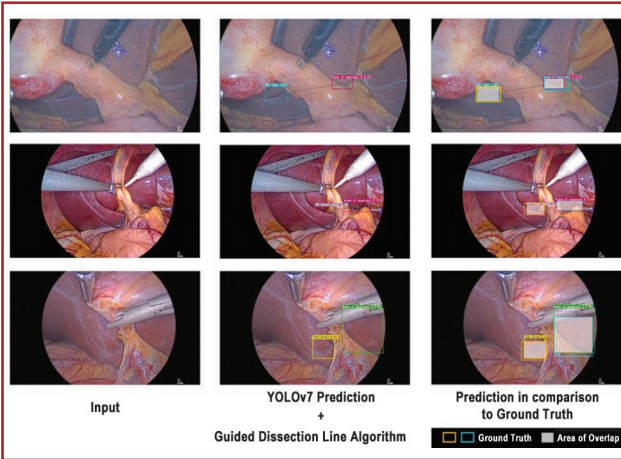


Рисунок 18. Приклади вхідних зображень (ліворуч), виявлені анатомічні орієнтири й керована візуалізація лінії дисекції (посередині), а також базава правдивість анатомічних орієнтирів (праворуч) ([78], ліцензія CC BY-NC-ND 4.0)

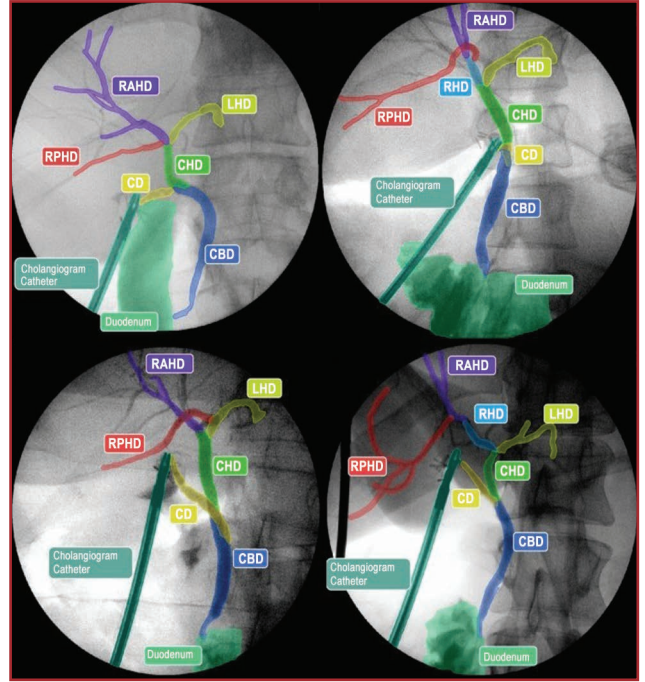


Рисунок 19. Приклади сегментаційних масок, що наносяться на IOX. CBD — common bile duct (спільна жовчна протока); CHD — common hepatic duct (спільна печінкова протока); CD — cystic duct (міхурова протока); LHD — left hepatic duct (ліва печінкова протока); RAHD — right anterior hepatic duct (права передня печінкова протока); RHD — right hepatic duct (права печінкова протока); RPHD — right posterior hepatic duct (права задня печінкова протока) ([94], ліцензія CC-BY 4.0)

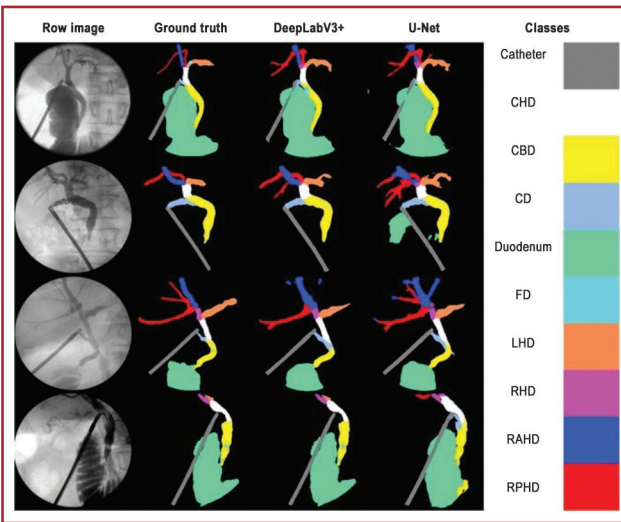


Рисунок 20. Оригінальне зображення холангіограми і маски сегментації з використанням DeepLabV3+ і U-Net. CHD — common hepatic duct (спільна печінкова протока); CBD — common bile duct (спільна жовчна протока); CD — cystic duct (міхурова протока); FD — filling defect (дефект наповнення); LHD — left hepatic duct (ліва печінкова протока); RHD — right hepatic duct (права печінкова протока); RAHD — right anterior hepatic duct (права передня печінкова протока); RPHD — right posterior hepatic duct (права задня печінкова протока) ([94], ліцензія CC-BY 4.0)

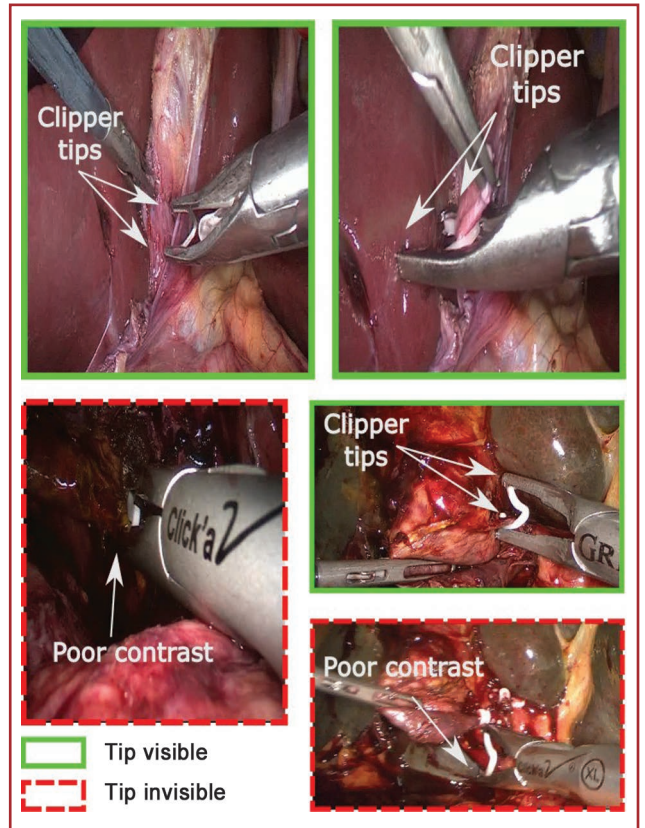


Рисунок 21. Окремі відеокадри ановані для поліпшення видимості кінчиків кліпс. Колір обрамлення кодує мітку кожного зображення: зелена суцільна лінія — кінчик кліпси видимий; червона пунктирна лінія — кінчик кліпси невидимий. Верхні зображення показують два різні типи кліпс: ліворуч — металева кліпса, праворуч — полімерна ([83], ліцензія CC BY 4.0)

точних меж пікселів за пікселем як накладення на оригінальне відео [13]. Було розроблено три моделі. Перші дві моделі окремо ідентифікують розташування зон Go і No-Go в кожному кадрі, де піксель класифікується як наявність або відсутність зони. Ці моделі разом називаються GoNoGoNet. Для GoNoGoNet вихідні дані моделі демонструються у двійковому форматі (наприклад, кожен піксель, який, за прогнозами, є зоною Go, виділений, а кожен піксель, який, за прогнозами, не

буде зоною Go, не виділений) і як топографічна теплова карта, де кожен піксель позначається як імовірність бути частиною зони. Приклади цих форматів показано на рис. 2.

Третя модель одночасно відображала розташування анатомічних структур у кожному кадрі, де кожен піксель класифікувався як ЖМ, печінка, ПМТ або нічого з наведеного вище. Ця модель називалася CholeNet. Техніка 10-кратної перехресної перевірки була використана для

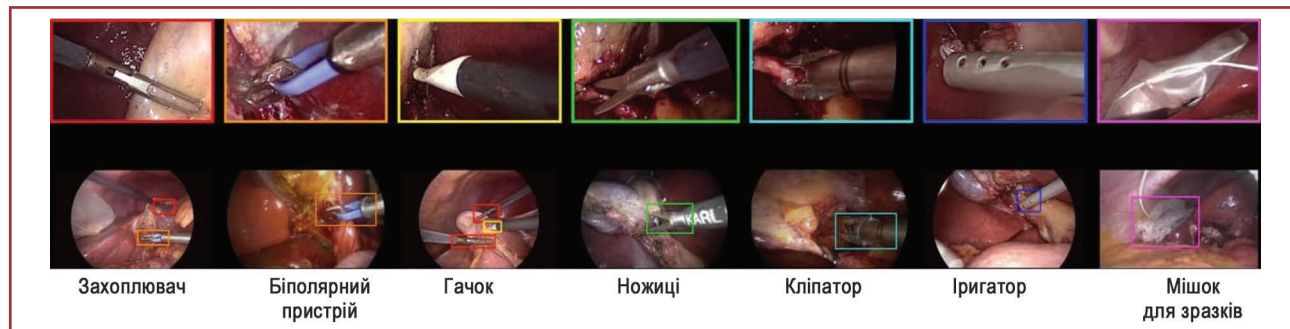


Рисунок 22. Зверху: сім інструментів у *m2cai16-tool-locations*. Внизу: приклади кадрів з анотаціями просторових інструментів. Колір обмежувальної рамки відповідає ідентичності інструмента ([82], ліцензія CC BY-NC-ND 4.0)

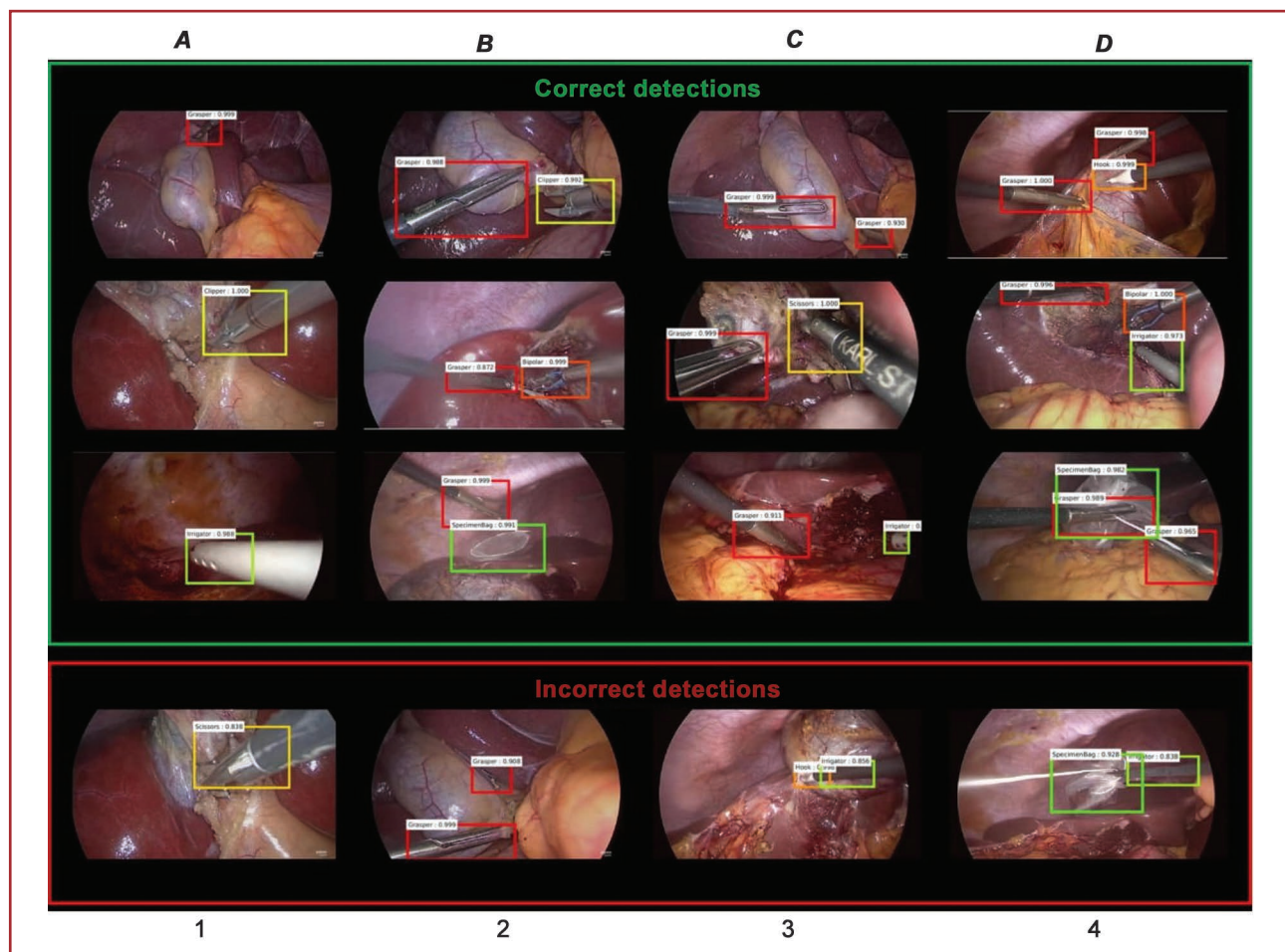


Рисунок 23. Приклад кадрів результатів просторового виявлення. Колір обмежувальної рамки відповідає передбачуваній ідентичності інструмента. Правильні прогнози позначено зеленим (угорі), а помилки — червоним (внизу). Модель здатна успішно виявляти, класифікувати й локалізувати хірургічні інструменти, незважаючи на різні позиції та кути інструментів, а також незважаючи на те, що деякі частини інструментів закриті, як показано в стовпці C ([82], ліцензія CC BY-NC-ND 4.0)

оцінки ефективності GoNoGoNet і CholeNet. Первинними результатами були перехрестя через об'єднання (IOU — intersection-over-union) та індекс просторової кореляції Dice/F1 (перевірені індекси просторової кореляції, validated spatial correlation indices), а вторинними результатами були точність по пікселях, чутливість, специфічність, \pm стандартне відхилення. Середній IOU, бал F1, точність, чутливість і специфічність для ШП для визначення зон Go становили 0,53 (\pm 0,24); 0,70 (\pm 0,28); 0,94 (\pm 0,05); 0,69 (\pm 0,20) і 0,94 (\pm 0,03) відповідно. Для заборонених зон ці показники становили 0,71 (\pm 0,29); 0,83 (\pm 0,31); 0,95 (\pm 0,06); 0,80 (\pm 0,21) і 0,98 (\pm 0,05) відповідно. Середні IOU для ідентифікації печінки, ЖМ і ПМТ були: 0,86 (\pm 0,12); 0,72 (\pm 0,19) і 0,65 (\pm 0,22) відповідно.

Модель GoNoGoNet була також навчена з використанням 308 анонімних відео з 37 країн від 153 хірургів і 136 різних установ [55]. Ця модель використовувала архітектуру Pyramid Scene Parsing Network [13]. Результати цього дослідження свідчили про те, що GoNoGoNet має сприятливу ефективність у визначенні Go і No-Go зон і потенційно може використовуватися в різних середовищах як в операційній, так і поза нею [55]. Незважаючи на дуже високу ($>$ 0,90) точність, специфічність і NPV для обох зон Go і No-Go, чутливість, як правило, була нижчою для зони Go порівняно з No-Go. Проте модель показала добру специфічність і PPV для зон Go.

Метою іншого дослідження була оцінка здатності GoNoGoNet передбачати зони Go і No-Go під час ЛХ з УЖП, а також оцінити, чи прогнози ШП відповідають безпечнішій дисекції [71]. Було оцінено 15 відео ЛХ з відомими УЖП. Чотири відео були виключені через низьку візуальну якість, а 11 були включені для аналізу. Для контрольної групи було відібрано ще 11 випадкових відео з безпечною дисекцією. Відео ЛХ з УЖП мали значно більшу частку різких, тупих або будь-яких дисекцій, що відбувалися поза зоною Go, порівняно з відео ЛХ у контрольній групі ($p <$ 0,01). Зокрема, GoNoGoNet виявив на 33,6 % більше загальних взаємодій із тканинами в зоні No-Go/проміжних зонах у групі УЖП порівняно з контрольною групою.

Розпізнавання хірургічних фаз при ЛХ також проводилось за допомогою моделей CNN — Alexnet, VGG19,

GoogleNet, Resnet101 [61]. Кожне відео містило показову анотацію 8 хірургічних етапів ЛХ: P1) розміщення троакара; P2) підготовка; P3) дисекція трикутника Calot; P4) кліпування і розсічення; P5) дисекція ЖМ; P6) пакування ЖМ; P7) очищення та коагуляція; P8) ретракція ЖМ. Зразки кадрів хірургічних етапів подані на рис. 3. Можна помітити, що деякі фази можуть мати різні характеристики зображення (наприклад, P1, P8), тоді як інші (наприклад, P5-P7) є досить складними для візуального розпізнавання через їхню схожість і/або наявність диму (наприклад, P5, P6, P7). Точність для ідентифікації хірургічних етапів становила для Alexnet 73 %, для VGG19 — 81 %, для GoogleNet — 78 %, для Resnet101 — 86 %.

Моделювання хірургічного процесу автоматично визначає фази операційного втручання, і очікується подальше підвищення точності розпізнавання завдяки глибокому навчанню. Інформацію про хірургічний інструмент або часові ряди використовували для підвищення точності розпізнавання моделі. Однак важко постійно збирати цю інформацію під час операції. Тому дослідження Shinozuka зі співавт. мало на меті розробку моделі CNN, яка правильно визначає хірургічну фазу під час ЛХ [63]. Визначали процедуру ЛХ за сімома хірургічними фазами, як описано в табл. 3 [63].

У цьому дослідженні використовували EfficientNet. Модель CNN успішно ідентифікувала сім хірургічних фаз (точність 96 %), що може збільшити універсальність моделі розпізнавання перебігу операції для клінічного використання.

Дослідники також показали інтраопераційну систему, яка може виявляти анатомічні орієнтири в режимі реального часу під час процедур ЛХ, і завершили перевірку свого пристрою за допомогою клінічного випробування здійсненності в одному центрі (J-SUMMIT C-01) [72]. Для цього розробили відображення накладання орієнтирів на ендоскопічне зображення за допомогою YOLOv3, який є алгоритмом виявлення об'єктів на основі глибокого навчання. Чотири анатомічні орієнтири є не самими фактичними структурами, а радше «суддею», що визначають хірурги-експерти на підставі ендоскопічних зображень. Оскільки CBD (common bile duct) і CD (cystic duct) ановані в стані, у якому вони

Таблиця 3. Визначення семи хірургічних фаз (P0–P6) при ЛХ [63]

Фаза	Завдання	Початкова/кінцева точка
P0	Інші	Екстракорпоральна операція, введення троакара, адгезіоліз, очищення, інше відновлення, гемостаз, неочікуваний шов, введення дренажу, видалення троакара тощо
P1	Підготовка	Початок: підняття ЖМ захоплюючими щипцями Кінець: завершене очищення навколо ЖМ
P2	Дисекція трикутника Calot	Початок: дисекція шийки ЖМ Кінець: досягнуто критичний погляд на безпеку
P3	Кліпування та розсічення	Початок: введення кліпатора для перерізання міхурової протоки або артерії Кінець: перерізання міхурової протоки або артерії завершене
P4	Дисекція ЖМ	Початок: дисекція ЖМ від ложа печінки Кінець: ЖМ звільнений з ложа печінки
P5	Ретракція ЖМ	Початок: вставлення мішка для вилучення Кінець: видалення мішка
P6	Очищення та коагуляція	Початок: введення відсмоктувача Кінець: видалення відсмоктувача

покриті жиром гепатодуоденальної зв'язки, як «судю» було заново визначено LM-RS, LM-S4, LM-CBD і LM-CD (LM — Learning Machine; LM-CD — міхурова протока; LM-CBD — спільна жовчна протока; LM-RS — борозна Rouviere; LM-S4 — нижній край лівого медіального сегмента печінки). Однак у симуляції, проведеної до клінічного випробування, було важко відобразити форми LM-CD і LM-CBD в обмежувальній рамці. Унаслідок чого розділили ділянку анотації на сітку, як показано на рис. 4 (а і b), розділивши піксельні особливості поверхні тканини й використавши їх як тренувальні дані з тими самими мітками для подання анатомічної структури орієнтирів. Шляхом навчання анотаційних даних отримали режим відображення, у якому невеликі прямокутники різних форм і розмірів розташовані в результатах оцінки ШІ, що відображаються на ендоскопічному зображенні (рис. 4с). При застосуванні цього методу тип орієнтира визначається за кольором плиток, а його форма — за формою зображення, поданого у вигляді плиток.

Автори завершили перевірку свого пристрою за допомогою клінічного випробування в одному центрі (J-SUMMIT C-01), використовуючи створений відеоролик, на якому паралельно зі звичайним ендоскопічним зображенням (рис. 5а) відображається визначення орієнтирів ШІ на дисплеї обмежувальної рамки (рис. 5b) і виявлення орієнтирів ШІ дисплея у формі плитки (рис. 5с) [72].

Метою дослідження Endo зі співавт. було оцінити, як система ШІ може [73] інтраопераційно розпізнавати позапечінкову жовчну протоку (LM-EHBD — extrahepatic bile duct), міхурову протоку (LM-CD — cystic duct), нижній край IV сегмента печінки (LM-S4 — inferior border of liver S4), борозну Rouviere (LM-RS — Rouviere sulcus). Маркування CBD у попередньому дослідженні [72] було змінено на EHBD у цьому. Застосували модель навчання YOLOv3. LM-EHBD і LM-CD були поділені на вісім частин (рис. 6).

У цьому дослідженні діяльність ШІ полягала в інтраопераційній вказівці орієнтирів (рис. 7), і очікуваний ефект полягав у швидкій ідентифікації LM-S4 і LM-RS, необхідних для розпізнавання LM-EHBD і LM-CD, що призвело до безпечнішого першого серозного розрізу перед дисекцією трикутника Calot. ШІ підвищив обізнаність у 27 % випадків. Однак із 27 % змін анотації 30 % не вплинули на перший серозний розріз.

Метою деяких досліджень є розробка моделі глибокого навчання для автоматичного сегментування печінково-міхурової анатомії та оцінки критеріїв, що визначають CVS при ЛХ. Було розроблено 2-етапну модель DeepCVS для сегментації печінково-міхурової анатомії та прогнозування того, чи було досягнуто кожного з 3 критеріїв CVS на лапароскопічному зображенні [54]. DeepCVS вчиться зосереджуватися на міхуровій артерії, можливо, завдяки її центральному положенню в ПМТ та її вирішальній ролі в прогнозуванні критерію 2 структур (тобто зображення CVS навряд чи покаже міхурову артерію без міхурової протоки) [54]. CVS було визначено відповідно до Strasberg як чітке зображення 2 трубчастих структур, з'єднаних з ЖМ (критерій 2 структур, C1),

ретельно розсіченого ПМТ, що надає безперешкодний огляд лише 2 міхурових структур і міхурової пластинки (критерій ПМТ, C2), і нижньої третини ЖМ, відсіченої від міхурової пластинки (критерій міхурової пластинки, C3). Приклади зображень і анотацій, включених до наборів даних, показані на рис. 8. Особливості, що перешкоджають досягненню критеріїв CVS, легко помітити в ручних сегментаціях. Коагуляційні рубці, додаткова тканина або міхуровий вузол на анатомічних структурах і нечіткі межі міхурової пластинки були найпоширенішими потенційними джерелами розбіжностей у сегментації (виділено сірим для ясності).

Це дослідження є першим, що продемонструвало доцільність використання ШІ для сегментації печінково-міхурової анатомії (середній IoU 66,6 %) і оцінки досягнення критеріїв CVS на лапароскопічних зображеннях [54]. Дані результати значною мірою перевершують будь-який випадковий класифікатор (тобто такий, який би правильно передбачав певний критерій як досягнутий або ні в половині випадків) і доводять, що глибокі штучні нейронні мережі можуть навчитися виводити семантику вищого рівня з хірургічних зображень. Результати, подані на рис. 9 і 10, показують, що DeepCVS здатний надійно розпізнавати печінково-міхурову анатомію та робити виправдані прогнози за критеріями CVS. Зображення випадку А на рис. 9 показують, на чому зосереджується DeepCVS під час оцінки досягнутого CVS. У випадку В увага моделі поширюється на все розрізане вікно в ПМТ під час оцінки критерію недосягнутої другої структури (C1), імовірно, шукається відсутня міхурова артерія. У випадку С увага DeepCVS вужча, ніж зазвичай, під час оцінки критерію ПМТ (C2), можливо, через те, що він погано дисектований. Нарешті, у випадку D модель ігнорує простір між ЖМ і ложем печінки, імовірно, через те, що міхурової пластинки (C3) не видно. На рис. 10 на зображенні А модель сегментує міхурову протоку (світло-блакитна) і артерію (фіолетова), тоді як на тангенціальному зображенні видно лише невелику частину розсіченого ПМТ (помаранчевий); отже, тільки C1 прогнозується як досягнутий. Зображення В і D показують два дещо різні випадки досягнення CVS із правильною сегментацією. На зображенні С кровотеча в ПМТ приховує критерій CVS від поля зору, тому лише невелика частина міхурової протоки сегментується, і жоден критерій не вважається досягнутим. Модель оцінювала досягнення критеріїв CVS із середньою і збалансованою точністю 71,9 і 71,4 % відповідно.

Використовуючи систему ШІ, оцінювали досягнення критеріїв CVS, використовуючи нерухомі зображення і відео дисекції ПМТ при ЛХ [48]. Алгоритм класифікації зображень був обраний для досягнення швидкого передбачення. Було визначено політику анотації на підставі CVS та елементи оцінки (C1, C2, C3) [48] (табл. 4). Результати прогнозування ШІ для вхідних зображень відповідали критеріям оцінки. Згідно з політикою анотації, ШІ був навчений як двокласова класифікація з оцінкою 0 як 0 і 1 як 1 або 2.

Використовували EfficientNet-B5 як глибоку модель CNN і оптимізатор мінімізації з урахуванням різкості

для згладжування дуже різноманітної інформації зображення для однієї мітки. Відповідно до системи класифікації складності хірургічного втручання [89] 45 випадків мали ступінь А, а 27 — ступінь В. Випадки з незначним фіброзом ложа ЖМ, набряковими змінами і незапальною спайкою були віднесені до категорії «Ступінь А», із фіброзною адгезією або частковим рубцюванням навколо ЖМ — до категорії «Ступінь В». Середні значення точності, запам'ятовування, F-міри, специфічності й загальної точності для всіх критеріїв у моделі А становили 0,970; 0,667; 0,789; 0,971 і 0,795 відповідно. Однак середні значення прецизійності, запам'ятовування, F-міри, специфічності й загальної точності для всіх критеріїв у моделі В становили 0,971; 0,737; 0,832; 0,966 і 0,834 відповідно.

Для клінічного застосування було розроблено перехресну систему ШІ (cross-artificial intelligence system), яка об'єднує два ШІ (один розпізнає хірургічну фазу, а другий виявляє анатомічні орієнтири) [38]. Вона оцінювала, чи було виявлення орієнтирів активовано на відповідній фазі за допомогою фази розпізнавання під час ЛХ, а також потенційний внесок системи перехресного ШІ в запобігання УЖП за допомогою клінічного дослідження здійсненності (J-SUMMIT-C-02). EfficientNet-V7, який є алгоритмом класифікації зображень, був прийнятий як модель навчання. Середня точність, прецизійність і запам'ятовування для передбачення ШІ щодо розпізнавання хірургічної фази становили 0,96; 0,83 і 0,79 відповідно.

Нещодавно також було повідомлено про використання глибокої моделі CNN для зниження частоти УЖП. Токуясу зі співавт. [69] запропонували систему ШІ, яка інтраопераційно вказує на анатомічні орієнтири під час підтвердження трикутника Calot (рис. 11).

Під час операції часто важко точно відрізнити спільну жовчну протоку від міхурової, оскільки ці протоки вкриті жировою тканиною. У таких випадках хірургам необхідно визначити нижній край лівого медіального сегмента печінки і борозну Rouviere. Припускається,

що пряма лінія з'єднує борозну Rouviere і нижній край лівого медіального сегмента печінки, лежить печінки в основному розташоване вентрально від цієї прямої лінії, тому обидва є важливими орієнтирами для запобігання УЖП. Крім того, борозна Rouviere є корисним анатомічним орієнтиром для початку дисекції трикутника Calot [90, 91]. З цих причин у дослідженні [69] додали борозну Rouviere як четвертий орієнтир. Інтраопераційну систему індикації орієнтирів було створено з використанням YOLOv3. На рис. 12 показано приклад результату YOLOv3, де кольорові обмежувальні прямокутники показують відповідне положення і клас кожного орієнтира. Середні значення точності для кожного орієнтира були низькими: спільна жовчна протока — 0,320, міхурова протока — 0,074, нижній край лівого медіального сегмента печінки — 0,314 і борозна Rouviere — 0,101. Водночас 22 з 23 відеозаписів ЛХ були оцінені як такі, що мають добру орієнтирну ідентифікацію.

Метою Hegde зі співавт. [66] було розробити модель ШІ для автоматизованої сегментації фаз, кроків і завдань для відео ЛХ за допомогою стандартизованого ієрархічного аналізу завдань (HTA — Hierarchical Task Analysis). Ієрархічний аналіз завдань — добре відомий метод когнітивного аналізу, який розбиває певну хірургічну процедуру на завдання і підзавдання до рівня хірургічного руху. Сто шістьдесят відео були анотовані для початку та кінця попередньо визначеного набору фаз, кроків і завдань. Потім моделі глибокого навчання були окремо розроблені й навчені для трьох рівнів за допомогою архітектури 3D CNN. Чотири фази, вісім кроків і дев'ятнадцять завдань були визначені експертним консенсусом (табл. 5–7).

Загальна точність для фаз, кроків і завдань становила 0,90; 0,81 і 0,65 із середнім балом F1 0,86; 0,76 і 0,48 відповідно. Завдання щодо контролю кровотечі й розливу жовчі були найбільш різноманітними щодо визначення, операційного лікування і клінічної значущості.

Таблиця 4. Політика анотації та мітки для навчання ШІ [48]

Оцінка	Опис	Мітки для навчання ШІ
C1	Дві структури, з'єднані з ЖМ	C1
2	Чітко видно дві структури в напрямку до ЖМ	1
1	Видно дві структури в напрямку до ЖМ	
0	Не видно жодних структур у напрямку до ЖМ	0
C2	Міхурова пластинка	C2
2	Видно нижню третину міхурової пластинки	1
1	Видно міхурову пластинку	
0	Міхурову пластинку не видно	0
C3	Очищення печінково-міхурового трикутника	C3
2	Печінково-міхуровий трикутник очищується від тканини, щоб міхурові структури і пластинку було повністю видно	1
1	Видно дещо менше чітко, ніж весь печінково-міхуровий трикутник	
0	Печінково-міхуровий трикутник не очищений від тканини	0

В іншій праці також оцінювали точність ШІ в оцінці CVS та інтраопераційних подій під час ЛХ [67]. Система ШІ складалася з 2 основних модулів — моделей Temporal-ConvNet і Temporal-sequence. Припустили, що точність ШІ та інтраопераційні події пов'язані з тяжкістю захворювання. Тисяча п'ятдесят одне відео ЛХ було анотовано ШІ щодо тяжкості захворювання (шкала Parkland), досягнення CVS (критерії Strasberg) та інтраопераційних подій. Анотацію ШІ порівнювали з оглядом хірурга, щоб визначити надійність ідентифікації. Частка збігу для всіх 3 компонентів CVS у сукупності для всіх випадків становила 93 % і мала діапазон від 80 до 95 % при стратифікації тяжкості захворювання. Найнижчий відсоток згоди був для випадків низької тяжкості, у яких згода ШІ і хірурга щодо ідентифікації компонента двох структур CVS становила 56 %.

У дослідженні Abbing зі співавт. [74] моделі глибокого навчання були навчені оцінювати рівень складності на першому етапі ЛХ. Ця фаза починається в перший момент захоплення дна ЖМ або спайок на ньому. Кінцева точка була встановлена до початку дисекції трикутника Calot. Модифікована шкала Nassag була використана для коментування тяжкості запалення ЖМ (ступінь 1–3) і наявності спайкового процесу (ступінь 1–3) (рис. 13).

Порівнювали продуктивність різних базових згорткових нейронних мереж, включно з Resnet18, Resnet50 і EfficientnetV2. Найкраща модель досягла точності 66

і 40 % для класифікації ЖМ і спайок відповідно. Найкращі бінарні моделі класифікують ступінь запалення ЖМ 3 проти 1,2 з точністю 88 % і дають точність 82 % для ступеня 1 проти 2,3.

Щоб вирішити проблему анатомічної ідентифікації під час ЛХ, була розроблена модель ШІ SurgSmart [70]. Були анотовані чотири важливі анатомічні ділянки, а саме: міхурова протока, міхурова артерія, спільна жовчна протока і міхурова пластинка. Середня точність SurgSmart для чотирьох орієнтирів становила 71 %, зокрема для спільної жовчної протоки — 85,5 %, міхурової протоки — 69,6 %, міхурової артерії — 50,4 %, міхурової пластинки — 78,7 %. Крім того, ефективність SurgSmart на зображеннях із сильним запаленням була, як правило, кращою, ніж на зображеннях без нього.

Модель SurgSmart [64], інтелектуальну систему, здатну автоматично розпізнавати хірургічні фази, тяжкість захворювання, дії критичної дисекції і CVS, було розроблено з використанням YOLOv4, швидкого й точного алгоритму виявлення об'єктів. ЛХ було класифіковано на сім хірургічних фаз на основі модифікованого визначення з попереднього дослідження [14]: встановлення доступу, лізис спайок, мобілізація ПМТ, дисекція ЖМ від ложа печінки, його вилучення, очищення операційних ділянок і час простою, коли камера перебувала поза червону порожниною або жодна дія не візуалізувалася під час перегляду. Дія критичного поділу визначалася як

Таблиця 5. Початковий і кінцевий моменти для фаз [66]

P1	Підготовка	Початок Кінець	Початок відео Захоплювач контактує із ЖМ
P2	Ізоляція ЖМ	Початок Кінець	Захоплювач контактує із ЖМ Кліпатор входить
P3	Видалення ЖМ	Початок Кінець	Входить кліпатор ЖМ від'єднується від ложа печінки
P4	Закриття	Початок Кінець	ЖМ від'єднується від ложа печінки Відео закінчується

Таблиця 6. Початковий і кінцевий моменти кроків [66]

S1	Вставити лапароскопічні інструменти в червону порожнину	Початок Закінчення	Початок відео Захоплювач візуалізується на екрані
S2	Знайти візуально ЖМ	Початок Закінчення	Початок контакту захоплювача із ЖМ Видалення передніх спайок до ЖМ
S3	Оголити трикутник Calot і встановити CVS	Початок Закінчення	Дисектор стикається із ЖМ після того, як воронка відведена вбік і знаходиться під натягом Входить кліпатор
S4	Розділити міхурову протоку і міхурову артерію	Початок Закінчення	Входить кліпатор Ножиці видалено
S5	Звільнити ЖМ від печінки	Початок Закінчення	Міхурова протока й артерія розділені ЖМ відділяється від ложа печінки
S6	Очищення	Початок Закінчення	Огляд місця дисекції Видалення гачка/біполярного каутера/аспіраційного іригатора
S7	Мішечок для ЖМ	Початок Закінчення	Візуалізується мішечок Мішечок закритий із закріпленням ЖМ
S8	Виконати остаточну перевірку	Початок Закінчення	Остаточна перевірка місця дисекції Відео закінчується

поділ жовчної протоки або артерії, починаючи з входу затискача і закінчуючи поділом протоки/артерії. Тяжкість захворювання була класифікована на дві категорії для оцінки хірургічної складності на підставі оцінки Parkland [28]. Вважалося, що Parkland 1/2 не має запалення або воно легке, тоді як Parkland 3/4/5 — серйозне. SurgSmart показав добрі результати в усіх моделях, причому модель критичної дисекції і CVS досягла найвищої загальної точності (98,49 %), за нею йшла модель тяжкості захворювання (95,45 %) і модель хірургічних фаз (88,61 %).

SurgFlow надавав прогнози в режимі реального часу щодо хірургічних фаз, інструментів, анатомії ПМТ і CVS під час трьох лапароскопічних холецистектомій

[76] (рис. 14). Дослідники припустили, що прогнози SurgFlow можуть бути використані для підвищення безпеки хірургічного втручання.

У дослідженні Leifman зі співавт. [75] намагалися дослідити точність і ефективність навченої моделі ШІ для підтвердження досягнення CVS під час факультативної ЛХ в умовах операційної в реальному часі. Нейронна мережа Deep Learning з опорою на Resnet50 була навчена на анотованих сегментах для ідентифікації печінково-міхурової анатомії та досягнення критеріїв CVS. Дотримуючись визначення Товариства американських шлунково-кишкових та ендоскопічних хірургів (SAGES), експерти повинні були позначити такі чотири критерії CVS:

Таблиця 7. Моменти початку і закінчення виконання завдань [66]

T1	Вставлення епігастрального, поперекового і підреберного портів	Початок Закінчення	Початок відео Усі порти вставлено
T2	Прошовхність захоплювач у черевну порожнину	Початок Закінчення	Усі порти вставлено Візуалізується захоплювач
T3	Очищення абдомінальних спайок (якщо вони є)	Початок Закінчення	Візуалізується захоплювач Захоплювач контактує із ЖМ
T4	Знайти й оголити воронку ЖМ — 270 градусів	Початок Закінчення	Дисектор контактує із жовчним міхуром Передні спайки до жовчного міхура розділені
T5	Ізолювати міхурову протоку і міхурову артерію	Початок Закінчення	Розпакувати бічні сторони ЖМ Міхурова артерія і міхурова протока скелетовані
T6	Контроль кровотечі — воронки (якщо є)	Початок Закінчення	Починається кровотеча Після зупинки кровотечі інструменти для цього видаляються
T7	Зупинити розлив жовчі (якщо є)	Початок Закінчення	Починається витік жовчі Після контролю витіку жовчі інструменти для цього видалено
T8	Підтвердьте критичне уявлення про безпеку	Початок Закінчення	Міхурові протока та артерія ізолювані До візуалізації кліпатора
T9	Кліпування міхурової протоки	Початок Закінчення	Кліпатор контактує з протокою Протока кліпована (принаймні 1 дистальна і 1 проксимальна кліпса)
T10	Кліпування міхурової артерії	Початок Закінчення	Кліпатор контактує з артерією Кліпування артерії (принаймні 1 дистальна і 1 проксимальна кліпса)
T11	Розріз міхурової протоки	Початок Закінчення	Ножиці контактують із протокою Протока розділена
T12	Розріз міхурової артерії	Початок Закінчення	Ножиці контактують з артерією Артерія розділена
T13	Дисекція за допомогою гачка	Початок Закінчення	Дисектор торкається ЖМ ЖМ звільняється з печінкового ложа
T14	Контроль кровотечі — ямка (якщо є)	Початок Закінчення	Починається кровотеча Після зупинки кровотечі інструменти для цього видаляються
T15	Зупинити розлив жовчі (якщо є)	Початок Закінчення	Починається витік жовчі Після контролю витіку жовчі інструменти для цього видалено
T16	Помістити ЖМ у мішечок	Початок Закінчення	Візуалізація мішечка Мішечок закритий, ЖМ закріплений усередині
T17	Забезпечити гемостаз	Початок Закінчення	Візуалізація припікання Усі кровотечі коагульовані
T18	Очищення	Початок Закінчення	Візуалізація аспіратора/іригатора Аспірація залишкової рідини
T19	Витягнути мішечок і подивитися	Початок Закінчення	Видалити мішечок Відео закінчується

— С1. Критерій структури: ідентифіковано лише дві відповідні трубчасті структури, що входять у ЖМ;

— С2. Печінково-міхуровий трикутник: велика частина печінково-міхурового трикутника вільна від жирової та фіброзної тканини;

— С3а. Критерій міхурової пластинки: найнижча частина ЖМ відокремлена від міхурової пластинки;

— С3б. Печінковий критерій: чи видно печінку між двома трубчастими структурами.

Критерій С3 було розділено на два підкритерії: С3а і С3б, що збільшило рівень консенсусу між експертами.

Модель DL складалася з трьох етапів. На першому — ідентифікується печінково-міхурова анатомія та сегментується зображення. На другому — отримується сегментоване зображення та визначається вірогідність кожного критерію CVS. Нарешті, третій — агрегує прогнози критеріїв за часом і визначає досягнення CVS. Із 40 послідовних ЛХ хірурги повідомили про CVS у 34 (85 %). У всіх 6 випадках, коли CVS не було досягнуто через серйозне запалення або анатомічні викривлення, модель ШІ погоджувалася зі звітом хірурга і не ідентифікувала CVS. З 34 випадків, коли було досягнуто CVS, модель ШІ ідентифікувала 33. Отже, модель ШІ виявила досягнення CVS зі 100% специфічністю [95% ДІ 98,1–100 %] і 97% чутливістю [95% ДІ 96,1–98,2 %].

Проспективне обсерваційне дослідження Petracchi зі співавт. [77] оцінювало виявлення CVS за допомогою програмного забезпечення ШІ YOLOv8 у послідовних серіях планових ЛХ порівняно зі сліпою оцінкою 3 хірургів. Загалом у дослідження було включено 40 ЛХ. Програму активував голосом хірург на власний розсуд (зазвичай при першому вході троакара в черевну порожнину). Зображення в реальному часі можна було побачити на лапароскопічному і додатковому моніторах, які дублюють вихідні зображення в реальному часі з додаванням програмного забезпечення. Після дисекції та ідентифікації структур програмне забезпечення почало з часткового виявлення структур, які були частиною CVS (міхурові артерія і протока). Коли CVS було досягнуто, програма видавала звуковий сигнал («виявлено») і візуальний сигнал, ідентифікуючи артерію червоним кольором, протоку — зеленим, а CVS — жовтим (рис. 15). Програма змогла виявити критичний погляд на безпеку в усіх випадках після сліпої думки експертів. Досвід авторів показав, що програмне забезпечення ШІ може точно ідентифікувати CVS під час ЛХ у реальному часі.

Моделі К3 можна використовувати для оцінки складності випадку в режимі реального часу і того, чи підходить він для хірурга-резидента [41] (рис. 16).

Інше дослідження розробило платформу К3 під назвою EndoDigest для аналізу відео ЛХ, яка може надійно визначати час поділу міхурової протоки й автоматично локалізувати CVS. CVS можна було оцінити в 91 % [68].

Однак досягнення CVS іноді відповідає УЖП. Тому у 2021 році була запропонована лінія R4U [92], щоб розділити хірургічну анатомію на безпечні й небезпечні ділянки. Ця лінія проведена від борозни Rouviere до основи IV сегмента печінки. Отже, якщо виходити з концепції лінії R4U, фіксовані анатомічні орієнтири

можуть служити опорними позиціями. На рис. 17 показано приклад лінії R4U разом із ключовими анатомічними структурами, такими як ЖМ, борозна Rouviere, основа IV сегмента печінки, міхурова протока, спільна жовчна протока і дванадцятипала кишка [78].

У дослідженні Smithmaitrie зі співавт. [78] запропоновано структуру, засновану на глибокому навчанні, яка використовує модель YOLOv7 і алгоритм напрямної лінії розсічення для виявлення в реальному часі й хірургічного керівництва під час ЛХ. Інтеграція моделі YOLOv7 і алгоритму напрямної лінії дисекції забезпечує хірургам виявлення в реальному часі анатомічних орієнтирів і візуальної лінії для безпечного розтину. Загальна ефективність налаштованої моделі досягла точності 95,9 % (рис. 18).

З метою профілактики УЖП була також запропонована нова технологія навігації в реальному часі при ЛХ [47], яка поєднує ШІ з флуоресцентною візуалізацією жовчних проток. Модель ШІ, яка отримала назву Eureka (Anaut Inc., Токуо, Японія), була спроможна виділяти сполучні тканини й нерви на моніторі в операційному полі. Оскільки оптимальною площиною розсічення є безсудинний простір пухкої сполучної тканини, який з'являється в багатьох хірургічних ділянках, Eureka може розпізнавати і кодувати її кольором, щоб позначити безпечні площини дисекції [93]. Тому злиття ШІ, який ідентифікує безпечну площину дисекції, і флуоресцентного забарвлення, яке ідентифікує жовчні протоки, може запобігти УЖП під час ЛХ. Обмеженням цієї системи ШІ були труднощі з розпізнаванням сполучної тканини в складних випадках, таких як значне гостре запалення й кровотеча, оскільки тканини можуть виглядати прихованими в площині дисекції.

Badgerу зі співавт. [94] замінили флуоресцентну візуалізацію жовчних проток звичайною холангіографією з інтерпретацією анатомії та розпізнаванням аномалій на зображеннях ШІ. Для цього були використані дві згорткові нейронні мережі — DeeplabV3+ і U-Net. Інтраопераційна холангіографія (IOX) під час ЛХ виконувалася шляхом введення контрасту в міхурову протоку (рис. 19). Інтерпретація холангіограми передбачає розпізнавання п'яти ключових ознак: 1) надходження контрасту в дванадцятипалу кишку; 2) дистальне наповнення спільної жовчної протоки; 3) проксимальне наповнення трьох основних печінкових проток, тобто лівої печінкової протоки (LHD left hepatic duct), правої передньої печінкової протоки (RAHD right anterior hepatic duct) і правої задньої печінкової протоки (RPHD right posterior hepatic duct); 4) відсутність дефектів наповнення в будь-якій з проток; 5) наявність спіральних клапанів, видимих у міхуровій протоці [95].

Обидві мережі DeeplabV3+ і U-Net показали добрі результати в розпізнаванні IOX, досягнувши середнього коефіцієнта F1 0,70 і 0,64 відповідно (рис. 20).

Модель EndoNet, запропонована Twinanda зі співавт. [16], використовувала бази даних EndoVis і Cholec80 для прогнозування хірургічної фази ЛХ і досягла загальної точності в розпізнаванні від 81,7 % (online) до 92 % (offline) для Cholec80 і від 76,3 % (online) до 86 % (offline) для EndoVis.

У той час як автоматичне підтвердження CVS може надати хірургу додаткову впевненість щодо анатомії, інші інструменти CV можуть гарантувати, що кліпси розміщені правильно і ніякі інші структури не будуть випадково обрізані. Щоб надати таку допомогу, Aspart et al. нещодавно запропонували ClipAssistNet — нейронну мережу, навчену виявляти наконечники кліпс під час ЛХ [83] (рис. 21). Якщо досвідчені хірурги можуть вважати таку допомогу непотрібною та навіть тривіальною, стажистам і хірургам, які починають кар'єру, можуть надати впевненість алгоритми підтримки прийняття рішень у реальному часі, такі як GoNoGoNet, DeepCVS і ClipAssistNet. ClipAssistNet класифікує видимість кінчика кліпс з AUROC 0,9107 і специфічністю 66,15 % при чутливості 95 %.

Було подано новий набір даних (m2cai16-tool-locations) для вивчення завдання локалізації хірургічних інструментів у реальних лапароскопічних операціях і забезпечення високорівневого аналізу хірургічних відео [82]. Підхід до просторового виявлення хірургічних інструментів базувався на Faster R-CNN. Вхідними даними є відеокادر, а вихідними — просторові координати обмежувальних рамок навколо будь-якого із семи хірургічних інструментів (рис. 22). Загальна точність становила 63,1 %, що вказує на високу загальну продуктивність.

Кліпатор є найефективнішим інструментом, імовірно, завдяки його шаблону використання: хоча він доступний лише для певного етапу холецистектомії, хірурги гарантують, що він добре візуалізується протягом усього часу його використання. Отже, постійний спосіб використання міг сприяти його високій продуктивності. Натомість іригатор складний, імовірно, через його загальну форму (він виглядає як будь-який інший інструмент) і відсутність у кожній процедурі. На рис. 23 подано приклади кадрів результатів виявлення. Стовпці A-D відображають рамки зі збільшенням кількості інструментів, присутніх у кадрі. Було виявлено, що модель [82] здатна успішно виявляти, класифікувати й локалізувати хірургічні інструменти, незважаючи на різні позиції та кути інструментів, а також незважаючи на те, що деякі частини інструментів закриті (стовпець C). Кадри 1–4 — неправильне або частково неправильне виявлення: кадр 1 — кліпатор помилково прийнятий за ножиці, можливо, кут інструмента робить його ідентичність неоднозначною; кадр 2 — обмежувальна рамка центрального захоплювача є хибнопозитивною. Цікаво, що на кадрах 3 і 4 полюси гачка і захоплювача відповідно визначені як іригатор. Ця помилка не дивна, оскільки наконечник іригатора приймає загальну форму будь-якого інструмента. Крім того, на кадрі 4 подано хибнонегативний результат, оскільки захоплювач у центрі кадру не помічений моделлю.

Подібні дослідження моделі для виявлення хірургічних інструментів під час ЛХ у режимі реального часу були проведені Choi із співавт. [79]. Набір даних, що містить інформацію про 7 хірургічних інструментів, використовувався для навчання CNN. До моделі застосо-

увалася уніфікована архітектура YOLO. Була досягнута точність 72,26 %.

Серед усіх ознак, що використовуються для розпізнавання хірургічного робочого процесу, однією з важливих ознак є наявність хірургічних інструментів і те, які з них використовуються в кожен момент операції. Для цього використовували моделі ШІ — VGGNet і GoogLeNet [80]. Точність для виявлення захоплювача становила 81,4 %, гачка — 62,8 %, кліпатора — 88,2 %, біполярна — 49,8 %, іригатора — 49,8 %, ножиць — 35,3 %, мішка для зразків — 55,2 %. З цією ж метою запропонована модель AGNet із загальною точністю ідентифікації інструментів 91,10 %, зокрема захоплювача — 94,96 %, біполярна — 91,56 %, гачка — 99,62 %, ножиць — 90,41 %, кліпатора — 99,31 %, іригатора — 72,65 %, мішка для зразків — 89,21 % [81].

Обмеження й майбутні напрямки дослідження

Отже, відеоаналіз хірургічних втручань на основі технології ШІ КЗ для забезпечення різноманітної підтримки в операційному полі є науковою сферою, що швидко розвивається. На сьогодні ШІ уміє ідентифікувати стадії хірургічних операцій, сегментувати зображення, що містять анатомічні органи (наприклад, печінку) або інструменти (наприклад, скальпелі), і навіть інші аспекти (наприклад, жести зшивання) [96]. Застосування МН до ЛХ є багатообіцяючою сферою, яка може революціонізувати хірургічну практику.

Різні сценарії застосування мають вимоги до вдосконалення [96]. Розпізнавання фази ЛХ допоможе самостійно оцінити час, що залишився до кінця операції, ефективно організувати матеріально-технічне забезпечення операційної та створити інформаційні й цілеспрямовані навчальні матеріали для інтернів-хірургів. Однак поточні дослідження розпізнавання хірургічної стадії все ще важко застосувати клінічно. Одна з причин полягає в тому, що тривалість відео, необхідна для моделі ШІ, занадто велика. Завдяки вдосконаленому дизайну моделі та новим критеріям анотації ШІ може виконувати високоточне розпізнавання кроків, що надасть детальну інформацію для подальшого розвитку цінних систем комп'ютерної хірургії. Більшість сучасних моделей ШІ навчені розпізнавати лише звичайні хірургічні етапи ЛХ (підготовка, конкретна структурна анатомія тощо). Однак під час несприятливої події сценарій може не відповідати поточному хірургічному етапу, що впливає на продуктивність моделі ШІ за наявності несприятливої події. Коригування моделі ШІ для додаткового виявлення ускладнень може допомогти покращити продуктивність у майбутньому.

Ще одна дослідницька мета технології сегментації зображення полягає в тому, щоб реалізувати прогноз під час хірургічного процесу і мінімізувати час, необхідний для цього [96]. Це суттєва підтримка для прийняття рішень у реальному часі під час операції, тому що ця технологія може підвищити безпеку хірургічного втручання й покращити результати. Поточні зусилля зосереджені на розширенні використання технології

КЗ в інших галузях хірургії та роботі над підвищенням її точності [13].

Що стосується інших технологій, то дослідники виявили, що розпізнавання деяких об'єктів (наприклад, крові) є складним. ШІ може легко сплутати її з такими об'єктами, як жир, колір якого схожий на колір крові [97]. Тому важливо підвищити точність розпізнавання ШІ шляхом поліпшення якості наборів даних. Кількість наборів даних пропорційна продуктивності моделі [96], тому потрібно продовжувати збирати відео і навчати модель у різних установах і лікарів. Основною перешкодою для цього є відсутність глобальної інфраструктури і засобів для централізованого зберігання й анотування даних, розробки й перевірки моделей ШІ та безперешкодного їх поширення серед кінцевих користувачів. Існує величезна незадоволена потреба в цифрових каналах даних, які дозволяють міжнародним хірургічним товариствам об'єднувати дані й коментарі експертів, особливо для процедур менш поширених і складніших, ніж ЛХ [55].

Необхідні подальші дослідження, перш ніж пацієнти та хірурги зможуть отримати користь від ШІ [76]. По-перше, слід розробити інструменти для забезпечення обміну хірургічними даними й анотаціями, щоб клінічно формалізувати стратегії хірургічної безпеки й розробити надійні рішення ШІ. Потім слід оптимізувати людино-машинні інтерфейси, щоб переконатися, що інструменти ШІ є ергономічними, а їхній зворотний зв'язок добре інтегрований у хірургічні робочі процеси, перш ніж прагматичні випробування спробують довести клінічну цінність. Нарешті, необхідно розглянути етичні та суспільні міркування, що стосуються допомоги ШІ під час операції, щоб цю потужну технологію можна було розгорнути на користь пацієнтів, хірургів і систем охорони здоров'я в усьому світі [98].

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

Внесок авторів. Внесок авторів є тотожним.

Список літератури

1. WHO Guidelines for Safe Surgery 2009: Safe Surgery Saves Lives. Geneva: World Health Organization; 2009. PMID: 23762968.
2. Hameed MS, Laplante S, Masino C, Khalid MU, Zhang H, Protserov S, et al. What is the educational value and clinical utility of artificial intelligence for intraoperative and postoperative video analysis? A survey of surgeons and trainees. *Surg Endosc.* 2023;37(12):9453-9460. doi: 10.1007/s00464-023-10377-3.
3. Yu KH, Beam AL, Kohane IS. Artificial intelligence in health-care. *Nat Biomed Eng.* 2018;2(10):719-731. doi: 10.1038/s41551-018-0305-z.
4. Collins T, Pizarro D, Gasparini S, Bourdel N, Chauvet P, Canis M, et al. Augmented Reality Guided Laparoscopic Surgery of the Uterus. *IEEE Trans Med Imaging.* 2021;40(1):371-380. doi: 10.1109/TMI.2020.3027442.
5. Özgür E, Koo B, Le Roy B, Buc E, Bartoli A. Preoperative liver registration for augmented monocular laparoscopy using backward-forward biomechanical simulation. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2018;13(10):1629-1640. doi: 10.1007/s11548-018-1842-3.
6. Hashimoto DA, Rosman G, Rus D, Meireles OR. Artificial Intelligence in Surgery: Promises and Perils. *Ann Surg.* 2018;268(1):70-76. doi: 10.1097/SLA.0000000000002693.
7. Takeuchi M, Kawakubo H, Saito K, Maeda Y, Matsuda S, Fukuda K, et al. Automated Surgical-Phase Recognition for Robot-Assisted Minimally Invasive Esophagectomy Using Artificial Intelligence. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(11):6847-6855. doi: 10.1245/s10434-022-11996-1.
8. Khalid MU, Laplante S, Madani A. Machines with vision for intraoperative guidance during gastrointestinal cancer surgery. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1025382. doi: 10.3389/fmed.2022.1025382.
9. Jumah F, Raju B, Nagaraj A, Shinde R, Lescott C, Sun H, et al. Uncharted Waters of Machine and Deep Learning for Surgical Phase Recognition in Neurosurgery. *World Neurosurg.* 2022;160:4-12. doi: 10.1016/j.wneu.2022.01.020.
10. Ward TM, Mascagni P, Ban Y, Rosman G, Padoy N, Meireles O, Hashimoto DA. Computer vision in surgery. *Surgery.* 2021;169(5):1253-1256. doi: 10.1016/j.surg.2020.10.039.
11. Kitaguchi D, Takeshita N, Hasegawa H, Ito M. Artificial intelligence-based computer vision in surgery: Recent advances and future perspectives. *Ann Gastroenterol Surg.* 2021;6(1):29-36. doi: 10.1002/ags3.12513.
12. Ruffle JK, Farmer AD, Aziz Q. Artificial Intelligence-Assisted Gastroenterology — Promises and Pitfalls. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):422-428. doi: 10.1038/s41395-018-0268-4.
13. Madani A, Namazi B, Altieri MS, Hashimoto DA, Rivera AM, Pucher PH, et al. Artificial Intelligence for Intraoperative Guidance: Using Semantic Segmentation to Identify Surgical Anatomy During Laparoscopic Cholecystectomy. *Ann Surg.* 2022;276(2):363-369. doi: 10.1097/SLA.0000000000004594.
14. Cheng K, You J, Wu S, Chen Z, Zhou Z, Guan J, et al. Artificial intelligence-based automated laparoscopic cholecystectomy surgical phase recognition and analysis. *Surg Endosc.* 2022;36(5):3160-3168. doi: 10.1007/s00464-021-08619-3.
15. Lam K, Chen J, Wang Z, Iqbal FM, Darzi A, Lo B, et al. Machine learning for technical skill assessment in surgery: a systematic review. *NPJ Digit Med.* 2022;5(1):24. doi: 10.1038/s41746-022-00566-0.
16. Twinanda AP, Shehata S, Mutter D, Marescaux J, de Mathelin M, Padoy N. EndoNet: A Deep Architecture for Recognition Tasks on Laparoscopic Videos. *IEEE Trans Med Imaging.* 2017;36(1):86-97. doi: 10.1109/TMI.2016.2593957.
17. Hashimoto DA, Rosman G, Witkowski ER, Stafford C, Navarette-Welton AJ, Rattner DW, et al. Computer Vision Analysis of Intraoperative Video: Automated Recognition of Operative Steps in Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Ann Surg.* 2019;270(3):414-421. doi: 10.1097/SLA.0000000000003460.
18. Garrow CR, Kowalewski KF, Li L, Wagner M, Schmidt MW, Engelhardt S, et al. Machine Learning for Surgical Phase Recognition: A Systematic Review. *Ann Surg.* 2021;273(4):684-693. doi: 10.1097/SLA.0000000000004425.
19. van Amsterdam B, Clarkson MJ, Stoyanov D. Gesture recognition in robotic surgery: a review. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2021;68(6):2021-2035. doi: 10.1109/TBME.2021.3054828.
20. Beyersdorffer P, Kunert W, Jansen K, Miller J, Wilhelm P, Burgert O, et al. Detection of adverse events leading to inadvertent injury during laparoscopic cholecystectomy using convolutional neural networks. *Biomed Tech (Berl).* 2021;66(4):413-421. doi: 10.1515/bmt-2020-0106.

21. Anteby R, Horesh N, Soffer S, Zager Y, Barash Y, Amiel I, et al. Deep learning visual analysis in laparoscopic surgery: a systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Surg Endosc.* 2021;35(4):1521-1533. doi: 10.1007/s00464-020-08168-1.
22. Mithany RH, Aslam S, Abdallah S, Abdelmaseeh M, Gerges F, Mohamed MS, et al. Advancements and Challenges in the Application of Artificial Intelligence in Surgical Arena: A Literature Review. *Cureus.* 2023;15(10):e47924. doi: 10.7759/cureus.47924.
23. Shiroshita H, Inomata M, Akira S, Kanayama H, Yamaguchi S, Eguchi S, et al. Current Status of Endoscopic Surgery in Japan: The 15th National Survey of Endoscopic Surgery by the Japan Society for Endoscopic Surgery. *Asian J Endosc Surg.* 2022;15(2):415-426. doi: 10.1111/ases.13012.
24. Sugrue M, Coccolini F, Bucholz M, Johnston A; Contributors from WSES. Intra-operative gallbladder scoring predicts conversion of laparoscopic to open cholecystectomy: a WSES prospective collaborative study. *World J Emerg Surg.* 2019;14:12. doi: 10.1186/s13017-019-0230-9.
25. Pucher PH, Brunt LM, Davies N, Linsk A, Munshi A, Rodriguez HA, et al. Outcome trends and safety measures after 30 years of laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and pooled data analysis. *Surg Endosc.* 2018;32(5):2175-2183. doi: 10.1007/s00464-017-5974-2.
26. Colvin HS, Kimura T, Iso H, Ikehara S, Sawada N, Tsugane S. Risk factors for gallstones and cholecystectomy: a large-scale population-based prospective cohort study in Japan. *Dig Dis.* 2022;40(3):385-393. doi: 10.1159/000517270.
27. Griffiths EA, Hodson J, Vohra RS, Marriott P; CholeS Study Group; Katbeh T, et al. Utilisation of an operative difficulty grading scale for laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2019;33(1):110-121. doi: 10.1007/s00464-018-6281-2.
28. Ward TM, Hashimoto DA, Ban Y, Rosman G, Meireles OR. Artificial intelligence prediction of cholecystectomy operative course from automated identification of gallbladder inflammation. *Surg Endosc.* 2022;36(9):6832-6840. doi: 10.1007/s00464-022-09009-z.
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;25(1):73-86. doi: 10.1002/jhbp.517.
30. Madni TD, Leshikar DE, Minshall CT, Nakonezny PA, Cornelius CC, Imran JB, et al. The Parkland grading scale for cholecystitis. *Am J Surg.* 2018;215(4):625-630. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.05.017.
31. Madni TD, Nakonezny PA, Barrios E, Imran JB, Clark AT, Taveras L, et al. Prospective validation of the Parkland Grading Scale for Cholecystitis. *Am J Surg.* 2019;217(1):90-97. doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.08.005.
32. 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. *Surg Endosc.* 2020;34(7):2827-2855. doi: 10.1007/s00464-020-07568-7.
33. Barrett M, Asbun HJ, Chien HL, Brunt LM, Telem DA. Bile duct injury and morbidity following cholecystectomy: a need for improvement. *Surg Endosc.* 2018;32(4):1683-1688. doi: 10.1007/s00464-017-5847-8.
34. Fong ZV, Pitt HA, Strasberg SM, Loehrer AP, Sicklick JK, Talamini MA, et al. Diminished Survival in Patients with Bile Leak and Ductal Injury: Management Strategy and Outcomes. *J Am Coll Surg.* 2018;226(4):568-576.e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.023.
35. Iwashita Y, Hibi T, Ohyama T, Umezawa A, Takada T, Strasberg SM, et al. Delphi consensus on bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: an evolutionary cul-de-sac or the birth pangs of a new technical framework? *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;24(11):591-602. doi: 10.1002/jhbp.503.
36. Strasberg SM. A three-step conceptual roadmap for avoiding bile duct injury in laparoscopic cholecystectomy: an invited perspective review. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019;26(4):123-127. doi: 10.1002/jhbp.616.
37. Mangieri CW, Hendren BP, Strode MA, Bandera BC, Faller BJ. Bile duct injuries (BDI) in the advanced laparoscopic cholecystectomy era. *Surg Endosc.* 2019;33(3):724-730. doi: 10.1007/s00464-018-6333-7.
38. Fujinaga A, Endo Y, Etoh T, Kawamura M, Nakanuma H, Kawasaki T, et al. Development of a cross-artificial intelligence system for identifying intraoperative anatomical landmarks and surgical phases during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2023;37(8):6118-6128. doi: 10.1007/s00464-023-10097-8.
39. Strasberg SM, Brunt LM. The Critical View of Safety: Why It Is Not the Only Method of Ductal Identification Within the Standard of Care in Laparoscopic Cholecystectomy. *Ann Surg.* 2017;265(3):464-465. doi: 10.1097/SLA.0000000000002054.
40. Mori T, Endo H, Misawa T, Yamaguchi S, Sakamoto Y, Inomata M, et al. Involvement of a skill-qualified surgeon favorably influences outcomes of laparoscopic cholecystectomy performed for acute cholecystitis. *Surg Endosc.* 2022;36(8):5956-5963. doi: 10.1007/s00464-022-09045-9.
41. Mascagni P, Alapatt D, Sestini L, Altieri MS, Madani A, Watanabe Y, et al. Computer vision in surgery: from potential to clinical value. *NPJ Digit Med.* 2022;5(1):163. doi: 10.1038/s41746-022-00707-5.
42. Lilley EJ, Scott JW, Jiang W, Krasnova A, Raol N, Changoor N, et al. Intraoperative cholangiography during cholecystectomy among hospitalized medicare beneficiaries with non-neoplastic biliary disease. *Am J Surg.* 2017;214(4):682-686. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.06.021.
43. Sgaramella 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;35(7):3698-3708. doi: 10.1007/s00464-020-07852-6.
44. de'Angelis N, Catena F, Memeo R, Coccolini F, Martínez-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;16(1):30. doi: 10.1186/s13017-021-00369-w.
45. Mascagni P, Rodríguez-Luna MR, Urade T, Felli E, Pessaux P, Mutter D, et al. Intraoperative Time-Out to Promote the Implementation of the Critical View of Safety in Laparoscopic Cholecystectomy: A Video-Based Assessment of 343 Procedures. *J Am Coll Surg.* 2021;233(4):497-505. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.06.018.
46. Liu R, Liu Z, Wang X. Intraoperative Time-Out to Promote the Implementation of the Critical View of Safety in Laparoscopic Cholecystectomy: On the Comprehension of Criteria, Disease Severity, and Hawthorne Effects. *J Am Coll Surg.* 2022;234(6):1261-1262. doi: 10.1097/XCS.0000000000000147.
47. Tashiro Y, Aoki T, Kobayashi N, Tomioka K, Saito K, Matsuda K, Kusano T. Novel navigation for laparoscopic cholecystectomy

- fusing artificial intelligence and indocyanine green fluorescent imaging. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2024 Apr 1. doi: 10.1002/jhbp.1422. Online ahead of print.
48. Kawamura M, Endo Y, Fujinaga A, Orimoto H, Amano S, Kawasaki T, et al. Development of an artificial intelligence system for real-time intraoperative assessment of the Critical View of Safety in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2023;37(11):8755–8763. doi: 10.1007/s00464-023-10328-y.
49. Ivanovic B, Leung K, Schmerling E, Pavone M. Multimodal deep generative models for trajectory prediction: A conditional variational autoencoder approach. *IEEE Robotics and Automation Letters.* 2021;6(2):295–302. doi: 10.1109/LRA.2020.3043163.
50. Le Roy B, Ozgur E, Koo B, Buc E, Bartoli A. Augmented reality guidance in laparoscopic hepatectomy with deformable semi-automatic computed tomography alignment (with video). *J Visc Surg.* 2019;156(3):261–262. doi: 10.1016/j.jvisurg.2019.01.009.
51. Shvets A, Rakhlin A, Kalinin A, Iglovikov V. Automatic instrument segmentation in robot-assisted surgery using deep learning. In: 17th IEEE international conference on machine learning and applications (ICMLA). 2018 Dec 17–20; Orlando, FL, USA. doi: 10.1109/ICMLA.2018.00100.
52. Ishirbaji TA, Jalal NA, Möller K. A convolutional neural network with a two-stage LSTM model for tool presence detection in laparoscopic videos. *Curr Dir Biomed Eng.* 2020;6(1):20200002. doi: 10.1515/cdbme-2020-0002.
53. Jo K, Choi Y, Choi J, Chung JW. Robust Real-Time Detection of Laparoscopic Instruments in Robot Surgery Using Convolutional Neural Networks with Motion Vector Prediction. *Applied Sciences.* 2019;9(14):2865. doi: 10.3390/app9142865.
54. Mascagni P, Vardazaryan A, Alapatt D, Urade T, Emre T, Fiorillo C, et al. Artificial Intelligence for Surgical Safety: Automatic Assessment of the Critical View of Safety in Laparoscopic Cholecystectomy Using Deep Learning. *Ann Surg.* 2022;275(5):955–961. doi: 10.1097/SLA.0000000000004351.
55. Laplante S, Namazi B, Kiani P, Hashimoto DA, Alseidi A, Pasten M, et al. Validation of an artificial intelligence platform for the guidance of safe laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2023;37(3):2260–2268. doi: 10.1007/s00464-022-09439-9.
56. Bar O, Neimark D, Zohar M, Hager GD, Girshick R, Fried GM, et al. Impact of data on generalization of AI for surgical intelligence applications. *Sci Rep.* 2020;10(1):22208. doi: 10.1038/s41598-020-79173-6.
57. Loukas C, Frountzas M, Schizas D. Patch-based classification of gallbladder wall vascularity from laparoscopic images using deep learning. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2021;16(1):103–113. doi: 10.1007/s11548-020-02285-x.
58. Vannucci M, Laracca GG, Mercantini P, Perretta S, Padoy N, Dallemagne B, Mascagni P. Statistical models to preoperatively predict operative difficulty in laparoscopic cholecystectomy: A systematic review. *Surgery.* 2022;171(5):1158–1167. doi: 10.1016/j.surg.2021.10.001.
59. Jin Y, Dou Q, Chen H, Yu L, Qin J, Fu CW, Heng PA. SV-RCNet: Workflow Recognition From Surgical Videos Using Recurrent Convolutional Network. *IEEE Trans Med Imaging.* 2018;37(5):1114–1126. doi: 10.1109/TMI.2017.2787657.
60. Namazi B, Sankaranarayanan G, Devarajan V. Automatic detection of surgical phases in laparoscopic videos. In: Arabnia HR, de la Fuente D, Kozzerenko EB, Olivias JA, Tinetti FG, editors. 2018 World Congress in Computer Science, Computer Engineering and Applied Computing, CSCE 2018 — Proceedings of the 2018 International Conference on Artificial Intelligence, ICAI 2018. CSREA Press; 2018. P. 124–130.
61. Loukas C. Surgical Phase Recognition of Short Video Shots based on Temporal Modeling of Deep Features. In: Proceedings of the 12th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies (BIOSTEC 2019). 2019 Febr 22–24; Prague, Czech Republic. doi: 10.5220/0007352000210029.
62. Golany T, Aides A, Freedman D, Rabani N, Liu Y, Rivlin E, et al. Artificial intelligence for phase recognition in complex laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2022;36(12):9215–9223. doi: 10.1007/s00464-022-09405-5.
63. Shinozuka K, Turuda S, Fujinaga A, Nakanuma H, Kawamura M, Matsunobu Y, et al. Artificial intelligence software available for medical devices: surgical phase recognition in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2022;36(10):7444–7452. doi: 10.1007/s00464-022-09160-7.
64. Wu S, Chen Z, Liu R, Li A, Cao Y, Wei A, et al. SurgSmart: an artificial intelligent system for quality control in laparoscopic cholecystectomy: an observational study. *Int J Surg.* 2023;109(5):1105–1114. doi: 10.1097/JS9.0000000000000329.
65. Abiyev RH, Altabel MZ, Darwish M, Helwan A. A Multimodal Transformer Model for Recognition of Images from Complex Laparoscopic Surgical Videos. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(7):681. doi: 10.3390/diagnostics14070681.
66. Hegde SR, Namazi B, Iyengar N, Cao S, Desir A, Marques C, et al. Automated segmentation of phases, steps, and tasks in laparoscopic cholecystectomy using deep learning. *Surg Endosc.* 2024;38(1):158–170. doi: 10.1007/s00464-023-10482-3.
67. Korndorffer JR Jr, Hawn MT, Spain DA, Knowlton LM, Azagury DE, Nassar AK, et al. Situating Artificial Intelligence in Surgery: A Focus on Disease Severity. *Ann Surg.* 2020;272(3):523–528. doi: 10.1097/SLA.0000000000004207.
68. Mascagni P, Alapatt D, Urade T, Vardazaryan A, Mutter D, Marescaux J, et al. A computer vision platform to automatically locate critical events in surgical videos: documenting safety in laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg.* 2021;274(1):e93–e95. doi: 10.1097/SLA.0000000000004736.
69. Tokuyasu T, Iwashita Y, Matsunobu Y, Kamiyama T, Ishikake M, Sakaguchi S, et al. Development of an artificial intelligence system using deep learning to indicate anatomical landmarks during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2021;35(4):1651–1658. doi: 10.1007/s00464-020-07548-x.
70. Liu R, An J, Wang Z, Guan J, Liu J, Jiang J, et al. Artificial intelligence in laparoscopic cholecystectomy: does computer vision outperform human vision? *Art Int Surg.* 2022;2:80–92. doi: 10.20517/ais.2022.04.
71. Khalid MU, Laplante S, Masino C, Alseidi A, Jayaraman S, Zhang H, et al. Use of artificial intelligence for decision-support to avoid high-risk behaviors during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2023;37(12):9467–9475. doi: 10.1007/s00464-023-10403-4.
72. Nakanuma H, Endo Y, Fujinaga A, Kawamura M, Kawasaki T, Masuda T, et al. An intraoperative artificial intelligence system identifying anatomical landmarks for laparoscopic cholecystectomy: a prospective clinical feasibility trial (J-SUMMIT-C-01). *Surg Endosc.* 2023;37(3):1933–1942. doi: 10.1007/s00464-022-09678-w.
73. Endo Y, Tokuyasu T, Mori Y, Asai K, Umezawa A, Kawamura M, et al. Impact of AI system on recognition for anatomical landmarks related to reducing bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2023;37(7):5752–5759. doi: 10.1007/s00464-023-10224-5.

74. Abbing JR, Voskens FJ, Gerats BGA, Egging RM, Mille-tari F, Broeders IAMJ. Towards an AI-based assessment model of surgical difficulty during early phase laparoscopic cholecystec-tomy. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical En-gineering: Imaging & Visualization*. 2023;11(4):1229-1306. doi: 10.1080/21681163.2022.2163296.
75. Leifman G, Golany T, Rivlin E, Khoury W, Assalia A, Reiss-man P. Real-Time Artificial Intelligence Validation of Critical View of Safety in Laparoscopic Cholecystectomy. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4423669>.
76. Mascagni P, Alapatt D, Lapergola A, Vardazaryan A, Mazellier JP, Dallemagne B, et al. Early-stage clinical evalua-tion of real-time artificial intelligence assistance for laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*. 2024;111(1):znad353. doi: 10.1093/bjs/znad353.
77. Petracchi EJ, Olivieri SE, Varela J, Canullan CM, Zandala-zini H, Ocampo C, Quesada BM. Use of artificial intelligence in the detection of the critical view of safety during laparoscopic cholecys-tectomy. *J Gastrointest Surg*. 2024;S1091-255X(24)00372-X. doi: 10.1016/j.gassur.2024.03.018. Online ahead of print.
78. Smithmairie P, Khaonualsri M, Sae-Lim W, Wangkulang-kul P, Jearanai S, Cheewatanakornkul S. Development of deep learn-ing framework for anatomical landmark detection and guided dissection line during laparoscopic cholecystectomy. *Heliyon*. 2024;10(3):e25210. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25210.
79. Choi B, Jo K, Choi S, Choi J. Surgical-tools Detec-tion based on Convolutional Neural Network in Laparoscopic Robot-assisted Surgery. In: *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2017 July 11–15; Jeju, Korea (South). doi: 10.1109/EMBC.2017.8037183.
80. Wang S, Raju A, Huang J. Deep learning based multi-label classification for surgical tool presence detection in laparoscopic videos. In: *2017 IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imag-ing (ISBI 2017)*. 2017 Apr 18–21; Melbourne, VIC, Australia. doi: 10.1109/ISBI.2017.7950597.
81. Hu X, Yu L, Chen H, Qin J, Heng P. AGNet: Attention-Guided Network for Surgical Tool Presence Detection. In: *Cardoso M., et al. Deep Learning in Medical Image Analysis and Multimodal Learning for Clinical Decision Support. DLMIA, ML-CDS 2017. Lecture Notes in Computer Science*. 10553. Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-319-67558-922.
82. Jin A, Yeung S, Jopling J, Krause J, Azagury D, Milstein A, Fei-Fei L. Tool Detection and Operative Skill Assessment in Surgi-cal Videos Using Region-Based Convolutional Neural Networks. In: *2018 IEEE Winter Conference on Applications of Computer Vision (WACV)*. 2018 March 12–15; Lake Tahoe, NV, USA. doi: 10.1109/WACV.2018.00081.
83. Aspart F, Bolmgren JL, Lavanchy JL, Beldi G, Woods MS, Padoy N, Hosgor E. ClipAssistNet: bringing real-time safety feedback to operating rooms. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2022;17(1):5-13. doi: 10.1007/s11548-021-02441-x.
84. Kitaguchi D, Takeshita N, Matsuzaki H, Takano H, Owa-da Y, Enomoto T, et al. Real-time automatic surgical phase recognition in laparoscopic sigmoidectomy using the convolutional neural network-based deep learning approach. *Surg Endosc*. 2020;34(11):4924-4931. doi: 10.1007/s00464-019-07281-0.
85. Ward TM, Hashimoto DA, Ban Y, Rattner DW, Inoue H, Lillemo KD, et al. Automated operative phase identification in per-oral endoscopic myotomy. *Surg Endosc*. 2021;35(7):4008-4015. doi: 10.1007/s00464-020-07833-9.
86. Akbari H, Yuan L, Qian R, Chuang WH, Chang SF, Cui Y, et al. VATT: Transformers for Multimodal Self-Supervised Learning from Raw Video, Audio and Text. In: *Ranzato M, Beygelzimer A, Dauphin Y, Liang PS, Wortman Vaughan J., editors. Advances in Neural Information Processing Systems 34. 35th Conference on Neural Information Processing Systems (NeurIPS 2021)*. Curran Associates, Inc.; 2022. P. 24206-24221.
87. Farha YA, Gall J. MS-TCN: multi-stage temporal con-volutional network for action segmentation. In: *2019 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. 2019 June 15–20; Long Beach, CA, USA. doi: 10.1109/CVPR.2019.00369.
88. Twinanda AP, Yengera G, Mutter D, Marescaux J, Pa-doy N. RSDNet: learning to predict remaining surgery duration from laparoscopic videos without manual annotations. *IEEE Trans Med Imaging*. 2019;38(4):1069-1078. doi: 10.1109/TMI.2018.2878055.
89. Asai K, Iwashita Y, Ohyama T, Endo I, Hibi T, Umeza-wa A, et al. Application of a novel surgical difficulty grading system during laparoscopic cholecystectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2022;29(7):758-767. doi: 10.1002/jhpb.1068.
90. Schendel J, Ball C, Dixon E, Sutherland F. Prevalence of anatomic landmarks for orientation during elective laparoscopic cho-lecystectomies. *Surg Endosc*. 2020;34(8):3508-3512. doi: 10.1007/s00464-019-07131-z.
91. Lockhart S, Singh-Ranger G. Rouviere's sulcus-aspects of incorporating this valuable sign for laparoscopic cholecystectomy. *Asian J Surg*. 2018;41(1):1-3. doi: 10.1016/j.asjsur.2016.07.012.
92. Gupta V, Jain G. The R4U Planes for the Zonal Demar-cation for Safe Laparoscopic Cholecystectomy. *World J Surg*. 2021;45(4):1096-1101. doi: 10.1007/s00268-020-05908-1.
93. Kumazu Y, Kobayashi N, Kitamura N, Rayan E, Neculoiu P, Misumi T, et al. Automated segmentation by deep learning of loose connective tissue fibers to define safe dissection planes in robot-assisted gastrectomy. *Sci Rep*. 2021;11(1):21198. doi: 10.1038/s41598-021-00557-3.
94. Badgery H, Zhou Y, Bailey J, Brochie P, Chong L, Croagh D, et al. Using neural networks to autonomously assess adequacy in intra-operative cholangiograms. *Surg Endosc*. 2024;38(5):2734-2745. doi: 10.1007/s00464-024-10768-0.
95. Connor SJ, Perry W, Nathanson L, Hugh TB, Hugh TJ. Using a standardized method for laparoscopic cholecystectomy to create a concept operation-specific checklist. *HPB (Oxford)*. 2014;16(5):422-9. doi: 10.1111/hpb.12161.
96. Guo K, Tao H, Zhu Y, Li B, Fang C, Qian Y, Yang J. Cur-rent applications of artificial intelligence-based computer vision in laparoscopic surgery. *Laparoscopic, Endoscopic and Robotic Surgery*. 2023;6(3):91-96. doi: 10.1016/j.lers.2023.07.001.
97. Bamba Y, Ogawa S, Itabashi M, Shindo H, Kameoka S, Okamoto T, Yamamoto M. Object and anatomical feature recognition in surgical video images based on a convolutional neural network. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2021;16(11):2045-2054. doi: 10.1007/s11548-021-02434-w.
98. Cobianchi L, Verde JM, Loftus TJ, Piccolo D, Dal Mas F, Mascagni P et al. Artificial Intelligence and Surgery: Ethical Dilemmas and Open Issues. *Am Coll Surg*. 2022;235(2):268-275. doi: 10.1097/XCS.0000000000000242.

Отримано/Received 01.08.2024

Рецензовано/Revised 11.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 20.08.2024

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

Current application of artificial intelligence in laparoscopic cholecystectomy

Abstract. Recent advances in artificial intelligence (AI) have sparked a surge in the application of computer vision (CV) in surgical video analysis. Surgical complications often occur due to lapses in judgment and decision-making. In laparoscopic cholecystectomy, achievement of the critical view of safety is commonly advocated to prevent bile duct injuries. However, bile duct injuries rates remain stable, probably due to inconsistent application or a poor understanding of critical view of safety. Advances in AI have made it possible to train algorithms that identify anatomy and interpret the surgical field. AI-based CV techniques may leverage surgical video data to develop real-time automated decision support tools and surgeon training systems. The effectiveness of CV application in surgical procedures is still under early evaluation. The review considers the commonly used deep learning algorithms in CV and describes their usage in detail in four application scenes,

including phase recognition, anatomy detection, instrument detection and action recognition in laparoscopic cholecystectomy. The MedLine, Scopus, and IEEE Xplore databases were searched for publications up to 2024. The keywords used in the search were “laparoscopic cholecystectomy”, “artificial intelligence”. The currently described applications of CV in laparoscopic cholecystectomy are limited. Most current research focus on the identification of workflow and anatomical structure, while the identification of instruments and surgical actions is still awaiting further breakthroughs. Future research on the use of CV in laparoscopic cholecystectomy should focus on application in more scenarios, such as surgeon skill assessment and the development of more efficient models.

Keywords: laparoscopic cholecystectomy; artificial intelligence; computer vision; critical view of safety; review

Атріовентрикулярна блокада як поширена проблема в пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця: клінічне спостереження

Резюме. Повна атріовентрикулярна блокада є небезпечним ускладненням у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця, що потребує хірургічного лікування. Лікування пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця й атріовентрикулярною блокадою є дискусійною проблемою, і на даний момент не існує чітких рекомендацій щодо послідовності хірургічних втручань у даній віковій групі хворих. На нашу думку, в окремих випадках доцільна епікардіальна імплантація електродів для електрокардіостимуляції під час реваскуляризації, оскільки на фоні подвійної антиагрегантної терапії, яка потрібна після аортокоронарного шунтування, зростає ризик ускладнень під час процедури імплантації. Крім цього, такий підхід забезпечує значний соціально-економічний ефект, усуваючи потребу в повторній госпіталізації та втручанні з приводу порушення провідності серця. У даній статті подано клінічне спостереження з покроковим алгоритмом дій при багатосудинному стенозуючому ураженні коронарних артерій з повною симптоматичною атріовентрикулярною блокадою.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця; атріовентрикулярна блокада; реваскуляризація; аортокоронарне шунтування; постійна кардіостимуляція; епікардіальна імплантація

Вступ

Атріовентрикулярна блокада (АВБ) є найбільш поширеним варіантом порушень провідності серця в пацієнтів похилого віку. АВБ може виникати при окремих фізіологічних станах, різноманітних гострих і хронічних системних і кардіальних захворюваннях, серед яких важливе місце посідають інфаркт міокарда (ІМ) і коронарна ішемія без інфаркту на тлі клінічного перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС) [1, 2, 8, 10, 12, 14, 25, 28], які можуть ускладнювати перебіг кардіохірургічних операцій [18, 22, 23, 26, 27].

Особливе значення мають тяжкі порушення атріовентрикулярної провідності (АВБ високого ступеня і повна АВБ), які є частою причиною життєво небезпечних брадіаритмій. Згідно з останніми клінічними настановами американських та європейських профільних товариств, для запобігання фатальним порушенням ритму і раптовій серцевій смерті рекомендована постійна кардіостимуляція незалежно від симптомів як при персистуючій, так і при пароксизмальній формах блокади [10, 14], але перед цим необхідно виключити

оборотні причини блокади, тому що імплантація пейсмейкера пов'язана з потенційно високим ризиком ранніх, зумовлених особливостями процедури імплантації електродів, і пізніх, зумовлених тривалою стимуляцією, ускладнень [5, 10, 14].

Якщо при ІМ і після кардіальних втручань у багатьох випадках АВБ є мінущою і постійна кардіостимуляція рекомендована після періоду очікування (7–10 днів після ІМ і 5–7 днів після операції) [10, 14], то проблема постійної кардіостимуляції при АВБ на тлі хронічної ішемії міокарда залишається дискусійною. Рекомендації з цього приводу відсутні, а результати окремих нечисленних досліджень не мають необхідного рівня доказовості й не дозволяють обрати оптимальну тактику у хворих із симптоматичними порушеннями провідності на тлі обструктивної ІХС, які потребують кардіостимуляції та реваскуляризації [11, 12, 17, 28]. Окремі дослідники вважають доцільною імплантацію постійного кардіостимулятора перед реваскуляризацією [9, 12, 28], інші спочатку пропонують здійснити реваскуляризацію [11]. В окремих пацієнтів з потенційною необхідністю

в майбутньому шлуночкової стимуляції або кардіорезинхронізуючої терапії є слабка рекомендація з низьким рівнем доказовості (на підставі експертного консенсусу) про можливість інтраопераційного розміщення постійної епікардіальної кардіостимуляційної системи [10, 14], але без чітко визначених показань до цієї тактики.

З огляду на це подаємо покроковий алгоритм дій щодо клінічного спостереження пацієнта найпоширенішої вікової групи — 65–70 років (похилий вік відповідно до вікової класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я).

Клінічне спостереження

Пацієнт М., 1951 р.н., був госпіталізований у кардіологічне відділення багатопрофільної лікарні 01.02.2023 у зв'язку з нападом запаморочення і втрати свідомості. На електрокардіограмі (ЕКГ) виявлено АВБ III ст. (рис. 1).

За результатами коронарографії виявлено стенозуючий атеросклероз коронарних судин з багатосудинним ураженням.

08.02.2023 — повторний напад запаморочення і втрати свідомості, у зв'язку з чим переведений у відділення гострої коронарної недостатності та порушень ритму Комунального некомерційного підприємства «Черкаський обласний кардіологічний центр Черкаської обласної ради».

Під час надходження у відділення на ЕКГ виявлено порушення провідності у вигляді АВБ II ст. 1-го типу (рис. 2).

За результатами аналізу історії хвороби зроблено висновок про необхідність постійної кардіостимуляції (АВБ з еквівалентами синдрому Моргані — Адамса — Стокса (МАС) — ритм не відновився після тривалої оптимальної медикаментозної терапії) та ревазуляризації з приводу багатосудинної коронарної хвороби. 08.02.2023 здійснено імплантацію тимчасового кардіостимулятора.

За результатами коронарографії від 03.02.2023 виявлено оклюзію правої коронарної артерії (ПКА) та огинаючої гілки (ОГ) лівої коронарної артерії (ЛКА), стеноз стовбура ЛКА (70 %) і передньої міжшлуночко-



Рисунок 1. ЕКГ пацієнта М.: АВБ III ст. (повна) з частотою шлуночків 35/хв і частотою передсердь 67/хв, дистальна форма повної блокади правої ніжки пучка Гіса. Різке відхилення електричної осі серця вліво. Збільшення лівого передсердя та обох шлуночків. Ознаки рубцевих змін передньо-перетинково-верхівково-бокової ділянки лівого шлуночка (частота серцевих скорочень: 35 уд/хв; QRS: 0,14 с; QT: 0,50 с; вольтаж збережений)



Рисунок 2. ЕКГ від 08.02.2023: АВБ II ст. 1-го типу. Ритм синусовий нерегулярний. Частота серцевих скорочень: 67 уд/хв; PQ: 0,24 с; QRS: 0,09 с, QT: 0,38 с; вольтаж збережений

вої гілки ЛКА (ПМШГ ЛКА) (95 % — проксимальний сегмент, 95 % — дистальний сегмент) (рис. 4).

Через наявність багатосудинного ураження зі значним звуженням просвіту коронарних артерій (90–95 %) і високого SyntaxScore (42,1 %) пацієнту рекомендовано проведення операції в найближчі терміни через високий ризик повторного інфаркту міокарда, окрім цього, у пацієнта АВБ III ст. з еквівалентами синдрому Моргані — Адамса — Стокса (01.02.2023 і 08.02.2023), що вимагає імплантації постійного електрокардіостимулятора (ЕКС).

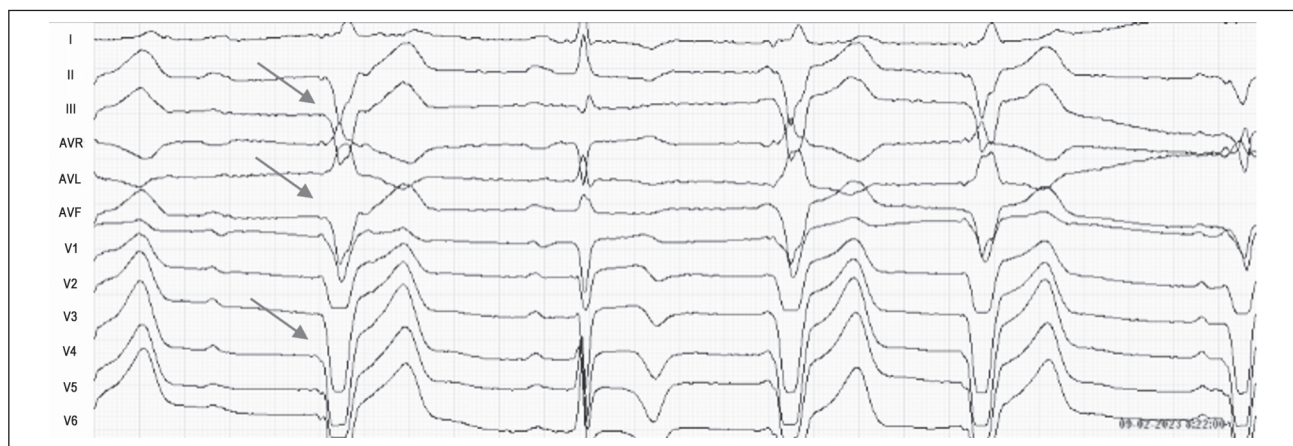


Рисунок 3. ЕКГ через добу після встановлення тимчасового електрокардіостимулятора: правошлуночкова стимуляція (стрілка). Ритм штучного водія ритму з частотою 50–60 за 1 хв, поодинокий спонтанний комплекс. Ознаки дрібновогнищевих змін передньо-перетинково-верхівково-бокової ділянки лівого шлуночка. Збільшення лівого передсердя та обох шлуночків з переважанням лівого (частота серцевих скорочень: 50–60 уд/хв; PQ: 0,20 с; QRS: 0,10–0,16 с; QT: 0,46 с; вольтаж збережений)

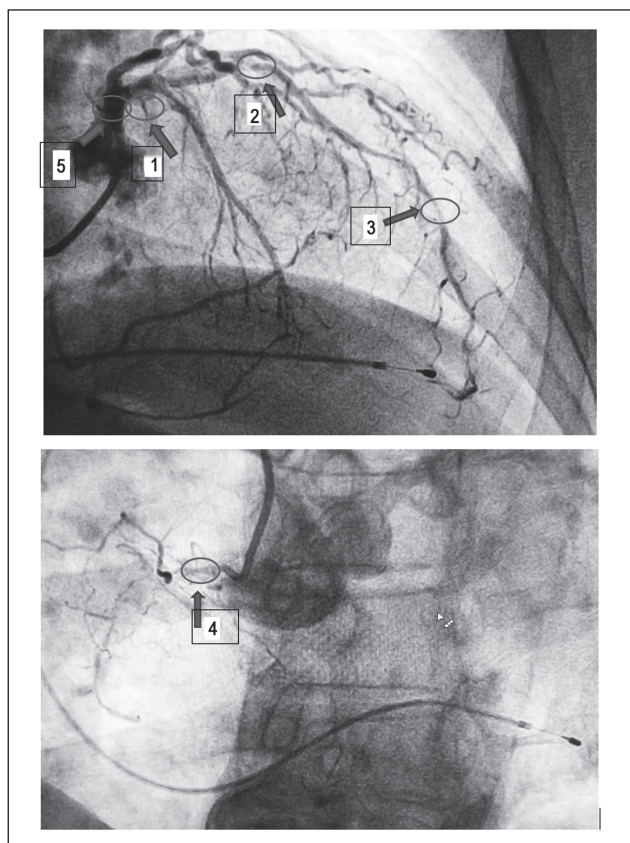


Рисунок 4. Результати коронарографії (03.02.2023):
 1 — ОГ ЛКА; 2 — ПМШГ ЛКА, проксимальний сегмент; 3 — ПМШГ ЛКА, дистальний сегмент; 4 — ПКА; 5 — стовбур ЛКА

У доопераційному періоді отримувач клопідогрель 75 мг; аспірин кардіо 100 мг; аторвастатин 40 мг; ранітидин 150 мг; фондапаринукс натрію 5 мг; валсартан 160 мг; амлодипін 160 мг; моксонідин 0,2 зранку, 0,4 ввечері; ізосорбід динітрат 10,0.

20.02.2023 прооперований на працюючому серці. Встановлено, що ПМШГ проходить на поверхні серця, діаметром 2,2 мм, підшита ліва внутрішня грудна артерія кінець у бік. ОГ II проходить на поверхні серця, діаметром 1,8 мм, стінка артерії фіброзно змінена, підшитий венозний шунт бік у бік. ОГ (ГТК) (гілка тупого краю) проходить на поверхні серця, діаметром 1,8 мм, підшитий шунт бік у бік. Задня міжшлуночкова гілка ПКА (ЗМШГ ПКА) проходить на поверхні серця, діаметром 1,8 мм, стінка фіброзно змінена, кальцинована, підшитий шунт кінець у бік. Інтраопераційна флоуметрія виявила достатній кровотік: шунт ПМШГ ЛКА — 230 мл/хв, шунт ОГ II — 120 мл/хв, шунт ОГ (ГТК) — 90 мл/хв, шунт ПКА (ЗМШГ) — 79 мл/хв. Додатково підшиті епікардіальні електроди до обох шлуночків (Sensia SEDR01), які виведено через міжребер'я і підключено до кардіостимулятора в підключичній ділянці в підготовленій порожнині (DDDR SN NWL470272, двокамерний з частотною адаптацією).

Тривалість оперативного втручання — 6 годин. Інтраопераційна крововтрата — 220 мл. Термін перебуван-

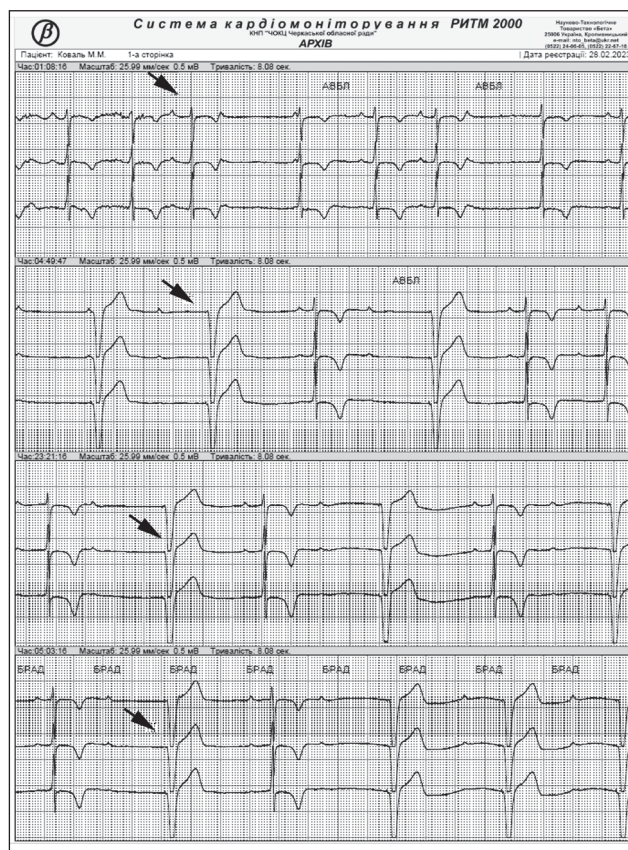


Рисунок 5. Холтер-моніторинг:
 ритм синусовий з частими включеннями пейсмейкера (стрілка) з частотою імпульсів 40–60/хв. АВБ I ст.

ня у відділенні інтенсивної терапії — 3 доби. Проведено ліжко-днів у відділенні серцево-судинної хірургії — 22. Тривалість п/о стаціонарного лікування — 10 днів. Реабілітація без особливостей.

Заключний діагноз: ІХС. Стенокардія напруги III функціонального класу (ФК), післяінфарктний кардіосклероз невідомої давнини. Стенозуючий атеросклероз коронарних судин. Серцева недостатність ПА зі збереженням фракції викиду лівого шлуночка. ФК II. Гіпертонічна хвороба III ст., 2-го ст., ризик високий. Гіпертензивне серце. КВГ від 03.02.2023, 13.02.2023 — багатосудинні ураження. Пароксизмальна (минуща) АВБ III ст. з еквівалентами МАС (01.02.2023 і 08.02.2023). Імплантація тимчасового ЕКС 08.02.2023. Аортокоронарне шунтування (АКШ-3, МКШ-1) і встановлення постійного двокамерного стимулятора (20.02.2023).

Моніторування ЕКГ — 28.02.2023 (рис. 5).

Висновки дослідження: ритм синусовий з частими включеннями штучного водія ритму з частотою імпульсів 60–40 уд/хв; АВБ I ступеня, минуща АВБ II ступеня I-го типу; депресії сегмента ST не виявлено.

У післяопераційному періоді отримувач омепразол 20 мг; ацекор кардіо 100 мг; клопідогрель 75 мг; аторвастатин 40 мг; медокардил 6,25 мг 2 р. в день; клосарт 100 мг під контролем артеріального тиску; амлодипін 10 мг під контролем артеріального тиску.



Рисунок 6. ЕКГ від 11.04.2023: відзначається робота ЕКС з частотою 70 імпульсів/хв (двакамерна стимуляція) (стрілка). Посили ЕКС регулярні, відповідь адекватна. PQ: 0,16 с; QRS: 0,13 с; QT: 0,44 с

Під час контрольного огляду 11.04.2023 — скарги на помірну задуху при ходьбі. Частота серцевих скорочень: 65–68 за 1 хв.

Ультразвукове дослідження: лівий шлуночок (ЛШ): кінцево-діастолічний розмір — 5,3 см; кінцево-систолічний розмір — 3,7 см; кінцево-діастолічний об'єм — 135 мл; кінцево-систолічний об'єм — 58 мл; ударний об'єм — 77 мл; порожнина не збільшена; міжшлуночкова перетинка — 1,3 мм; фракція викиду — 57 %. Ліве передсердя: 5,0 см. Висновок: ущільнення стулок мітрального клапана, кальциноз кільця аортального клапана, регургітація I ст. Значне розширення лівого передсердя, помірне — правих відділів серця. Гіпокінез нижнього базального сегмента. Помірне зниження скоротливої здатності й діастолічної функції міокарда.

Покроковий алгоритм прийняття рішення та обговорення

Пацієнт госпіталізований в Обласний кардіологічний центр у зв'язку з повторними пароксизмами запаморочення та втрати свідомості (еквівалентами МАС), що є показанням до постійної кардіостимуляції на тлі ІХС з багатосудинним ураженням з показаннями до реваскуляризації. Під час консилиуму (у складі кардіолога, кардіохірурга, електрофізіолога, аритмолога) прийнято рішення про доцільність епікардіальної імплантації ЕКС-системи під час АКШ, що було обґрунтовано такими аргументами.

По-перше, у цьому випадку наявні показання до постійної кардіостимуляції (пароксизмальна повна АВБ з рецидивуючими МАС за відсутності оборотних причин захворювання й неефективності медикаментозного лікування) [10, 14]. Поновлення атріовентрикулярної провідності в пацієнтів з обструктивною ІХС після реваскуляризації малоімовірно, про що свідчать результати попередніх досліджень [12, 17, 28], хоча й описані окремі випадки цього сценарію [5, 16, 21]. Також у хворого є показання до реваскуляризації шляхом АКШ (багатосудинне ураження з оклюзією ПКА, стовбура ЛКА і тяжким стенозом гілок ЛКА, SyntaxScore 42,1 % [15, 24].

По-друге, за наявності показань до постійної ЕКС і реваскуляризації необхідно вирішити питання про послідовність втручань. Основним аргументом прихильників попередньої імплантації ЕКС [9, 12, 28] є ризик ускладнень при імплантації пейсмейкера на фоні подвійної антитромбоцитарної терапії, яка необхідна після реваскуляризації. Інші дослідники вважають, що більш доцільна попередня реваскуляризація, тому що збільшення або фіксована частота серцевих скорочень, втрата передсердно-вентрикулярної синхронності й аномальні патерни скорочення та розслаблення ЛШ після ЕКС можуть посилити ішемію міокарда, а змінені ЕКГ у ЕКС-залежного пацієнта утруднює діагностику ішемії або інфаркту міокарда [11].

Вирішити ці проблеми дозволяє епікардіальна імплантация електродів. Частіше епікардіальну імплантацию електродів для постійної ЕКС застосовують при обмеженнях трансвенозної доставки, у тому числі із застосуванням малоінвазивного доступу (субксіфойдного з перикардіальним вікном) [7] або під час операції з приводу пухлин серця [13, 20]. Епікардіальна імплантация ЛШ-електрода під час кардіальних втручань також можлива в пацієнтів з високим ризиком і низкою ФВ ЛШ для подальшої серцевої ресинхронізуючої терапії (СРТ) у постійному режимі, особливо це стосується пацієнтів старечого віку із супутніми захворюваннями [1, 3, 19]. В останніх клінічних настановах із СРТ (розд. 3.1.3) зазначається, що такий підхід може бути корисним у пацієнтів, яким у майбутньому може знадобитись ресинхронізація [6]. Причому за результатами порівняння ефективності СРТ трансвенозним або епікардіальним доступом встановлено, що рання ревізія протягом 6 міс. і ревізія протягом 5 років були значно частішими при трансвенозній імплантації (5,4 і 0 % та 10,2 і 1,9 % відповідно) при порівнянні ефективності (зменшення вираженості серцевої недостатності за НІНА, збільшення ФВ ЛШ, зменшення кінцево-систолічного і кінцево-діастолічного розмірів і ступеня мітральної недостатності) [4].

Крім цього, симультанна операція усуває потребу в другому втручанні і, відповідно, стаціонарному лікуванні, повторному наркозі й інтенсивній терапії, що також має позитивні економічні наслідки.

Якщо постійна епікардіальна стимуляція після колекції клапанної патології та операцій Maze є рутинною [10, 14], то в пацієнтів з АВБ на тлі обструктивної ІХС без ІМ такі комбіновані втручання згадуються лише епізодично. Зокрема, у нещодавній публікації А. Malekrah та співавт. (2023) повідомляється про три випадки епікардіальної імплантації електродів під час АКШ без опису конкретних клінічних ситуацій [16].

Висновки

У пацієнтів похилого віку з АВБ на тлі обструктивної ІХС без ІМ за наявності показань до постійної кардіостимуляції (високий ступінь АВБ, відсутність оборотних причин порушень провідності, неефективність медикаментозної терапії) та реваскуляризації проблемним питанням залишається визначення оптимальної послідовності втручань. В окремої групи пацієнтів похилого віку (60–75 років) з показаннями до АКШ оптимальним вирішенням цієї проблеми може бути епікардіальна імплантація електродів для постійної ЕКС під час відкритої операції. Крім клінічної ефективності зазначеної тактики, перевага комбінованого втручання полягає в одноетапному підході із забезпеченням значного соціально-економічного ефекту у вигляді непотрібності повторної госпіталізації пацієнтів даної групи, захисті від ішемізації вісцеральних органів і центральної нервової системи під час повторного застосування анестезіологічного забезпечення та проведення інтенсивної терапії. Для більш ретельного вивчення поданого алгоритму дій необхідні подальші глибинні дослідження з накопиченням достатньої кількості спостережень і з'ясуванням особливостей клінічного перебігу в пацієнтів похилого віку.

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

Список літератури

- Boriani G, Fauchier L, Aguinaga L, Beattie JM, Blomstrom Lundqvist C, Cohen A et al.; ESC Scientific Document Group. *European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS)*. *Europace*. 2019 Jan 1;21(1):7-8. doi: 10.1093/europace/euy110.
- Brueck M, Bandorski D, Kramer W. *Incidence of coronary artery disease and necessity of revascularization in symptomatic patients requiring permanent pacemaker implantation*. *Med Klin (Munich)*. 2008 Dec 15;103(12):827-30. doi: 10.1007/s00063-008-1130-z.
- Burger H, Kempfert J, van Linden A, Szalay Z, Schoenburg M, Walther T, Ziegelhoeffer T. *Endurance and performance of two different concepts for left ventricular stimulation with bipolar epicardial leads in long-term follow-up*. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Feb;60(1):70-7. doi: 10.1055/s-0031-1280066.
- Burger H, Pecha S, Hakmi S, Opalka B, Schoenburg M, Ziegelhoeffer T. *Five-year follow-up of transvenous and epicardial left ventricular leads: experience with more than 1000 leads*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020 Jan 1;30(1):74-80. doi: 10.1093/icvts/ivz239.
- Cardoso R, Alfonso CE, Coffey JO. *Reversibility of High-Grade Atrioventricular Block with Revascularization in Coronary Artery Disease without Infarction: A Literature Review*. *Case Rep Cardiol*. 2016;2016:1971803. doi: 10.1155/2016/1971803.
- Chung MK, Patton KK, Lau CP, Dal Forno ARJ, Al-Khatib SM, Arora V et al. *2023 HRS/APHRS/LAHS guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure*. *J Arrhythm*. 2023 Aug 2;39(5):681-756. doi: 10.1002/joa3.12872.
- Costa R, Scanavacca M, da Silva KR, Martinelli Filho M, Carrillo R. *Novel approach to epicardial pacemaker implantation in patients with limited venous access*. *Heart Rhythm*. 2013 Nov;10(11):1646-52. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.08.002.
- Gang UJ, Hvelplund A, Pedersen S, Iversen A, Jøns C, Abildstrøm SZ, Haarbo J, Jensen JS, Thomsen PE. *High-degree atrioventricular block complicating ST-segment elevation myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention*. *Europace*. 2012 Nov;14(11):1639-45. doi: 10.1093/europace/eus161.
- Geraiely B, Saadat M, Afarideh M. *Clinical utility of percutaneous coronary intervention on left anterior descending stenosis in the setting of third-degree atrioventricular block due to inferior myocardial infarction: a case report*. *Eur Heart J Case Rep*. 2018 Jan 8;2(1):ytx022. doi: 10.1093/ehjcr/ytx022.
- Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Aurichio A, Barbash IM et al.; ESC Scientific Document Group. *2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy*. *Eur Heart J*. 2021 Sep 14;42(35):3427-3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehab364.
- Hsueh CW, Lee WL, Chen YT, Ting CT. *The incidence of coronary artery disease in patients with symptomatic bradyarrhythmias*. *Jpn Heart J*. 2001 Jul;42(4):417-23. doi: 10.1536/jhj.42.417.
- Hwang IC, Seo WW, Oh IY, Choi EK, Oh S. *Reversibility of atrioventricular block according to coronary artery disease: results of a retrospective study*. *Korean Circ J*. 2012 Dec;42(12):816-22. doi: 10.4070/kcj.2012.42.12.816.
- Ito K, Nishimura Y, Tanaka H, Tejima T. *Epicardial pacemaker implantation for sick sinus syndrome in a patient with supra vena cava obstructed by a primary cardiac lymphoma*. *J Cardiol Cases*. 2020 Apr 18;21(6):234-237. doi: 10.1016/j.jccase.2020.03.007.
- Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. *2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society*. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Aug 20;74(7):e51-e156. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.044.
- Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM et al. *2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines*. *Circulation*. 2022 Jan 18;145(3):e4-e17. doi: 10.1161/CIR.0000000000001039.
- Malekrah A, Fattahian A, Majidifard I, Asgari N, Kazemiseed A, Hedayati Goudarzi MT, Bagheri B, Nadi A. *Hibernation of the Conduction System and Atrioventricular Block Reversibility Following Revascularization in Patients without Acute Coronary Syndrome*. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2023 Dec 15;14(12):5697-5702. doi: 10.19102/icrm.2023.14125.

17. Omeroglu SN, Ardal H, Erdogan HB, Eren E, Erentuğ V, Balkanay M, Akinçi E, Ipek G, Yakut C. Can revascularization restore sinus rhythm in patients with acute onset atrioventricular block? *J Card Surg.* 2005 Mar-Apr;20(2):136-41. doi: 10.1111/j.0886-0440.2005.200369pl.x.
18. Onalan O, Crystal A, Lashevsky I, Khalameizer V, Lau C, Goldman B et al. Determinants of pacemaker dependency after coronary and/or mitral or aortic valve surgery with long-term follow-up. *Am J Cardiol.* 2008 Jan 15;101(2):203-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.07.062.
19. Romanov A, Goscinska-Bis K, Bis J, Chernyavskiy A, Prokhorova D, Syrtseva Y et al. Cardiac resynchronization therapy combined with coronary artery bypass grafting in ischaemic heart failure patients: long-term results of the RESCUE study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Jul;50(1):36-41. doi: 10.1093/ejcts/ezv448.
20. Shigeno R, Okada T, Koyama T, Furukawa Y. Surgical resection and epicardial lead implantation for primary cardiac lymphoma with a complete atrioventricular block: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2023 Jan 19;7(2):ytad035. doi: 10.1093/ehjcr/ytad035.
21. Siamkouris D, Offers E, Schloesser M, Iliński G, Tzikas S. Ischemia Possibly Associated with High Degree Atrioventricular Block. *Case Rep Cardiol.* 2023 Aug 19;2023:6676757. doi: 10.1155/2023/6676757.
22. Socie P, Nicot F, Baudinaud P, Estagnasie P, Brusset A, Squara P, Nguyen LS. Frequency of recovery from complete atrioventricular block after cardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2017 Nov 15;120(10):1841-1846. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.07.090.
23. Tindale A, Cretu I, Haynes R, Gomez N, Bhudia S, Lane R, Mason MJ, Francis DP. How robust are recommended waiting times to pacing after cardiac surgery that are derived from observational data? *Europace.* 2023 Aug 2;25(9):euad238. doi: 10.1093/europace/euad238.
24. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH et al.; Peer Review Committee Members. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American heart association/American college of cardiology joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation.* 2023 Aug 29;148(9):e9-e119. doi: 10.1161/CIR.0000000000001168.
25. Vyas P, Meghnathi H, Joshi H, Brahmabhatt J, Dake R, Satpute A, Patel K. Coexistent coronary artery disease in Indian patients undergoing permanent pacemaker implantation (PPI) for symptomatic bradyarrhythmia. *Indian Heart J.* 2021 Sep-Oct;73(5):577-581. doi: 10.1016/j.ihj.2021.04.002.
26. Yaghoobian R, Hosseini Dolama R, Soleimani H, Saeidi S, Mashayekhi M, Mirzayi P et al. Incidence of atrioventricular block after isolated coronary artery bypass grafting: a systematic review and pooled-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Aug 1;10:1225833. doi: 10.3389/fcvm.2023.1225833.
27. Yazdani KO, Shafiee A, Heidari A, Ahmadi-Tafti H, Yamini-sharif A. The prevalence of permanent pacemaker implantation after open-heart surgeries; eight years of experience in Tehran heart center. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023 Mar 29;23(1):166. doi: 10.1186/s12872-023-03182-2.
28. Yesil M, Bayata S, Arikan E, Yilmaz R, Postaci N. Should we revascularize before implanting a pacemaker? *Clin Cardiol.* 2008 Oct;31(10):498-501. doi: 10.1002/clc.20280.

Отримано/Received 06.08.2024

Рецензовано/Revised 16.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.08.2024

Information about author

Oleg Zhurba, PhD in Medicine, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Cherkasy Regional Cardiological Center, Cherkasy, Ukraine; e-mail: olegzhurba.heartsurgery@gmail.com; phone: +380 (95) 789-21-64; fax: +380 (532) 60-20-51; <https://orcid.org/0009-0008-4248-7036>

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.O. Zhurba

Cherkasy Regional Cardiology Center, Cherkasy, Ukraine

Atrioventricular block as a common problem in elderly patients with coronary artery disease: clinical observation

Abstract. Complete atrioventricular block is a dangerous complication in elderly patients with coronary artery disease that requires surgical treatment. Treatment of elderly patients with coronary artery disease and atrioventricular block is a debatable problem, and at the moment, there are no clear recommendations regarding the sequence of surgical interventions in this age group. In our opinion, in some cases it is advisable to perform epicardial lead placement during revascularization, because the risk of complications during the implantation procedure increases on the background of dual antiplatelet

therapy, which is required after coronary artery bypass grafting. In addition, this approach provides a significant socio-economic effect, saving a patient from re-hospitalization and intervention for conduction disorders. This article presents a clinical observation with a step-by-step algorithm of actions in multivessel coronary artery disease with complete symptomatic atrioventricular block.

Keywords: coronary artery disease; atrioventricular block; revascularization; coronary artery bypass grafting; permanent pacemaker; epicardial implantations



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ

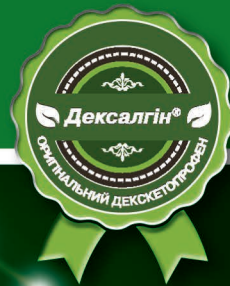


AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Симптоматичне лікування гострого болю ^{1,2,3,*}

Дексалгін®

декскетопрофену трометамол



ШВИДКА ³⁻⁵ та **ЕФЕКТИВНА** ^{1,6-10}
знеболювальна дія



Інформація про рецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я, медичних і фармацевтичних працівників.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Код АТХ M01A E17.

ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ. **Склад:** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю) та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг (1/2 таблетки, вкритої плівковою оболонкою) кожні 4-6 годин або 25 мг (1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Небажаний дії препарату можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективних доз протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. Одночасний прийом з іншою сповільненою всмоктування лікарського засобу, тому при гострому болю рекомендовано приймати препарат не менше ніж за 30 хвилин до їди. **Побічні реакції.** Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® від 03.03.2023 р. № 428, РП № UA/9258/01/01. **Виробник.** Laboratorios Menarini S. A. Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.л. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія.

ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ. **Склад:** 1 мл розчину для ін'єкцій/інфузій містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (одна ампула по 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг). **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій/інфузій. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коликах та болю у попереку. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. При порушенні функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). При тяжкому порушенні функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю) та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводять через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. **ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ** призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменшої ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для покращення стану. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® ін'єкт від 18.10.2023 р. № 1808, РП № UA/3764/01/01. **Виробник.** Альфасісма С.П.А., вул. Енріко Фермі, 1 - 65020 Аланно (Пескара), Італія.

ДЕКСАЛГІН® САШЕ. **Склад:** декскетопрофену трометамолу: 1 ододозовий пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Гранули для орального розчину. **Показання.** Короточасне симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, м'язово-скелетний біль, дисменорея та зубний біль. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю) та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® саше від 03.03.2023 р. № 428, РП № UA/9258/02/01. **Виробник.** Laboratorios Menarini S. A. Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® ін'єкт від 03.03.2023 р. № 428, РП № UA/9258/01/01. ² Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® саше від 03.03.2023 р. № 428, РП № UA/9258/02/01. ³ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® ін'єкт від 18.10.2023 р. № 1808, РП № UA/3764/01/01. ⁴ Sanchez-Carpene J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003, 23:139-152. ⁵ Barboño MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001, 40:245-262. ⁶ Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000, 19:247-256. ⁷ Metscher B, et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr Med Onk 2000, 118:147-151. ⁸ Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003, 20:511-513. ⁹ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013, May 9, 1-8. ¹⁰ Karaman Y, et al. Efficacy of Dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47-50.

* Показання: симптоматичне лікування гострого болю від легкого до помірного ступеня (Дексалгін® ін'єкт) та сильного (Дексалгін® саше) болю. Пацієнтам особливих груп (літнього віку, при порушеннях функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, при порушеннях функції нирок легкого ступеня тяжкості) дозу препарату слід підбирати індивідуально. Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів Дексалгін® від 03.03.2023 р. № 428, Дексалгін® ін'єкт від 18.10.2023 р. № 1808, Дексалгін® саше від 03.03.2023 р. № 428, а саме з повним переліком побічних ефектів, особливостей застосування, способом застосування та дозами. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. Дексалгін® ін'єкт призначений для симптоматичного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне. Дексалгін® ін'єкт призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. Дексалгін® саше призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів.