

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 20, № 8, 2024

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



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

Том 20, № 8, 2024

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ МІКРОБІОЛОГІЧНОГО  
ПЕЙЗАЖУ БАКТЕРІЄМІЇ ПІСЛЯ МІННО-ВИБУХОВОЇ  
ТРАВМИ: ДОСВІД 2022-2024 РОКІВ  
РОСІЙСЬКО-УКРАЇНСЬКОЇ ВІЙНИ

  
ZASLAVSKY<sup>®</sup>  
Publishing house

[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)

EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT  
OF COMBAT PANCREATIC TRAUMA

ЛАКТАТ КРОВІ ЯК ПРЕДИКТОР НАСЛІДКІВ ЛІКУВАННЯ  
ТА ПОТРЕБИ У ЛІКУВАЛЬНИХ РЕСУРСАХ  
ПРИ БОЙОВІЙ ТРАВМІ ЖИВОТА

СКЛАДНА ЛАПАРОСКОПІЧНА ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЯ:  
СТРАТЕГІЯ ПОРЯТУНКУ

TRIGGER FACTORS OF GENERAL BODY OVERHEATING  
(SCIENTIFIC REVIEW)

**ТЕМА НОМЕРА:  
ДЕЯКІ  
ПИТАННЯ  
НЕВІДКЛАДНОЇ  
МЕДИЦИНИ**

8

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ



**ТИРАЖ  
ОБМЕЖЕНИЙ**

**ВЖЕ У ПРОДАЖУ!**  
Більше 200 унікальних  
ілюстрацій.



**AKSIMED.UA**  
**(044) 390-0055**



О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

**ТОПІЧНА  
ДІАГНОСТИКА**  
ЗАХВОРЮВАНЬ  
НЕРВОВОЇ  
СИСТЕМИ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ  
НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

Державна установа «Інститут загальної та невідкладної хірургії  
Національної академії медичних наук України»  
Харківський національний медичний університет

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, № 8, 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, № 8, 2024**

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

Передплатний індекс: 94563



**Співзасновники:**

**ДУ «Інститут загальної  
та невідкладної хірургії НАМН України»  
Харківський національний медичний університет,  
Заславський О.Ю.**

**Завідуюча редакцією** **Купріненко Н.В.**

**Адреса для звертання:**

**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 № 12  
від 02.12.2024*

*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. 17,44  
Тираж 12 000 прим. Зам. 2024-mns-143

**Адреса редакції:**

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

*(Тема: До редакції журналу «МНС»)*

Тел.: +38 (050) 970-94-76  
www.mif-ua.com, <https://emergency.zaslavsky.com.ua>

Видавець Заславський О.Ю.  
zaslavsky@i.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

**Головний редактор**

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

**Науковий редактор**

**Професор Бойко В.В.**  
(Харків, Україна)

**Редакційна колегія**

**Авдосьєв Ю.В.** (Харків, Україна)  
**Більченко О.В.** (Харків, Україна)  
**Воротинцев С.І.** (Запоріжжя, Україна)  
**Георгіянц М.А.** (Харків, Україна)  
**Іванов Д.Д.** (Київ, Україна)  
**Іванова Ю.В.** (Харків, Україна)  
**Климовицький В.Г.** (Лиман, Україна)  
**Кобеляцький Ю.Ю.** (Дніпро, Україна)  
**Курсов С.В.** (Харків, Україна)  
**Лاخно І.В.** (Харків, Україна)  
**Лоскутов О.А.** (Київ, Україна)  
**Михайлуков Р.М.** (Харків, Україна)  
**Новицька-Усенко Л.В.** (Дніпро, Україна)  
**Пархоменко К.Ю.** (Харків, Україна)  
**Підгірний Я.М.** (Львів, Україна)  
**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, № 8, 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"  
Kharkiv National Medical University,  
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. 12 dated 02.12.2024

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 17,44  
Circulation 12 000. Order 2024-mns-143

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com  
nikonov.vad@gmail.com  
alexfeskov1963@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 ..... 7

## Науковий огляд

*Саволюк С.І., Бондаренко Л.Б.*Фармакологічна профілактика венозної  
тромбоемболії у пацієнтів хірургічного  
профілю ..... 9*Чуклін С.М., Чуклін С.С.*Складна лапароскопічна холецистектомія:  
стратегія порятунку ..... 27*Кравець О.В., Єхалов В.В., Седінкін В.А.,  
Миронов Д.В., Мартиненко Д.А.*Тригерні фактори загального перегрівання  
організму (науковий огляд) ..... 41

## Оригінальні дослідження

*Абдуллаєв Р.Я., Лурін І.А., Гречаник О.І.,  
Абдуллаєв Р.Р., Посохов М.Ф., Ібрагімова К.Н.,  
Казмірчук К.А.*Ультразвукова діагностика вогнепальних  
ушкоджень великих артеріальних судин шиї ..... 50*Кокун О.М., Візнюк І.М., Пайкуш М.А.,  
Долинний С.С., Ордатій А.В., Каримулін Р.Ф.*Ментальне здоров'я волонтерів: генез  
психосоматичних порушень в умовах ПТСР .... 56*Хорошун Е.М., Хоменко І.П., Шупілов С.А.,  
Макаров В.В., Негодуйко В.В., Петюнін О.Г.*Досвід оперативного лікування бойової травми  
підшлункової залози ..... 64*Рижковський А.В.*Застосування ESP-блокади  
як компонента поєднаної анестезії  
при абдомінальній гістеректомії ..... 69*Целуйко В.Й., Курінна М.В., Кіношенко Є.І.*Вплив ранолазину на ремоделювання серця  
та тиск в легеневій артерії у хворих  
на гостру тромбоемболію легеневої артерії ..... 74*Собіров Барно Бобір огли*Внутрішньосерцеве абсцедування у клінічному  
перебігу інфекційного ендокардиту, ускладненого  
гострою серцевою недостатністю ..... 83

## Contents

## Editor's Page

Appeal of editor-in-chief ..... 7

## Scientific Review

*S.I. Savoliuk, L.B. Bondarenko*Pharmacological prophylaxis  
of venous thromboembolism  
in surgical patients .....9*S.M. Chooklin, S.S. Chuklin*The difficult laparoscopic cholecystectomy:  
a bailout strategy ..... 27*O.V. Kravets, V.V. Yekhalov, V.A. Sedinkin,  
D.V. Myronov, D.A. Martynenko*Trigger factors of general body overheating  
(scientific review) ..... 41

## Original Researches

*R.Ya. Abdullaiev, I.A. Lurin, O.I. Grechanyk,  
R.R. Abdullaiev, M.F. Posokhov, K.N. Ibrahimova,  
K.A. Kazmirchuk*Ultrasound diagnosis of firearm damage to major  
arteries of the neck ..... 50*O.M. Kokun, I.M. Vizniuk, M.A. Paikush,  
S.S. Dolynnyi, A.V. Ordatii, R.F. Karimulin*Mental health of volunteers: origin  
of psychosomatic disorders in PTSD conditions .... 56*E.M. Khoroshun, I.P. Khomenko, S.A. Shipilov,  
V.V. Makarov, V.V. Nehoduiko, O.H. Petiunin*Experience of surgical treatment  
of combat pancreatic trauma ..... 64*A.V. Ryzhkovskiyi*Use of the ESP block as a component  
of blended anesthesia in abdominal  
hysterectomy surgeries ..... 69*V.Y. Tseluyko, M.V. Kurinna, Ye.I. Kinoshenko*Effect of ranolazine on cardiac remodeling  
and pulmonary artery pressure  
in patients with acute pulmonary embolism ..... 74*Barno Bobir ugli Sobirov*Intracardiac abscess in the clinical course  
of infective endocarditis complicated  
by acute heart failure ..... 83



# Цибор

Беміпарин натрій – низькомолекулярний гепарин

3500  
2500<sup>0</sup>

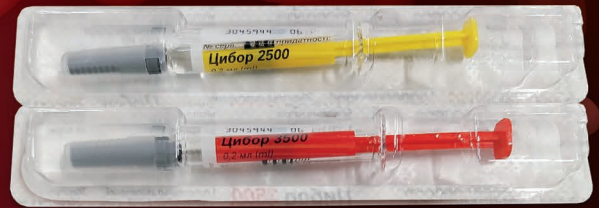
## ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ:

- ВЕНОЗНОЇ ТРОМБОЕМБОЛІЇ З ПОМІРНИМ СТУПЕНЕМ РИЗИКУ ПРИ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАННЯХ
- ЗГОРТАННЯ КРОВІ В СИСТЕМІ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО КРОВООБІГУ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ГЕМОДІАЛІЗУ
- ВЕНОЗНОЇ ТРОМБОЕМБОЛІЇ У НЕХІРУРГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ З ПОМІРНИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ВЕНОЗНОЇ ТРОМБОЕМБОЛІЇ



## СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ:

- ПОПЕРЕДНЬО ЗАПОВНЕНІ ШПРИЦІ ГОТОВІ ДЛЯ БЕЗПОСЕРЕДНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ І НЕ ПОТРЕБУЮТЬ СТЕРИЛІЗАЦІЇ ПЕРЕД ІН'ЄКЦІЄЮ
- ВВОДИТЬСЯ ПІДШКІРНО



Коротка інформація з безпеки лікарського засобу ЦИБОР (ZIBOR)

Склад: діюча речовина: беміпарин натрій. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Група гепарину. Протипоказання. Підвищена чутливість до беміпарину натрію, гепарину або до речовин свинячого походження або будь-якої допоміжної речовини. Наявність в анамнезі підтвердженої імунологічно зумовленої гепариніндукованої тромбоцитопенії (ГТТ) чи підозра на неї. Активні кровотечі або підвищений ризик кровотеч, зумовлений порушенням згортання крові. Тяжкі порушення функції печінки та підшлункової залози. Ушкодження або оперативні втручання в ділянці центральної нервової системи, органів зору або органів слуху протягом останніх 2 місяців. Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВС), що супроводжує гепариніндуковану тромбоцитопенію. Гострий бактеріальний ендокардит та підгострий бактеріальний ендокардит. Будь-які органічні порушення з високим ризиком кровотеч (наприклад, активна пептична виразка, геморагічний інсульт, церебральна аневризма або церебральна неоплазія). Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Лікарські взаємодії беміпарину не вивчені, а інформація в цьому розділі спирається на дані, отримані для інших низькомолекулярних гепаринів. Не рекомендується одночасне застосування беміпарину з такими препаратами: антагоністи вітаміну К та інші антикоагулянти, ацетилсаліцилова кислота, інші саліцилати і НПЗЗ, тиклопідин, клопідогрель та інші інгібітори тромбоцитів, системні глюкокортикоїди та декстран. Усі перераховані вище препарати підсилюють фармакологічний ефект беміпарину та збільшують ризик кровотеч. У разі неможливості уникнення такого одночасного застосування необхідний ретельний клінічний і лабораторний моніторинг. Супутнє призначення лікарських засобів, що підвищують концентрацію калію в сироватці крові, слід здійснювати під особливо пильним медичним контролем. Стосовно беміпарину не можна виключити взаємодію гепарину із нітрогліцереном, що вводиться внутрішньовенно (це може призвести до зниження ефективності). Особливості застосування. Не використовувати препарат, якщо захисна плівка упаковки розкрита або пошкоджена. Використовувати тільки прозорий безбарвний або жовтуватий розчин, що не містить часток. Не вводити шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. У зв'язку з ризиком розвитку гематом слід уникати внутрішньом'язових ін'єкцій інших препаратів у період лікування беміпарином. При введенні препарату у дозі 3500 МО кінетика беміпарину може бути порушена у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Рекомендований регулярний моніторинг стану таких пацієнтів. При легкій або помірній нирковій недостатності (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) корекція дози не вважається необхідною, хоча слід проявляти обережність. Слід бути обережними, призначаючи препарат пацієнтам з печінковою недостатністю, неконтрольованою артеріальною гіпертензією, виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки в анамнезі, тромбоцитопенією, а також з будь-якими іншими органічними порушеннями, пов'язаними з підвищеним ризиком розвитку кровотеч, так само, як і при проведенні спинномозкової або епідуральної анестезії чи люмбальної пункції. Беміпарин, як і інші препарати групи низькомолекулярного гепарину, може пригнічувати секрецію альдостерону наднирковими залозами, що призводить до гіперкаліємії. Ризик розвитку гіперкаліємії підвищується пропорційно до тривалості терапії. У пацієнтів групи ризику необхідно визначати рівень електролітів плазми крові перед призначенням беміпарину і регулярно його контролювати протягом лікування, особливо якщо тривалість терапії перевищує 7 діб. Рекомендується проводити контроль кількості тромбоцитів перед початком лікування беміпарином у перший день терапії, далі – регулярно з інтервалом у 3–4 доби і після закінчення лікування препаратом. Застосування у період вагітності або годування груддю. Вагітність. Дослідження на тваринах не виявили у беміпарину будь-яких ознак тератогенності. Клінічні дані щодо застосування беміпарину у вагітних обмежені, тому вагітним препарат призначають з обережністю. На даний час інформація про здатність беміпарину проникати через плацентарний бар'єр немає. Період годування груддю. На даний час немає достатньої інформації про те, чи проникає беміпарин у грудне молоко, тому у разі необхідності призначення Цибору жінкам, які годують груддю, потрібно уникати годування груддю. Діти. Безпека та ефективність застосування Цибору дітям не вивчені, тому призначати його дітям не рекомендується. Несумісність. Даний препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами у зв'язку із тим, що дослідження на сумісність не проводилися. Побічні реакції. Найчастіше були повідомлення про такі побічні реакції, як гематома та/або екхімоз у місці ін'єкції, що спостерігалися приблизно у 15 % пацієнтів, які застосовували Цибор. Довготривале застосування гепарину може спричинити розвиток остеопорозу. Часті побічні реакції при застосуванні беміпарину: ускладнені кровотечі (у ділянці шкіри, слизових оболонок, ран, травного тракту, сечостатевого тракту), незначне мінуще підвищення рівня трансаміназ (АСТ, АЛТ) та гамма-ГТ.

За детальною інформацією звертайтеся до повного тексту інструкції з медичного застосування лікарського засобу Цибор, Р.П.

UA/12257/01/01 та UA/6625/01/01

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЦИБОР, Р.П. UA/12257/01/01 та UA/6625/01/01.

Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку в спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Даний матеріал створений за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «А» «ПРО-ФАРМА», ТОВ «А» «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування лікарського засобу ЦИБОР інакше, ніж це затверджено в чинній інструкції. Перед застосуванням лікарського засобу ЦИБОР, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом чинної інструкції. ©2024 ТОВ «А» «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Якщо у вас виникли питання про продукти компанії ТОВ «А» «ПРО-ФАРМА», ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (0444) 422 50 70. [www.pro-pharma.com.ua](http://www.pro-pharma.com.ua). Матеріал дійсний до: 25.12.2026

PRO PHARMA



<i>Бур'янов О.А., Кваша В.П., Дьомін В.М., Мясніков Д.В., Лянскорунський В.М.</i>	<i>O.A. Burianov, V.P. Kvasha, V.M. Diomin, D.V. Miasnikov, V.M. Lianskorunskyi</i>
Оптимізація тактики лікування пацієнтів з поєднаними нестабільними пошкодженнями таза та грудної клітки ..... 90	Optimization of treatment for patients with combined unstable pelvic and thoracic injuries ..... 90
<i>Шостак М.А., Доморацький О.Е.</i>	<i>M.A. Shostak, O.E. Domoratskyi</i>
Оптимізація лікування гострого післяопераційного болю у пацієнтів травматологічно-ортопедичного профілю ..... 98	Optimization of acute postoperative pain management in trauma and orthopedic patients ..... 98
<i>Ушневич Ж.О., Гарбар М.О.</i>	<i>Zh.O. Ushnevych, M.O. Harbar</i>
Динаміка варіабельності ритму серця залежно від виду анестезії при пластиці гриж передньої черевної стінки ..... 104	Dynamics of heart rate variability depending on the type of anesthesia during surgery for anterior abdominal wall hernias ..... 104
<i>Белей Н.А., Лоскутов О.А., Строкань А.М., Измайлова О.Б.</i>	<i>N.A. Beley, O.A. Loskutov, A.M. Strokan, O.B. Izmaylova</i>
Ретроспективний аналіз мікробіологічного пейзажу бактеріємії після мінно-вибухової травми: досвід 2022–2024 років російсько-української війни ..... 113	Retrospective analysis of the microbiological landscape of bacteremia after blast injury: experience of the 2022–2024 Russian-Ukrainian war ..... 113
<i>Чиж К.П., Малишева Т.А., Мазур А.П.</i>	<i>K.P. Chyzh, T.A. Malysheva, A.P. Mazur</i>
Мікробіологічний спектр збудників у кардіохірургічних пацієнтів відділення інтенсивної терапії ..... 120	Microbiological spectrum of pathogens in cardiac surgery patients in the intensive care unit ..... 120
<i>Коломаченко В.І., Одинець І.Ю., Гавриков О.Є., Купін В.І.</i>	<i>V.I. Kolomachenko, I.Yu. Odynets, O.Ye. Havrykov, V.I. Kupin</i>
Ефективність додавання дексмететомідину до різних концентрацій лідокаїну при міждрабинчастій блокаді для операцій на верхній кінцівці ..... 126	Impact of adding dexmedetomidine to various lidocaine concentrations in the interscalene brachial plexus block for upper limb surgery ..... 126
<i>Собко І.В., Рабошчук О.В., Верба А.В., Асланян С.А., Хитрий Г.П., Мошківський В.М., Кураченко І.П., Бордюг Т.С.</i>	<i>I.V. Sobko, O.V. Raboshchuk, A.V. Verba, S.A. Aslanian, G.P. Khytryi, V.M. Moshkivskyi, I.P. Kurachenko, T.S. Bordyug</i>
Лактат крові як предиктор наслідків лікування та потреби у лікувальних ресурсах при бойовій травмі живота ..... 132	Blood lactate as a predictor of clinical outcomes and health-care resource needs in combat abdominal injuries ..... 132

### Лікарю, що практикує

<i>Семенюк О.І., Сороківський М.С., Черняга-Ройко У.П., Жарінов О.Й.</i>	<i>O.I. Semeniuk, M.S. Sorokivskyi, U.P. Chernyaha-Royko, O.Y. Zharinov</i>
Діагностика й особливості лікування пейсмейкерної тахікардії ..... 143	Diagnosis and peculiarities of the treatment of pacemaker-mediated tachycardia ..... 143

### Practicing Physician

<i>O.I. Semeniuk, M.S. Sorokivskyi, U.P. Chernyaha-Royko, O.Y. Zharinov</i>	<i>O.I. Semeniuk, M.S. Sorokivskyi, U.P. Chernyaha-Royko, O.Y. Zharinov</i>
Diagnosis and peculiarities of the treatment of pacemaker-mediated tachycardia ..... 143	Diagnosis and peculiarities of the treatment of pacemaker-mediated tachycardia ..... 143

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.8.2024.1802>

## Шановні колеги!

Восьмий номер нашого з вами журналу побачить світ уже на початку 2025 року. І у зв'язку з цим Видавничий дім «Заславський» і редакційна рада журналу «Медицина невідкладних станів» від щирого серця вітають вас, дорогі читачі, з **НОВИМ РОКОМ!**

Бажаємо всім нам найшвидшої Перемоги, Миру, Тиші, Благополуччя! Дуже хочеться щирих посмішок і ласкавого сонечка в душі кожного з нас!

**НЕХАЙ ЗАВЖДИ ЩАСТИТЬ!**

Як завжди, усі матеріали номера заслуговують на вашу увагу. Вони цікаві та актуальні, і сподіваємось, що вони будуть корисні у вашій нелегкій роботі.

Річард Бах:

*Увесь світ –  
це твій зошит для вправ,  
на сторінках якого  
ти вчишся складати.  
Це не реальність,  
хоча реальність ти можеш там висловити,  
якщо захочеш.  
І ніщо не заважає тобі  
записувати там всілякі нісенітниці,  
або брехню,  
або вирвати сторінки.*

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

# РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТІВ І ТРАВМ

НЕВРОЛОГІЧНА КЛІНІКА "АКСІМЕД"



**АКСІМЕД**  
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

ВУЛ. ТУМАНЯНА, 3 • AKSİMED.UA  
**(044) 390-00-55**

20 РОКІВ  
ДОСВІДУ



САМОКОНТРОЛЬ МОЖЕ БУТИ КРИТИЧНО ВАЖЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я



УДК 616.24-005.6+617.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.8.2024.1803>Саволук С.І.<sup>1,2</sup>, Бондаренко Л.Б.<sup>3</sup><sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>2</sup>КНП «Київська міська клінічна лікарня № 8», м. Київ, Україна<sup>3</sup>ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України», м. Київ, Україна

## Фармакологічна профілактика венозної тромбоемболії у пацієнтів хірургічного профілю

**Резюме.** Венозна тромбоемболія (ВТЕ) — це третє з найбільш поширених серцево-судинних захворювань після інфаркту міокарда та інсульту, що вражає значний відсоток населення. Хірургічне втручання є добре відомим фактором ризику розвитку венозної тромбоемболії, і чим більш серйозним оперативним втручанням підлягають пацієнти, тим вищим є ступінь ризику її розвитку у них. У цьому огляді наведено аналіз основних факторів ризику виникнення венозної тромбоемболії у пацієнтів, що перенесли хірургічне втручання, ролі оптимізації балансу ризиків тромбоемболії/кровотечі у процесі визначення індивідуальних ризиків пацієнтів хірургічного профілю, а також наведено порівняльний аналіз засобів фармакоterapiї венозної тромбоемболії за допомогою лікарських засобів із антиагрегантною та антикоагулянтною активністю. Узагальнення наявних у науковій літературі даних свідчить, що, незважаючи на наявне різноманіття засобів із антиагрегантною та антикоагулянтною активністю, низькомолекулярні гепарини другого покоління, яскравим представником яких може слугувати беміпарин, наразі є препаратами першої лінії фармакопрофілактики венозної тромбоемболії за умов значних хірургічних втручань, що підтверджено численними клінічними випробуваннями, проведеними по всьому світу. Спеціальними клінічними дослідженнями підтверджено рівнозначність ефективності та безпеки, а у низці випадків — і певні переваги препаратів саме другого покоління (на прикладі беміпарину) порівняно з найпоширенішим зараз у клінічній практиці препаратом першого покоління еноксапарином для пацієнтів хірургічного/онкологічного профілю. Тривалість профілактики кровотеч для пацієнтів хірургічного/онкологічного профілю при застосуванні беміпарину та інших низькомолекулярних гепаринів, відповідно до даних більшості клінічних випробувань із належним рівнем доказовості, може становити залежно від індивідуально оцінюваних балансів ризиків тромбоемболії/кровотеч від 1–2 тижнів аж до 35 діб.

**Ключові слова:** венозна тромбоемболія; хірургічне втручання; фармакоterapiя; беміпарин; еноксапарин; огляд

### Фактори ризику розвитку венозної тромбоемболії

Венозна тромбоемболія (ВТЕ) — це третє з найбільш поширених серцево-судинних захворювань після інфаркту міокарда та інсульту, що вражає значний відсоток населення. Наприклад, лише в Північній Америці щорічно вона діагностується у щонайменше 700 000 осіб [1].

Хірургічне втручання є добре відомим фактором ризику розвитку венозної тромбоемболії. При цьому слід зауважити, що не менше значення, окрім самого

втручання, мають і вельми поширені супутні стани, що передують оперативним втручанням:

- похилий вік;
- злоякісні новоутворення;
- ожиріння;
- гострі захворювання;
- попередні випадки венозної тромбоемболії.

Чим більш серйозним оперативним втручанням підлягають пацієнти, тим вищим є ступінь ризику розвитку у них венозної тромбоемболії [1].

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

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

Для кореспонденції: Бондаренко Лариса Борисівна, д.б.н., ст.н.с., головний науковий співробітник відділу токсикології, Інститут фармакології і токсикології НАМН України, вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, Україна; e-mail: larabon04@yahoo.com

For correspondence: Larisa Bondarenko, Doctor of Biological Sciences, Chief Researcher at the Department of Toxicology, Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Anton Tsedik st., 14, Kyiv, Ukraine; e-mail: larabon04@yahoo.com

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

Слід зауважити, що поняття венозної тромбоемболії включає як тромбоз глибоких вен, так і емболію легеневої артерії. Тромбоз глибоких вен зазвичай виявляється болем, набряком, теплом або еритемою ураженої кінцівки, що найчастіше зустрічається у нижніх кінцівках, хоча це може статися й у верхніх кінцівках [2, 3]. Тромбоз глибоких вен може прогресувати до тромбоемболії легеневої артерії у випадках, коли венозний згусток відокремлюється від місця свого походження та застрягає в легеневій судинній системі, що може стати фатальним для пацієнта.

Провідні фактори ризику розвитку венозної тромбоемболії описуються тріадою Вірхова:

- венозний стаз;
- пошкодження ендотелію;
- наявність гіперкоагуляції [4, 5].

Венозний застій виникає як під час оперативного втручання (через використання джгутів, затискачів і інтраопераційної іммобілізації), так і в післяопераційний період, коли пацієнти менш рухливі.

Тривала нерухомість і відсутність належного м'язового тиску на стінки судин, безумовно, є факторами ризику розвитку венозної тромбоемболії [6]. Ілюстрацією на підтвердження цього може бути той факт, що застосування після ортопедичних операційних втручань градуйованих компресійних панчох, які підтримують кровообіг у кінцівках, дозволяє зменшити частоту розвитку тромбозу глибоких вен приблизно на 57 % після тотального ендопротезування кульшового суглоба [7]. Вони також можуть додатково знизити цей ризик при застосуванні не лише в стаціонарі, але й вдома [8].

Уповільнення кровотоку, окрім власне іммобілізації, може бути зумовлене й застосуванням штучної вентиляції легень, наявністю абдомінальної гіпертензії, використанням засобів, що мають вазоконстрикторний ефект чи забезпечують нейром'язову блокаду.

Сам характер оперативного втручання також відіграє роль у визначенні рівня ризику розвитку тромбозу глибоких вен.

Наприклад, наявні докази того, що передопераційна компресія загальної клубової вени підвищує ризик розвитку венозної тромбоемболії після тотального ендопротезування кульшового суглоба і тотального ендопротезування колінного суглоба [9, 10].

Вибір процедур та засобів анестезії, у свою чергу, теж може впливати на частоту розвитку венозної тромбоемболії з різних причин [9, 10].

Пошкодження ендотелію є неминучим в хірургії наслідком розсічення тканин та маніпуляцій з ними. Наразі науково підтверджено наявність прямої кореляції між ступенем ураження вен і частотою розвитку венозної тромбоемболії [11]. Хоча таке ураження і є неминучим, однак його все ж таки можна звести до мінімуму за допомогою відповідних хірургічних методів або використання мінімально інвазивних методик втручання.

Гіперкоагуляційний стан, що є ще одною зі складових тріади Вірхова, може розвиватись за умов цілої низки патологічних процесів в організмі.

Зокрема, серед причин, що призводять до оперативного втручання і мають суттєвий вплив на ймовірність наступного розвитку венозної тромбоемболії після операції, чільне місце займають онкологічні захворювання.

Цілою низкою наукових досліджень була підтверджена здатність клітин пухлин синтезувати високоактивний тканинний фактор і специфічний раковий прокоагулянт, що являють собою речовини з прокоагулянтною активністю, які, потрапляючи до загального кровотоку, безпосередньо активують X фактор згортання крові [12]. Як наслідок, за умов неопластичного процесу в організмі паралельно активується прокоагулянтна ланка системи гемостазу, знижується антикоагулянтна й фібринолітична активність на тлі підвищення адгезії та агрегації тромбоцитів тромбіном пухлинних клітин [12].

Пов'язана із пухлинним ростом і метастазуванням гіперпродукція тромбіну, внаслідок активації основних ланок системи гемостазу, супроводжується відкладенням навколо тканин пухлин фібрину, який і є основним фактором розвитку венозних тромбозів за умов онкогенезу [13, 14].

Венозна тромбоемболія внаслідок гіперкоагуляційного стану розвивається у 13,0–35,0 % хворих із різними формами злоякісних новоутворень і значно ускладнює процес їх лікування. Загалом же ризик розвитку тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії у цієї категорії пацієнтів збільшується в 6 разів [15].

Система згортання крові додатково активізується під час операції [1].

Місцеві та системні запальні реакції, індуковані травмами тканин під час оперативного втручання, самі по собі теж призводять до розвитку стану гіперкоагуляції.

Після операції спостерігається підвищення біосинтезу протромботичних молекул цитокінів, як-от інтерлейкін-6, С-реактивний білок і фактор некрозу пухлини альфа [18–20].

Пошкодження клітин викликає вивільнення із них у міжклітинний простір і далі у загальний кровоток нуклеїнових кислот і гістонів [21]. Разом ці молекули виступають тригерами, з одного боку, запуску експресії генів, що кодують тканинний фактор і тромбін, а з іншого — запуску нетозів (під час яких нейтрофіли вивільняють гранули білків і хроматину, що у позаклітинному просторі формують фібрили). Під їх впливом відбувається також і активація тромбоцитів, що згодом призводить до ініціації каскаду процесів системи згортання крові та розвитку тромбозу [21–23].

Крім того, у деяких пацієнтів може бути схильність до розвитку гіперреактивності тромбоцитів, що ще більше підвищує у них індивідуальний ризик розвитку тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії [24].

Слід постійно мати на увазі, що три складові тріади Вірхова є взаємообумовленими. Так, застій кровотоку може сприяти виникненню стану гіперкоагуляції шляхом підвищення концентрації протромботичних факторів безпосередньо у місцях пошкоджень [25].

Використання при ортопедичних хірургічних втручаннях цементу з поліметилметакрилату сприяє значній інтенсифікації стану гіперкоагуляції через те, що молекули мономерів метилметакрилату, що не були полімеризовані у ході формування поліметилметакрилатного каркасу, можуть самі по собі безпосередньо активувати процеси коагуляції крові [21].

Було проведено численні клінічні дослідження з метою точного визначення конкретних груп пацієнтів, які стикаються з підвищеним ризиком венозної тромбоемболії.

Відповідно до наявних даних наукової літератури з цієї проблематики, особи, які страждають на такі захворювання, як гіпоальбумінемія, хронічна хвороба нирок, запальні захворювання, мають несприятливий індекс маси тіла (ІМТ), дискразію крові, гематологічні онкологічні захворювання чи активну аденокарциному та/або вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), мають підвищену схильність до розвитку венозної тромбоемболії [26–31].

Крім того, етнічна приналежність також вивчалася у клінічних дослідженнях на предмет її зв'язку з частотою виникнення венозної тромбоемболії [32]. У табл. 1 наведено перелік потенційних факторів ризику розвитку венозної тромбоемболії після оперативних втручань на основі доступних даних наукових публікацій.

**Таблиця 1. Фактори ризику венозної тромбоемболії [32]**

Фактори ризику	Підвищення частоти випадків ВТЕ (разів)
ВІЛ	9–20
Дефіцит протеїну С	6,5
Гетерозиготність за фактором V Лейдена	3–8
Варикозне розширення вен	3,6
Венозна тромбоемболія в анамнезі	2,1
Застійна серцева недостатність	2,1
Хронічна хвороба нирок	2
Серцево-судинні захворювання	1,4–5,1
Індекс коморбідності Чарлсона $\geq 3$	1,5–2,6
ІМТ $> 25$ кг/м <sup>2</sup>	1,8
Кожне 10-річне збільшення віку понад 50 років	1,6
Сімейний анамнез венозної тромбоемболії	1,4
Амбулація до другого дня після операції	0,7

У цілій низці сучасних наукових публікацій з цієї проблематики підкреслюється роль запалення як суттєвого фактора ризику розвитку венозної тромбоемболії. Активізація тромбоцитів і лейкоцитів у ході запального процесу може, як зазначалось вище, запустити цілий каскад подій у системі згортання крові, стимулюючи вивільнення тканинного фактора [33].

Дослідження, проведене в 2018 році, показало, що люди, які страждають на такі захворювання, як ревматоїдний артрит і псоріаз, стикаються з помітно підвищеним ризиком розвитку венозної тромбоемболії, навіть якщо врахувати звичайні фактори ризику [34].

Крім того, виявилось, що підвищений ІМТ був чітко асоційований з одночасним діагнозом тромбозу глибоких вен і емболії легеневої артерії [35]. При цьому не лише підвищення, але й зниження індексу маси тіла менше від нормальних значень також є несприятливою обставиною. Було встановлено, що пацієнти з ІМТ нижче за 18,5 кг/м<sup>2</sup>, так само як і пацієнти з ІМТ понад 40 кг/м<sup>2</sup>, демонстрували збільшення ймовірності виникнення венозної тромбоемболії в 1,4 раза порівняно з тими, у кого індекс маси тіла зберігався в межах норми [35].

Спеціально проведені клінічні дослідження показали, що різні типи раку, серед яких активна аденокарцинома була найпоширенішою, можуть суттєво збільшити ризик розвитку венозної тромбоемболії внаслідок підвищення за таких патологій рівня тромбоцитів, лейкоцитів і мікроемулікул, які несуть тканинний фактор 1 (TF1) [33, 36–38].

Науковці запропонували класифікувати типи захворювань на рак на 3 групи на основі відповідних рівнів ризику розвитку венозної тромбоемболії [36].

До типів захворювання на рак із високим ризиком розвитку венозної тромбоемболії належать злоякісні пухлини підшлункової залози, яєчників, мозку, шлунка, гінекологічні та гематологічні злоякісні новоутворення.

Перелік захворювань на рак із середнім ризиком розвитку венозної тромбоемболії включає рак товстої кишки та легень, тоді як рак молочної залози та передміхурової залози відносять до категорії онкологічних захворювань із низьким рівнем ризику розвитку венозної тромбоемболії [36, 39].

Особи, які страждають на дискразію крові, також належать до групи пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку венозної тромбоемболії [40].

Наявність тромбофілії за фактором V Лейдена, що характеризується неадекватною антикоагулянтною відповіддю на активований протеїн С, корелює з підвищеним рівнем ризику розвитку венозної тромбоемболії [29].

Факторами ризику розвитку венозної тромбоемболії у дорослих також визнано спадковий дефіцит антитромбіну, протеїну С і протеїну S. З огляду на це наразі розумним підходом вважається проведення скринінгу дітей із сімей з такими вадами. Цей скринінг може допомогти виявити осіб, які особливо потребують застосування тих чи інших заходів із тромбопрофілактики в періоди, коли ризик тромбозу підвищений [41].

Хронічна хвороба нирок пов'язана з високим ризиком розвитку венозної тромбоемболії, що є приблизно вдвічі вищим за ризик в осіб без хронічної хвороби нирок [27].

Виникнення венозної тромбоемболії стає більш поширеним із віком, демонструючи 1,6-кратне підвищення ризику за кожне десятиліття після 50 років.



Ті, у кого в анамнезі були випадки венозної тромбоемболії, яка охоплює як тромбоз глибоких вен, так і емболію легеневої артерії, мають у 2,1 рази підвищений ризик виникнення наступних інцидентів венозної тромбоемболії [31].

Спеціально проведений систематичний огляд на базі 54 досліджень із доказами I та II рівнів виявив, що низка факторів підвищує ризик розвитку венозної тромбоемболії після тотального ендопротезування колінного і кульшового суглоба. Ці фактори включали збільшення віку, що перевищує 30 років, ІМТ, двостороннє хірургічне втручання, належність до жіночої статі та хірургічне втручання, яке тривало понад 2 години [42].

Усе вищевказане із очевидністю доводить життєву необхідність повсякчасного проведення фармакологічної профілактики розвитку венозної тромбоемболії, у першу чергу шляхом інгібування різних етапів перетворень у каскаді коагуляції, бо наразі частота тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії за хірургічних втручань без такої профілактики, за повідомленнями низки авторів, може сягати до 50–60 % [43].

### Баланс ризиків тромбоемболії/кровотечі

Однак існує і зворотна сторона медалі — це підвищення загрози виникнення кровотеч внаслідок такої фармакотерапії. Проблема збереження оптимального балансу обох ризиків — кровотечі та венозної тромбоемболії у пацієнта зберігає свою актуальність повсякчас.

З одного боку, використання фармакологічних засобів тромбопрофілактики зменшує ризики тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії за хірургічних втручань; однак, з іншого боку, це створює потенціал для збільшення ризику розвитку кровотеч. Незважаючи на загалом сприятливі профілі безпеки, що демонструються всіма тромбопрофілактичними засобами, виникнення кровотеч залишається серйозною проблемою для хірургів.

Тому вкрай важливо проводити детальну індивідуальну оцінку ризиків розвитку тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії напередодні хірургічних втручань, щоб визначити індивідуальні схеми тромбопрофілактики для збалансування потенційних ризиків та переваг профілактики венозної тромбоемболії.

Великі кровотечі (major bleeding event, МВЕ) є серйозними і високоймовірними ускладненнями, які можуть виникнути після великих оперативних втручань. До них відносять кровотечі до критичних органів (внутрішньочерепні, шлунково-кишкові, внутрішньоочні), а також кровотечі, що зумовлюють необхідність повторних операцій для евакуації гематом, що виникли, та/або потребу в переливанні більше ніж 2 одиниць крові.

Аналіз наукових публікацій, присвячених цій проблематиці, свідчить, що рівень виникнення клінічно значущої кровотечі, наприклад, після тотального ендопротезування кульшового і колінного суглоба, високий і становить 3 %, що вище, ніж частота венозної тромбоемболії за даних умов [44].

Наразі кількість наукових досліджень, присвячених оцінці ризиків масивних кровотеч у постопераційний період та виявленню факторів, що їх провокують, суттєво поступається кількості робіт, присвячених тематиці стосовно ризиків венозної тромбоемболії, не кажучи вже про намагання їх паралельного порівняння в межах одного клінічного випробування.

Це зумовлює надзвичайну важливість виявлення у передопераційний період пацієнтів із підвищеною схильністю до масивних кровотеч, щоб ефективно зменшити цей ризик і утримати у них оптимальний баланс із загрозою тромбоемболії.

Наразі виявлено кілька факторів ризику МВЕ після оперативного втручання, до яких відносять певні особливості проведення і тривалість різних етапів хірургічного втручання, особливості фізіологічного стану пацієнта, масштаб оперативного втручання, особливості процедур анестезії та фармакотерапії у передопераційний період [45–48]. Перелік потенційних факторів ризику кровотеч після хірургічних процедур на основі наявних літературних даних в загальних рисах виглядає так:

- старший вік;
- жіноча стать;
- активний неопластичний процес;
- тип хірургічного втручання;
- тип анестезії (загальна > спінальна);
- інтраопераційна крововтрата;
- підвищення рівня креатиніну;
- передопераційний рівень гемоглобіну;
- збільшений час хірургічного втручання;
- збільшений час накладання джгута;
- гіпертонія з кровотечами в анамнезі.

Використання різних типів засобів фармакопрофілактики також може мати значний вплив на ризик виникнення МВЕ на різних етапах лікування.

Наприклад, у ході проведення клінічних досліджень фондапаринуксу Zufferey та ін. [49] помітили, що ризик розвитку масованих кровотеч при тромбопрофілактиці цим препаратом був найвищим у перші дні після операції.

Інше дослідження, у якому порівнювали наслідки фармакопрофілактики венозної тромбоемболії за допомогою аспірину і ривароксабану, показало, що частота МВЕ за весь період введення препаратів становила 0,47 % у групі пацієнтів із застосуванням аспірину та 0,29 % — у групі пацієнтів, що вживали ривароксабан [50].

З іншого боку, клінічні дослідження Parvizi та ін. виявили, що тромбопрофілактика аспірином була пов'язана з меншою частотою випадків виникнення кровотеч порівняно із використанням фармакопрофілактики венозної тромбоемболії за допомогою варфарину у пацієнтів з тотальним ендопротезуванням суглоба [51].

Кровотеча, як серйозне ускладнення після масштабних хірургічних втручань, призводить до різноманітних проблем, як-от тривале дренування рани, утворення гематоми, зростання потреби в переливанні крові та підвищений ризик розвитку інфекції. Тому при виборі

методу профілактики венозної тромбоемболії важливо реально оцінювати дійсний індивідуальний ризик кровотечі у пацієнта [52–54].

На жаль, у наявній науковій літературі наразі недостатньо даних для адекватного визначення та класифікації факторів ризику виникнення кровотечі внаслідок серйозної операції. Це робить розробку системи такої класифікації шляхом поєднання і порівняння факторів ризику венозної тромбоемболії та кровотеч (з метою забезпечення більш об'єктивної оцінки рівнів ризиків і оптимізації застосування більш ефективних персоналізованих методів профілактики) одним із найактуальніших завдань майбутніх досліджень у цій галузі.

## Фармакопрофілактика тромбоемболії

Для профілактики та лікування тромбоемболій за умов серйозних хірургічних втручань наразі доступна велика різноманітність антитромботичних засобів. Провідна роль серед них належить двом класам сполук.

Перш за все це препарати, відомі як антиагреганти, які у той чи інший спосіб запобігають активації, агрегації та/або адгезії тромбоцитів.

До другого класу відносять фармакологічно активні речовини, які здатні пригнічувати функціонування різних факторів системи згортання крові. Ці препарати відомі як антикоагулянти.

При виборі фармакологічного тромбoproфілактичного засобу для пацієнтів, які перенесли серйозні хірургічні втручання і які мають низький ризик кровотечі, у процесі прийняття рішення відіграють важливу роль такі фактори, як специфічний тип операції та супутні захворювання [55–59].

Препаратами першої лінії для пацієнтів, які перенесли серйозні хірургічні втручання, є низькомолекулярні гепарини — еноксапарин, дальтепарин, тинзапарин, надропарин, данапароїд, ардепарин, беміпарин та інші у ранньому післяопераційному періоді (до 14 днів).

Ці препарати є антикоагулянтами, які реалізують свій ефект шляхом інгібування кінцевих ланок загального шляху каскаду реакцій коагуляції [60]. Реакції коагуляційного каскаду спрямовані на поетапне перетворення речовин, що веде до згортання крові із формуванням згустка, таким чином запобігаючи кровотечі. Кінцевим етапом загального шляху цього каскаду є трансформація фібриногену до фібрину під дією тромбіну.

Сполуки, що належать до класу низькомолекулярних гепаринів, пригнічують процеси коагуляції шляхом активації антитромбіну III, який, у свою чергу, зв'язується з фактором Ха та інгібує його. При цьому він фактично унеможливує активацію всього кінцевого загального шляху. Інактивація фактора Ха призводить до того, що блокується перетворення протромбіну до активного тромбіну, таким чином, подальша реакція перетворення фібриногену до фібрину також блокується й утворення згустка не відбувається.

За структурою своїх молекул низькомолекулярні гепарини являють собою короткі фрагменти високомолекулярного мукополісахариду гепарину [60].

Сам цей мукополісахарид має аналогічну фармакологічну активність, будучи здатним до зв'язування із молекулою антитромбіну III із її наступною активацією. Крім того, гепарин також має сайт зв'язування з тромбіном, завдяки чому пригнічення коагуляції під впливом цього високомолекулярного мукополісахариду йтиме одночасно за двома механізмами. Гепарин відзначається більш швидким початком антикоагулянтної дії, оскільки він пригнічує як фактор Ха, так і тромбін, тоді як низькомолекулярні гепарини впливають лише на інгібування фактора Ха [60].

Також за умов хірургічних втручань можливе й застосування прямих пероральних антикоагулянтів як початкових агентів фармакопрофілактики тромбоутворення у ранньому післяопераційному періоді (до 14 днів).

Серед прямих пероральних антикоагулянтів, відповідно до рекомендацій Американського коледжу лікарів-хірургів та Американського товариства гематології, використання ривароксабану або апіксабану, але не едоксабану або дабігатрану є пріоритетним для тромбoproфілактики в цій специфічній ситуації [61–65]. Причиною саме таких рекомендацій є наявність більшої кількості даних, які підтверджують використання ривароксабану або апіксабану в цьому контексті.

Важливо також відзначити, що аспірин не рекомендований як єдиний початковий засіб для тромбoproфілактики в ранньому післяопераційному періоді [61–65].

Препаратами першого ряду для пацієнтів, які перенесли операцію з приводу перелому стегна, також є низькомолекулярні гепарини, але вже не лише у ранній післяопераційний період (14 діб), а протягом усього терміну тромбoproфілактики (до 35 днів) [61–65].

У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю препаратом вибору є нефракціонований гепарин. У випадках, коли ін'єкції нефракціонованого гепарину з тих чи інших причин є небажаними, варфарин можна розглядати як альтернативний варіант. Важливо зазначити, що пацієнтів із наявною гепариніндукованою тромбоцитопенією (ГІТ) або з ГІТ в анамнезі слід лікувати негепариновими препаратами [61–66].

Оптимальний час для проведення фармакологічної тромбoproфілактики у пацієнтів, які перенесли великі хірургічні втручання, залишається невизначеним, оскільки на нього впливають різні фактори, зокрема конкретні засоби, обрані для профілактики.

У цьому контексті при використанні низькомолекулярних гепаринів для тромбoproфілактики рекомендованим наразі підходом є введення початкової дози препарату принаймні за 12 годин до операції, а потім, у продовження курсу — введення його другої дози принаймні через 12 годин після операції [61–65].

Альтернативно введення низькомолекулярних гепаринів можна розпочинати після операції з пер-

шої дози  $\geq 12$  годин після операції. Такий же підхід використовується для нефракціонованого гепарину [61–65].

З метою підтримання належного балансу ризиків тромбоемболії/кровотечі, як правило, низькомолекулярні гепарини не слід вводити безпосередньо перед операцією (протягом чотирьох годин до та після операції), щоб уникнути підвищення ризику кровотечі [67, 68].

Профілактику тромбозу препаратом фондапаринукс, відповідно до рекомендацій Американського коледжу лікарів-хірургів та Американського товариства гематології, слід розпочинати через шість або більше годин після операції. На практиці ж зазвичай перша доза фондапаринуксу вводиться не раніше ніж через 8–12 годин після операції, щоб знизити ризик виникнення кровотечі [61–65].

Що стосується пероральних препаратів, як-от прямі пероральні антикоагулянти та варфарин, то їх зазвичай починають приймати після операції, через 6–12 годин або навіть пізніше після хірургічного втручання, за умови, якщо пацієнти можуть їсти.

Щодо тривалості курсу фармакотерапії цими препаратами, то рекомендовано продовжувати тромбoproфілактику антикоагулянтами протягом мінімум 10–14 днів. Однак цей часовий проміжок може суттєво варіювати. Тривалість може бути довшою або меншою залежно від таких факторів, як специфіка самої операції та наявність інших індивідуальних факторів ризику [69–86].

Наприклад, для пацієнтів, які перенесли ендoproteзування кульшового суглоба, загальна рекомендована тривалість тромбoproфілактики становить 35 днів.

Досить часто низькомолекулярні гепарини або прямі пероральні антикоагулянти використовуються протягом усього 35-денного курсу тромбoproфілактики. Однак для конкретних пацієнтів з нижчим ризиком після 5–10 днів початкової терапії цими препаратами можливим є перехід на аспірин, прийом якого вже потім продовжують протягом решти 35-денного курсу.

У випадку пацієнтів, яким проводиться ендoproteзування колінного суглоба, як правило, не рекомендується продовжувати тромбoproфілактику довше ніж 14 днів, якщо пацієнт здатний самостійно ходити до кінця цього періоду.

Пацієнтам із меншим ризиком рекомендується перехід на лише аспірин після п'яти днів початкової терапії низькомолекулярними гепаринами або прямими пероральними антикоагулянтами протягом решти 10–14-денного курсу.

Пацієнтам, які не належать до вищезазначеної категорії нижчого ризику, рекомендується проводити тромбoproфілактику за допомогою низькомолекулярних гепаринів або прямих пероральних антикоагулянтів протягом усього 10–14-денного періоду [57–59].

У випадках, коли пацієнти не можуть самостійно ходити до кінця 14 днів, застосування низькомолекулярних гепаринів або профілактика прямими пероральними антикоагулянтами має продовжуватися протягом 35 днів.

У пацієнтів, які перенесли операцію з приводу перелому стегна, рекомендується тромбoproфілактика тими самими препаратами (низькомолекулярними гепаринами або прямими пероральними антикоагулянтами) протягом усього періоду в 35 днів, хоча іноді аспірин може розглядатися як альтернатива [72].

Кілька рандомізованих досліджень підтвердили ефективність саме низькомолекулярних гепаринів як препаратів першої лінії для тромбoproфілактики у пацієнтів, які перенесли такі серйозні хірургічні втручання, як великі ортопедичні операції на нижніх кінцівках [69, 70, 73–75, 85–86]. Ці дослідження продемонстрували нижчу частоту розвитку венозної тромбоемболії за умов застосування різних препаратів класу низькомолекулярних гепаринів порівняно з профілактичним прийомом нефракціонованого гепарину або варфарину.

Важливо при цьому наголосити, що при оцінці балансу ризиків тромбоутворення/кровотеч використання низькомолекулярних гепаринів продемонструвало порівнянну частоту випадків кровотеч з вищезгаданими іншими варіантами лікування.

## Низькомолекулярні гепарини

Низькомолекулярні гепарини отримують з нефракціонованого гепарину за допомогою процесів хімічного або ферментативного розщеплення на фрагменти із наступною хімічною модифікацією останніх. Це призводить до одержання коротших глікозаміногліканових послідовностей з меншою кількістю сульфатних груп. Загалом результатом таких модифікацій є зменшення молекулярної маси цих сполук в середньому до 4,5 кДа.

Такі структурні перетворення суттєво позначаються на біологічній активності низькомолекулярних гепаринів. Вони специфічно активують антитромбін спеціально для інгібування фактора Ха, тоді як нефракціонований гепарин інгібує функціонування як фактора Ха, так і тромбіну.

Крім того, вкорочення молекул низькомолекулярних гепаринів призводить і до змін у фармакокінетиці цих сполук. У них відбувається подовження періоду напіврозпаду — приблизно у 4 рази. Він становить 4 години порівняно зі значно коротшим періодом напіврозпаду в 1 годину, який спостерігається у нефракціонованого гепарину.

У доклінічних дослідженнях низькомолекулярні гепарини продемонстрували меншу частоту мікросудинних кровотеч порівняно з нефракціонованим гепарином. Однак результати цих досліджень не були послідовно відтворені у випробуваннях на людях [87].

Крім того, у доклінічних дослідженнях оцінили протипухлинну дію беміпарину (низькомолекулярного гепарину другого покоління) *in vitro* на клітини гепатоцелюлярної карциноми HepG2 і ракові клітини MIA PaCa-2 та вивчали механізм протиракової активності беміпарину на цих двох лініях клітин [88]. Було виявлено, що беміпарин у клітинах HepG2 і MIA PaCa-2 пригнічує їх інвазію, міграцію та утворення колоній, впливаючи на зупинку клітинного циклу та апоптоз.



Недавні дослідження продемонстрували поліпшення виживаності онкологічних пацієнтів, які отримували низькомолекулярні гепарини, що є антикоагулянтами.

Порівняно з плацебо низькомолекулярні гепарини показали суттєве зниження ризику тромбозу глибоких вен на 70–80 % у хірургічних пацієнтів групи високого ризику без пов'язаного збільшення частоти випадків інтенсивних кровотеч [89–91].

Клінічні дослідження, які вивчали різні методи профілактики тромбозу глибоких вен, зокрема низькі дози низькомолекулярних гепаринів, кориговані дози гепарину та варфарину, також підтверджують поліпшення профілактики тромбозу глибоких вен за допомогою саме низькомолекулярних гепаринів без підвищення ризику кровотечі [89, 90].

Важливо відзначити, що пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю зазвичай не приймають низькомолекулярні гепарини. Корекція дози також необхідна для пацієнтів з ожирінням.

Було проведено численні клінічні випробування для оцінки ефективності низькомолекулярних гепаринів порівняно з різними агентами, як-от плацебо, прямі пероральні антикоагулянти, нефракціонований гепарин і варфарин.

Зокрема, у рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях, проведених у 1980–1990-х роках, за участю пацієнтів, які перенесли тотальне ендопротезування кульшового суглоба, операцію з приводу перелому стегна та тотальне ендопротезування колінного суглоба, низькомолекулярні гепарини послідовно демонстрували зниження частоти безсимптомних венозних тромбоемболій приблизно на 50 % [92–95].

Крім того, більшість досліджень показали, що низькомолекулярні гепарини знижують ризик венозних тромбоемболій приблизно на 33 % порівняно з варфарином [96–106]. Тоді як ранні попередні дослідження повідомляли про більш високу частоту сильних кровотеч, пов'язаних із низькомолекулярними гепаринами, пізніші дослідження, що вивчали розширену тромбoproфілактику, не виявили істотних відмінностей щодо ризику кровотечі [89].

Крім того, кілька рандомізованих досліджень і метааналізів показали, що низькомолекулярні гепарини є більш ефективними у профілактиці тромбоемболій, ніж нефракціонований гепарин (5000 ОД двічі на день), при збереженні тієї ж частоти кровотеч [107] у пацієнтів, які перенесли великі ортопедичні операції.

Низькомолекулярні гепарини також продемонстрували порівнянну ефективність при зіставленні їх ефектів з вищими дозами нефракціонованого гепарину (7500 ОД двічі на день), та, на що слід наголосити, з меншим ризиком кровотечі [108].

Метааналіз, який охоплює клінічні дослідження за участю хірургічних пацієнтів, показав, що низькомолекулярні гепарини сильніше знижують частоту безсимптомного тромбозу глибоких вен порівняно з нефракціонованим гепарином — до 20 % зниження відносного ризику без збільшення частоти випадків серйозних кровотеч. Причому такі результати були одержані у декіль-

кох підгрупах пацієнтів із різними за характером хірургічними втручаннями [107].

Що стосується порівняння ефективності фармакопрофілактики низькомолекулярними гепаринами або за допомогою аспірину, то численні проведені клінічні дослідження на пацієнтах після великих хірургічних втручань показали, що аспірин може бути менш ефективним, ніж низькомолекулярні гепарини. Проте аспірин, на думку науковців, пов'язаний із меншою частотою кровотеч, що робить його привабливим варіантом фармакопрофілактики [109–113].

Наразі клініцистам доступні вже два покоління препаратів на основі низькомолекулярних гепаринів.

Порівняльні дослідження фармакологічної активності низькомолекулярних гепаринів другого покоління (наприклад, беміпарину) із іншими препаратами такого профілю проводились досить широко як у доклінічних, так і у клінічних дослідженнях.

Наприклад, у доклінічному дослідженні було проведено порівняння ефективності фармакопрофілактики тромбозів за допомогою прямого інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату і низькомолекулярного гепарину другого покоління беміпарину натрію у щурів Sprague-Dawley після анастомозу сонної артерії [114].

У цьому дослідженні 24 рандомно відібраних щурів Sprague-Dawley поділили на 3 рівні групи: група 1 (контроль); група 2 — введення дабігатрану у дозі 10 мг/кг перорально протягом 7 днів; і група 3 — введення беміпарину у дозі 250 МО/кг підшкірно протягом 7 днів. Для анастомозу використовували праву сонну артерію щурів, а для контролю — ліву сонну артерію. Патоморфологічні дослідження в зразках біопсії тканин контрольної та експериментальної судин оцінювали діаметр просвіту, площу просвіту, товщину оболонки, набряк, пошкодження стінки судини, наявність гіперплазії інтими, тромбів і запалення. Результати цього дослідження наочно показали переваги застосування беміпарину порівняно з дабігатраном. Беміпарин зменшував гіперплазію інтими та запобігав ангіогенезу тромбозу, чого не було відзначено у випадку дабігатрану.

Щодо клінічних досліджень, то, зокрема, було проведено рандомізоване проспективне подвійне сліпе дослідження для порівняння безпеки та ефективності беміпарину й стандартного нефракціонованого гепарину для профілактики післяопераційної венозної тромбоемболії [115], до якого було включено 300 пацієнтів, яким планували ендопротезування кульшового суглоба. Основними показниками результатів були частота тромбоемболічних подій та ускладнень кровотечі. 149 пацієнтів отримували 3500 МО беміпарину плюс ін'єкцію плацебо щодня, а 149 пацієнтів отримували 5000 МО нефракціонованого гепарину двічі на день. Дві групи були подібні щодо факторів, які можуть впливати на ризик розвитку післяопераційної ВТЕ і ризик кровотечі. У післяопераційному періоді у 34 пацієнтів виникли ускладнення у вигляді венозної тромбоемболії: 9 (7,2 %) — у групі беміпарину та 25 (18,7 %) — у групі нефракціонованого гепарину. Відмінності між групами були статистично вірогідними.

При цьому не було суттєвих відмінностей у частоті ускладнень кровотечі і обидва засоби продемонстрували однаковий рівень безпечності.

Це дослідження продемонструвало, що беміпарин в одноразовій добовій дозі 3500 МО підшкірно у пацієнтів групи високого ризику, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба, виявився більш ефективним у профілактиці післяопераційної венозної тромбоемболії, ніж нефракціонований гепарин, що вводився двічі на день у дозі 5000 МО.

Інше клінічне дослідження мало на меті порівняти ефективність і профіль безпеки ривароксабану з беміпарином за умов проведення 3-тижневої розширеної фармакологічної тромбопрофілактики після артроскопії колінного суглоба [116].

467 пацієнтів, включених до цього дослідження, були розділені на дві групи, одній з яких проводилась профілактика ривароксабаном, а іншій — беміпарином. Результати дослідження засвідчили відсутність тромбоемболічних подій в обох групах, однак в одному випадку лікування ривароксабаном довелося відмінити через носову кровотечу. Таким чином, це дослідження показало рівнозначність ефективності ривароксабану та беміпарину у тромбопрофілактиці артроскопії колінного суглоба.

Особливий інтерес становлять порівняльні дослідження фармакологічної активності двох поколінь препаратів на основі низькомолекулярних гепаринів, які свідчать, що існує певна відмінність у виявленні ефектів низькомолекулярних гепаринів різних поколінь на активність факторів Ха та Па.

Співвідношення активності анти-Ха/анти-Па для препаратів низькомолекулярних гепаринів першого покоління дещо нижче. Зокрема, для еноксапарину воно становить 3,9. У препаратів низькомолекулярних гепаринів другого покоління цей показник помітно вищий. Наприклад, у беміпарину порівняно із еноксапарином він зростає у 2,5 раза — до 9,7 [117].

Кілька клінічних досліджень порівнювали ефективність (як тромбопрофілактики) та безпечність представників двох поколінь препаратів низькомолекулярних гепаринів — беміпарину й еноксапарину — для пацієнтів після таких операцій, як, наприклад, повна заміна колінного суглоба, а також за умов вагінальних і абдомінальних пологів та інших втручань [118–125].

У проспективному клінічному дослідженні з використанням методу послідовного розподілу груп 7020 жінок зі стабільною гемодинамікою народжували вагінально або абдомінально в лікарні Maternity Teaching Hospital, у регіоні Курдистан, місті Ербіль, в Іраку, між 1 травня 2012 року та 1 листопада 2013 року [118].

Усі ці жінки мали фактори ризику щодо венозної тромбоемболії. Пацієнтки, включені до цього клінічного випробування, були розподілені на такі групи:

I група — одержувала фармакопрофілактику венозної тромбоемболії у вигляді 3500 МО/день беміпарину;

II група — одержувала фармакопрофілактику венозної тромбоемболії у вигляді 4000 МО/день еноксапарину;

III група слугувала контролем (відсутність втручання).

Першу дозу препаратів застосовували через 6 годин після вагінальних або абдомінальних пологів або ж через 8 годин після пологів — жінкам, які отримували спинномозкову анестезію.

Наступні дози беміпарину або еноксапарину пацієнтки одержували щодня протягом наступних 6 днів.

Частоту випадків венозної тромбоемболії науковці оцінювали протягом 40 днів після пологів.

Результати клінічного дослідження засвідчили, що венозна тромбоемболія виникла в 1 (0,042 %) жінки в групі із застосуванням як тромбопрофілактики беміпарину, у 2 (0,085 %) жінок у групі еноксапарину та аж у 9 (0,384 %) жінок контрольної групи ( $P = 0,017$ ).

Регресійний аналіз показав, що жінки, які приймали препарати на основі низькомолекулярних гепаринів обох поколінь, мали менший ризик розвитку венозної тромбоемболії, ніж жінки контрольної групи. При цьому вираховані показники для препарату другого покоління беміпарину ( $OR = 0,106$ ; 95% ДІ 0,013–0,838) були майже вдвічі кращі, ніж у препарату першого покоління еноксапарину ( $OR = 0,226$ ; 95% ДІ 0,049–1,049).

Безпечність препарату другого покоління беміпарину також була кращою за даними цього клінічного дослідження. У групі беміпарину ранові ускладнення не були відзначені. Вони розвивалися лише після застосування еноксапарину. Побічні ефекти в групі еноксапарину включали розрив рани, гематому та відшарування. Жодного з таких випадків не спостерігалось в групі беміпарину.

Таким чином, згідно з одержаними результатами, застосування у післяпологовий період беміпарину як профілактики венозної тромбоемболії виявилось значно ефективнішим та безпечнішим порівняно з еноксапарином.

В іншому рандомізованому багаточетровому контрольованому подвійному сліпому послідовному дослідженні пацієнтів, яким проводили первинну повну заміну колінного суглоба, учасники ( $n = 381$ ) були випадковим чином розподілені на дві групи, перша з яких отримувала 3500 МО беміпарину натрію (перша доза через 6 годин після операції), а друга — 40 мг еноксапарину (перша доза за 12 годин до операції) для профілактики венозної тромбоемболії [119]. Наступні щоденні дози пацієнти обох груп одержували протягом 10–22 днів.

Первинною кінцевою точкою ефективності у цьому клінічному дослідженні була венозна тромбоемболія до  $10 \pm 2$  післяопераційних днів, яка визначалась як тромбоз глибоких вен, виявлений за допомогою обов'язкової двосторонньої венографії, задокументований симптоматичний тромбоз глибоких вен та/або задокументована симптоматична емболія легеневої артерії. Первинною кінцевою точкою безпеки була сильна кровотеча.

У результаті проведених випробувань 87 % усіх рандомізованих пацієнтів (333 з 381 пацієнта) можна було оцінити на предмет ефективності фармакопрофілактики.

Частота венозної тромбоемболії становила 32,1 % (53 із 165 пацієнтів) у групі беміпарину та 36,9 % (62 із 168 пацієнтів) у групі еноксапарину. Різниця абсолютного ризику становила 4,8 % на користь беміпарину (95% ДІ від  $-15,1$  до  $5,6$  %; неповноцінність Р-значення:  $0,02$ ; Р-значення переваги:  $0,36$ ).

Частота тромбозу проксимальних глибоких вен становила 1,8 % (3 із 165 пацієнтів) у групі беміпарину та 4,2 % (7 із 168 пацієнтів) у групі еноксапарину.

Велика кровотеча виникла у 6 пацієнтів (по 3 в кожній дослідній групі). Смертельних випадків під час дослідження не було.

Таким чином, результати проведеного клінічного дослідження засвідчують, що курс беміпарину, розпочатий після операції, виявився щонайменше таким же ефективним і безпечним, як і курс еноксапарину, розпочатий перед операцією, у профілактиці венозної тромбоемболії у пацієнтів, яким проводилась повна заміна колінного суглоба.

У клінічному дослідженні на дорослих пацієнтах, яким була запланована пластикна та реконструктивна хірургія (PRsX) з помірним або високим тромбогенним ризиком, оцінили ефективність і безпеку беміпарину порівняно з еноксапарином як хіміопротектикою тромбозу глибоких вен [120].

Пацієнти були випадковим чином розподілені на дві групи для підшкірного введення еноксапарину 40 МО (група E) або беміпарину 3500 МО (група B) кожні 24 години, починаючи з 6-ї години після завершення хірургічного втручання, протягом щонайменше 10 днів. Усіх пацієнтів оцінювали щодо тромбозу глибоких вен за допомогою ультразвукового доплерівського картування нижніх кінцівок.

Результати цього клінічного дослідження показали рівнозначність ефектів еноксапарину та беміпарину стосовно профілактики тромбозу глибоких вен. При використанні беміпарину не було відмічено значного збільшення кровотечі та побічних ефектів; до того ж вартість беміпарину нижча, ніж еноксапарину.

Метою ще одного пізнішого клінічного дослідження стало порівняння використання беміпарину та еноксапарину у пацієнтів, які перенесли мікросудинну реконструкцію голови та шиї [121]. Це було обсерваційне дослідження на групі з 204 пацієнтів, яким створили мікросудинний клапоть для реконструкції голови та шиї у відділенні ротової та щелепно-лицевої хірургії лікарні Ramon у Саїал у Мадриді, Іспанія. Групу з 67 пацієнтів лікували згідно з протоколом післяопераційної профілактики тромбоемболії беміпарином, інша група з 137 пацієнтів отримувала еноксапарин. Дослідники оцінювали частоту тромботичних ускладнень у мікросудинних анастомозах і частоту післяопераційних кровотеч.

Частота успішності приживлення клаптя становила 91 % у пацієнтів, які отримували беміпарин, і 91,2 % у групі еноксапарину ( $p = 0,963$ ). При цьому у групі беміпарину було зареєстровано лише одну сильну кро-

вотечу, тоді як у групі еноксапарину — аж 18 випадків ( $p = 0,008$ ).

Таким чином, беміпарин за результатами цього клінічного дослідження мав суттєві переваги як препарат для профілактики тромбоемболії у пацієнтів з мікросудинними реконструкціями голови та шиї, забезпечуючи менший ризик великої кровотечі, ніж еноксапарин.

Було проведено спеціальний метааналіз ефективності та безпеки беміпарину порівняно з іншими низькомолекулярними гепаринами і стандартним гепарином в ортопедичній хірургії [122]. Для метааналізу були обрані лише контрольовані клінічні дослідження. Відмінності між групами були виражені як співвідношення шансів, і вони були об'єднані за методом Мантеля — Гензеля. Результати метааналізу показали, що беміпарин значно знижує частоту тромбозу глибоких вен, діагностованого за венографією (ORs =  $0,38$ ; 95% ДІ  $0,15-0,90$ ). Не було виявлено істотних відмінностей в ефектах досліджуваних лікарських засобів щодо емболії легеневої артерії та ранової гематоми. Частота тромбозу глибоких вен за умови застосування беміпарину також була нижча, ніж при застосуванні еноксапарину чи нефракціонованого гепарину. Щодо частоти випадків тромбоемболії легеневої артерії, то серед досліджених препаратів лише надропарин знижував її частоту (ORs =  $0,24$ , 95% ДІ  $0,05-0,94$ ). Автори аналізу дійшли висновку, що беміпарин видається щонайменше таким же ефективним і безпечним, як і інші низькомолекулярні гепарини, в профілактиці тромбоемболічних ускладнень в ортопедичній хірургії.

Було проведено й інші спеціальні клінічні дослідження з метою порівняти рівні фармакологічної ефективності та безпечності низькомолекулярних гепаринів першого та другого покоління на прикладі, відповідно, еноксапарину (I покоління) і беміпарину (II покоління) [123].

Такі клінічні випробування проводились на пацієнтах, що перебували у відділенні інтенсивної терапії. Така експериментальна вибірка була обумовлена двома обставинами. По-перше, через значну поширеність захворюваності на венозну тромбоемболію серед пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії. І по-друге, через те, що пацієнти у відділенні інтенсивної терапії зазвичай належать до літньої вікової групи з порушенням функції нирок і схильні до кровотеч.

Усе вищезгадане спонукало клініцистів використовувати у цій вибірці хворих саме низькомолекулярні гепарини для профілактики тромбозу глибоких вен, оскільки ці препарати вважаються достатньо безпечними та істотно не впливають на рівень ризику виникнення кровотечі у тяжкохворих пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю [124].

Завдяки доброму фармакологічному профілю низькомолекулярних гепаринів другого покоління (беміпарину) — з ще нижчою молекулярною масою, довшим періодом напіврозпаду та вищим співвідношенням активності проти фактора Ха/фактора IIa порівняно із засобами першого покоління — їх можна безпечно застосовувати для особливих категорій пацієнтів (діти, пацієнти похилого віку, пацієнти з порушенням функції



нирок і застійною серцевою недостатністю, з діабетичними виразками стопи) [125]. При цьому аналіз витрат показує помітні економічні переваги лікування беміпарином порівняно з іншими гепаринами.

Проведена в рамках Національної системи охорони здоров'я Іспанії кількісна оцінка потенційного економічного ефекту підшкірного введення беміпарину натрію 3500 МО/день порівняно з еноксапарином натрію 40 мг/день як профілактикою венозної тромбоемболії у пацієнтів, які перенесли операцію з повної заміни колінного суглоба, з огляду на результати як у лікарні, так і після виписки і з урахуванням ще й витрати протягом 6 тижнів післяопераційного спостереження, показала, що беміпарин домінував над еноксапарином, забезпечуючи кращі результати та економію коштів [126]. Аналіз чутливості підтвердив економічну ефективність беміпарину в усіх діапазонах, перевірених на ускладнення та вартість. Тобто беміпарин може бути економічно ефективнішим, ніж еноксапарин, для тромбопрофілактики під час повної заміни колінного суглоба в медичних закладах.

Подібних же висновків дійшли й автори іншого дослідження [127]. За їх даними, за співвідношенням витрати/ефективність беміпарин був кращим за еноксапарин при використанні за великих ортопедичних хірургічних втручань, забезпечуючи кращі результати лікування та економію коштів. Автори також показали, що беміпарин може бути безпечнішою та недорогою альтернативою пероральним антикоагулянтам для тривалого лікування (вторинної профілактики) венозної тромбоемболії.

Вибір саме еноксапарину як модельного препарату низькомолекулярних гепаринів першого покоління у клінічному випробуванні на пацієнтах, що перебували у реанімації, був зумовлений тим, що цей засіб є одним із найпоширеніших низькомолекулярних гепаринів, який використовується у відділеннях інтенсивної терапії [123].

Вивчення профілактики венозної тромбоемболії за допомогою препаратів еноксапарину та беміпарину з метою порівняння їх безпечності та ефективності проводилось у відділенні інтенсивної терапії у важкохворих пацієнтів високого ризику з кількома супутніми захворюваннями між березнем 2014 і березнем 2016 р. із залученням 100 лежачих хворих старше від 18 років, які мали високий ризик розвитку венозної тромбоемболії і потребували тривалого лікування антикоагулянтами [123].

Пацієнтів відносили до групи з високим рівнем ризику венозної тромбоемболії у разі, якщо у них були діагностовані: сепсис, інсульт, серйозні опіки, дихальна недостатність, черепно-мозкова травма, злоякісна пухлина, а також тих, які були інтубовані та утримувались на штучній вентиляції легень і на постійній внутрішньовенній седатії.

В усіх хворих при госпіталізації у відділення інтенсивної терапії було проведено дослідження венозного кровообігу нижніх кінцівок ще до їх включення до випробування, і у всіх пацієнтів було застосовано додатково механічну профілактику тромбозу глибоких вен.

Критерії виключення з дослідження: гіперчутливість до низькомолекулярних гепаринів, гіперкоагуляція, вроджені чи набуті порушення системи згортання крові, подовження активованого часткового тромбoplastинового часу або протромбінового часу на 20 % щодо нормальних значень; тромбоцитопенія (підвищення кількості тромбоцитів  $< 100\,000/\text{мм}^3$ ); макроскопічна гематурія; неконтрольована гіпертонія (систолический артеріальний тиск  $> 200$  мм рт.ст.; діастолічний артеріальний тиск  $> 100$  мм рт.ст.); порушення функції нирок: сироватковий креатинін  $> 2,0$  мг/дл, виразка шлунково-кишкового тракту, що кровоточить.

Також виключались пацієнти з наявними епізодами тромбозу глибоких вен або навіть з попереднім тромбозом глибоких вен чи емболією легеневої артерії; підтвердженою або підозрюваною в анамнезі гепариніндукованою тромбоцитопенією; ішемічним інсультом в анамнезі або активним внутрішньочерепним розладом (аневризма судин головного мозку, артеріовенозна мальформація або новоутворення головного мозку) та геморагічним інсультом в анамнезі; активною кровотечею або підвищеним ризиком кровотечі внаслідок порушення гемостатики або ураження органа.

Дослідники розділили усіх пацієнтів на дві групи, кожна з яких включала 50 пацієнтів. Одна група отримувала беміпарин у дозі 3500 МО підшкірно один раз на день, а інша група отримувала дозу еноксапарину 40 мг один раз на день для профілактики тромбоемболії.

За пацієнтами спостерігали протягом 60 днів після початку антикоагулянтної терапії в аспекті розвитку тромбозу глибоких вен, тромбоемболії легеневої артерії та ускладнень, пов'язаних з уведеним антикоагулянтом. Запідозрювали тромбоз глибоких вен, якщо у пацієнта були клінічні симптоми тромбозу, і виявляли його за допомогою УЗД вен нижніх кінцівок, яке двічі на тиждень виконував той самий рентгенолог понад 60 днів. Оцінку стану вен нижніх кінцівок проводили за допомогою різних методів УЗД: компресійного ультразвукового дослідження проксимальних глибоких вен (загальної стегнової, стегнової і підколінної вени), дуплексного УЗД і кольорової доплер-ехографії (дистальні литкові вени і клубові вени) [128].

Тромбоемболія легеневої артерії виявлялась клінічно за наявністю гіпотензії, тахікардії, гіпоксемії і зниження вуглекислого газу в кінці припливу [129], підтверджувалась рентгенологічно за допомогою комп'ютерного томографічної (КТ) легеневої ангіографії [130].

За учасниками щодня спостерігали з приводу наявності ускладнень внаслідок введеного антикоагулянту, включаючи:

- будь-які екхімози або гематоми, що розвинулися в місці введення антикоагулянту;
- наявність сильної кровотечі, що визначалась як зниження гемоглобіну на рівні 2 г/л або більше або потребувала б переливання 2 чи більше одиниць упакованих еритроцитів або цільної крові;
- наявність незначних кровотеч, що визначались як будь-яка кровотеча, крім великої кровотечі;
- падіння кількості тромбоцитів і наявність алергічних шкірних реакцій або кропив'янки.

У разі виявлення будь-якого з цих ускладнень прийом антикоагулянту негайно припиняли.

Результати клінічного дослідження показали, що використання беміпарину порівняно із еноксапарином було пов'язане з меншою частотою розвитку випадків тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії та меншою кількістю несприятливих місцевих ускладнень у місці ін'єкції, як-от гематоми та екхімози, що можна пояснити вищим співвідношенням ефективності стосовно інгібування активності факторів Ха/Па у беміпарину порівняно з еноксапарином [117].

Вища частота розвитку випадків тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів, які отримували еноксапарин у дозі 40 мг підшкірно один раз на день, на думку авторів дослідження, може свідчити про те, що вже відома та широко використовувана профілактична доза еноксапарину (добова доза 40 мг підшкірно) може бути недостатньою для забезпечення профілактики венозної тромбоемболії [131, 132].

Обмеження цього клінічного дослідження включали невеликий розмір вибірки та одноцентровість, що підтверджує необхідність великого рандомізованого контрольованого дослідження.

В Україні подібно до вищеприписаного досвіду профілактики венозної тромбоемболії за умов серйозних хірургічних втручань еноксапарин також є найбільш поширеним засобом у постопераційній клінічній практиці. Результати анкетування, проведеного співробітниками кафедри хірургії та судинної хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика протягом червня 2024 року серед хірургів-травматологів, онкохірургів, судинних хірургів та хірургів загальної практики цілої низки медичних закладів Київської, Хмельницької, Тернопільської областей та м. Києва ( $n = 35$ ), показали, що в середньому по усіх регіонах понад 80 % випадків тромбопрофілактики становила монотерапія еноксапарином протягом 5–7 діб, тоді як частка випадків призначення інших низькомолекулярних гепаринів чи таких препаратів, як ривароксабан, не перевищувала 20 %. Це опитування фахівців проводилося в рамках процедури оцінки медичних технологій [133].

Однак стандартна фармакопрофілактика тромбозів не завжди закінчується застосуванням виключно низькомолекулярних гепаринів. Наразі, на думку низки клініцистів, оптимальне лікування складається з фармакотерапії низькомолекулярними гепаринами із подальшим прийомом пацієнтами вже антагоністів вітаміну К [134]. Ефективність цієї схеми фармакопрофілактики була підтверджена у численних клінічних дослідженнях.

Наприклад, спеціальне клінічне дослідження було розроблено для оцінки довгострокової ефективності та безпеки послідовного застосування еноксапарину та варфарину один раз на добу для амбулаторного лікування тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок [135].

Загалом 246 пацієнтів, із них 128 чоловіків (середній вік  $54,28 \pm 16,48$  року) і 118 жінок (середній вік  $50,11 \pm 16,47$  року) із симптоматичним тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок, були включені в це відкрите багаточентрове клінічне дослідження IV фази, проведене в 14 центрах Туреччини.

Усім пацієнтам підшкірно вводили еноксапарин (1,5 мг/кг один раз на добу) до досягнення рівнів INR (international normalized ratio) 2–3, після чого розпочинали пероральний прийом варфарину (5 мг/добу) протягом принаймні 3 місяців. Пацієнти також носили еластичні компресійні панчохи (30–40 мм рт.ст.).

Клінічні ознаки (окружність ніг), симптоми (набряк, біль, чутливість), швидкість реканалізації при дуплексному ультразвуковому дослідженні, лабораторні дані (рівні D-димеру та INR) і статус посттромботичного синдрому за класифікацією CEAP були параметрами ефективності, які оцінювали кожні 3 місяці протягом 18 місяців спостереження. Кінцеві точки безпеки включали незначні та великі кровотечі, а також серйозні побічні явища.

Результати дослідження показали, що лікування еноксапарином із наступним переведенням пацієнтів на варфарин значно зменшило фізичні симптоми, зокрема чутливість, набряк, біль ( $P < 0,001$ ) і окружність ураженої ноги ( $P < 0,001$ ). Різниця в окружності ніг майже у всіх пацієнтів була зменшена на 1,5 см наприкінці 18 місяців ( $P < 0,001$ ). Частота реканалізації при оклюзії клубово-стегнової вени становила 76,1 % через 3 місяці та 86,5 % через 18 місяців ( $P < 0,001$ ).

Раннє та значне зниження рівня D-димеру, відзначене вже на 10-й день, продовжувало значно знижуватися до 6-го місяця та надалі залишалось без змін ( $P < 0,001$ ).

Із 4 пацієнтів, у яких була діагностована сильна кровотеча під час прийому антикоагулянтів, 3 одужали за допомогою консервативного лікування (зниження рівня гемоглобіну у 2 із них розвинулося на час 2-го візиту (день 10), а внутрішньочерепна кровотеча в одного пацієнта розвинулась на час візиту 3 (день 30)), і одна пацієнтка потребувала гістеректомії після розвитку менорагії на час візиту 7 (18-й місяць).

Два з 65 (9,9 %) задокументованих побічних явищ були визнані серйозними побічними явищами, але жодне з серйозних побічних явищ, що призвели до смерті, не було пов'язане з досліджуваними препаратами.

Таким чином, лікування еноксапарином і варфарином виявилось ефективним у запобіганні тромбоутворенню на всіх рівнях венозної системи нижніх кінцівок без значного ризику кровотечі [135].

Нещодавно було опубліковано великий систематичний огляд, спрямований насамперед на аналіз ефективності стандартної фармакопрофілактики тромбозів за допомогою низькомолекулярних гепаринів у поєднанні з варфарином, зокрема з огляду на їх здатність до зниження рецидиву венозної тромбоемболії у хворих на рак [136].

У ньому також паралельно враховувались і аналізувались такі результати, як смертність і випадки кровотечі, які частіше спостерігаються у хворих на рак, порівняно із іншими вибірками пацієнтів із високим ризиком венозної тромбоемболії.

Відбір релевантних наукових досліджень здійснювався за допомогою пошуку в базах даних та спеціального відбору, який включав рецензування списків літератури статей, які підлягали включенню до поточного огляду. Методологічна якість кожного включеного до

огляду дослідження потім була оцінена за допомогою спеціального програмного забезпечення (Cochrane's risk of bias tool in the Review Manager software RevMan 5.4.1). Крім того, вже об'єднані результати перевіряли за допомогою програмного забезпечення Review Manager.

Проведений науковцями пошук в електронних базах даних виявив загалом 2163 статті, присвячені цій проблематиці, з яких, однак, лише 6 за їх методологічною якістю були визнані придатними для включення до огляду та наступного аналізу.

Дані, зібрані з цих 6 досліджень, продемонстрували вищу ефективність низькомолекулярних гепаринів у мінімізації повторного виникнення венозної тромбоемболії порівняно з варфарином (співвідношення ризику (OR) 0,67; 95% ДІ 0,47–0,95;  $p = 0,03$ ).

При оцінці ж впливів низькомолекулярних гепаринів та варфарину на частоту випадків великих кровотеч (OR 1,05; 95% ДІ 0,62–1,77;  $p = 0,85$ ), незначних кровотеч (OR 0,80; 95% ДІ 0,54–1,20;  $p = 0,28$ ) і загальної смертності (OR 1,00; 95% ДІ 0,88–1,13;  $p = 0,99$ ) їх ефекти, оцінені статистично, були подібними.

Таким чином, за результатами проведеного метааналізу можна дійти висновку, що хоча низькомолекулярні гепарини й продемонстрували свою ефективність щодо мінімізації частоти рецидивів венозної тромбоемболії порівняно з варфарином у хворих на рак, однак не було виявлено статистичних відмінностей щодо смертності чи кровотеч порівняно з варфарином.

На підставі цих даних дослідниками було висловлено рекомендацію продовжувати використовувати низькомолекулярні гепарини як препарати першої лінії з метою зниження ймовірності рецидиву венозної тромбоемболії у хворих на рак.

В Україні практика переведення пацієнтів, що спочатку одержували препарати із ряду низькомолекулярних гепаринів, надалі на антагоністи вітаміну К, як-от варфарин, також застосовується, хоч і не є достатньо поширеною, про що свідчать результати вже згаданого вище опитування, проведеного співробітниками кафедри хірургії та судинної хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика протягом червня 2024 року.

Згідно з узагальненими по усіх локаціях анкетування даними, українські лікарі в реальній клінічній практиці на варфарин як продовження фармакопрофілактики ВТЕ низькомолекулярними гепаринами переводять лише 3–5 % пацієнтів, за умов застосування низькомолекулярних гепаринів впродовж 5–7 діб у стаціонарі.

Наразі серед міжнародної спільноти клініцистів у цій галузі точаться значні дебати щодо ідеального засобу для профілактики венозної тромбоемболії після серйозних клінічних втручань [137–140].

Був проведений системний метааналіз для порівняння ефектів 9 антикоагулянтних препаратів (едоксабану, дабігатрану, апіксабану, ривароксабану, варфарину, гепарину, беміпарину, ксимелагатрану та еноксапарину) у профілактиці післяопераційних ускладнень у пацієнтів після ендопротезування, що включав 19 рандомізованих контрольованих досліджень [137]. Його результати показали, що порівняно з варфарином едоксабан,

апіксабан і ривароксабан мали нижчий рівень випадків безсимптомного тромбозу глибоких вен. Так само, порівняно з еноксапарином, едоксабан і ривароксабан мали кращий ефект; ривароксабан був кращим, ніж ксимелагатран, щодо профілактичних ефектів. Порівняно з апіксабаном едоксабан, дабігатран, ривароксабан та еноксапарин мали вищу частоту клінічно значущих невеликих кровотеч. Беміпарин і ривароксабан мали найкращі ефекти стосовно симптоматичного тромбозу глибоких вен і легеневої емболії. Що стосується кровотечі, апіксабан і варфарин мали кращий профілактичний ефект.

Трохи пізніше проведений ще один системний метааналіз мав на меті порівняти профілактичні ефекти 8 препаратів (едоксабану, дабігатрану, апіксабану, ривароксабану, варфарину, беміпарину, ксимелагатрану та еноксапарину) на безсимптомний тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок після заміни штучного суглоба [138]. Загалом було проаналізовано 15 рандомізованих контрольованих досліджень, які задовольняли критеріям включення.

За результатами вже цього метааналізу едоксабан, апіксабан і ривароксабан мали слабший профілактичний вплив стосовно безсимптомного тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок після заміни суглоба порівняно з варфарином (OR = 0,16, 95% ДІ 0,04–0,60; OR = 0,22, 95% ДІ 0,07–0,64; OR = 0,16, 95% ДІ 0,05–0,49 відповідно). Порівняно з еноксапарином профілактичні ефекти едоксабану та ривароксабану також були гіршими (OR = 0,37, 95% ДІ 0,15–0,85; OR = 0,37, 95% ДІ 0,21–0,59 відповідно). Профілактичні ефекти едоксабану та ривароксабану були гіршими, ніж дабігатрану (OR = 0,38, 95% ДІ 0,14–0,99; OR = 0,38, 95% ДІ 0,18–0,73 відповідно). Серед 8 препаратів (едоксабан, дабігатран, апіксабан, ривароксабан, варфарин, беміпарин, ксимелагатран та еноксапарин) варфарин, на думку авторів цього метааналізу, мав найкращий профілактичний вплив на безсимптомний тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок після протезування суглобів.

Нова спроба оцінити ефективність і безпеку вже аж 19 антикоагулянтів у профілактиці венозної тромбоемболії при виконанні процедури тотального ендопротезування колінного або кульшового суглоба була зроблена вже на основі аналізу 53 рандомізованих досліджень [139]. Згідно з наявними у наукових публікаціях даними, апіксабан, едоксабан і дарексабан виявились кращими за будь-які інші антикоагулянти в профілактиці венозної тромбоемболії та кровотечі під час тотального ендопротезування колінного або кульшового суглоба. На жаль, кількості належним чином проведених клінічних досліджень щодо таких препаратів, як фондапаринукс, ерибаксабан, далтепарин, бетриксабан, беміпарин, ревіпарин, аценокумарол і тинзапарин, виявилась недостатньо для їх включення до аналізу, тому автори зазначили необхідність додаткових доказів для підтвердження їх ефективності та безпеки.

За даними найсвіжшого системного метааналізу, що був проведений для визначення найбільш ефективного профілактичного агента серед селективних інгібіторів Ха та низькомолекулярних гепаринів для періопера-



ційної хірургічної тромбoproфілактики при великих операціях на черевній порожнині, тазовому відділі, поперековому відділі хребта та нижніх кінцівках [140], порівняно з еноксапарином ризик тромбозу глибоких вен був значно знижений у пацієнтів, які отримували фондапаринукс (RR 0,53; 95% ДІ 0,31–0,93) і ривароксабан (RR 0,42; 95% ДІ 0,27–0,64); так само, як і ризик розвитку венозної тромбоемболії у пацієнтів, які отримували беміпарин (RR 0,09; 95% ДІ 0–0,7), едоксабан (RR 0,43; 95% ДІ 0,18–0,96), фондапаринукс (RR 0,55; 95% ДІ 0,34–0,91) і ривароксабан (RR 0,56; 95% ДІ 0,34–0,85). Таким чином, ривароксабан, фондапаринукс, едоксабан і беміпарин є кращими засобами для періопераційної тромбoproфілактики, ніж еноксапарин, під час великих хірургічних втручань.

Таким чином, як бачимо, численні дослідження та метааналізи поки що не дали остаточної відповіді та часто опускають у своїх оцінках один або декілька широко використовуваних засобів.

## Висновки

— Незважаючи на наявне різноманіття засобів із антиагрегантною та антикоагулянтною активністю, низькомолекулярні гепарини другого покоління, яскравим представником яких може слугувати беміпарин, наразі є препаратами першої лінії фармакопрофілактики венозної тромбоемболії за умов значних хірургічних втручань, що підтверджено численними клінічними випробуваннями, проведеними по всьому світу.

— Спеціальними клінічними дослідженнями підтверджено рівнозначність ефективності та безпечності, а у низці випадків — і певні переваги препаратів саме другого покоління (на прикладі беміпарину) порівняно із найпоширенішим наразі у клінічній практиці препаратом першого покоління еноксапарином для пацієнтів хірургічного/онкологічного профілю.

— Тривалість профілактики кровотеч для пацієнтів хірургічного/онкологічного профілю при застосуванні беміпарину та інших низькомолекулярних гепаринів, відповідно до даних більшості клінічних випробувань із належним рівнем доказовості, може становити залежно від індивідуально оцінюваних балансів ризиків тромбоемболії/кровотеч від 1–2 тижнів аж до 35 діб.

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

## Список літератури

1. Søgaard KK, Schmidt M, Pedersen L, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Circulation*. 2014;130(10):829–836.
2. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AWA, Foster G, Kearon GF, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995;345:1326–1330.
3. Hirsh J, Hull RD, Raskob GE. Clinical features and diagnosis of venous thrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1986;8:114B–127B.
4. Myers D, Farris D, Hawley A, Wroblewski S, Chapman A, Stoolman L, et al. Selectins influence thrombosis in a mouse model of experimental deep venous thrombosis. *J. Surg. Res*. 2002;108:212–221.

5. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, et al. Migration of dendritic cells across blood and lymphatic endothelial barriers. *Thromb. Haemost.* 2006;95:715–719.
6. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *Thromboembolic risk factors (THRIFT) consensus group. BMJ*. 1992;305:567–574.
7. Agu O, Hamilton G, Baker D. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br. J. Surg*. 1999;86:992–1004.
8. Snyder MA, Sympson AN, Scheuerman CM, Gregg JL, Husain LR. Efficacy in deep vein thrombosis prevention with extended mechanical compression device therapy and prophylactic aspirin following total knee arthroplasty: A randomized control trial. *J. Arthroplast*. 2017;32:1478–1482.
9. Nakamura M, Kamei M, Bito S, et al. Spinal anesthesia increases the risk of venous thromboembolism in total arthroplasty: Secondary analysis of a J-PSVT cohort study on anesthesia. *Medicine*. 2017;96:e6748.
10. Bergen MA, Wall KC, Kim CY, Garrigues GE. Occult left common iliac vein compression increases postoperative venous thromboembolism risk following total hip arthroplasty. *J. Arthroplast*. 2019;34:375–378.
11. Frank B, Maher Z, Hazelton JP, et al. Venous thromboembolism after major venous injuries: Competing priorities. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2017;83:1095–1101.
12. Martínez-González J, Vila L, Rodríguez C. Bemiparin: second-generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(6):793–802.
13. Moreno González E, Fontcuberta J, de la Llama F. Prophylaxis of thromboembolic disease with RO-11 (ROVI), during abdominal surgery. *Hepato-Gastroenterology*. 1996;43:744–47.
14. Lyman GH. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J. Clin Oncol*. 2013;31.
15. Gould MK, Garcia DA, Wren SM. Prevention of VTE in non-orthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):227–77.
16. Roth-Isigkeit A, Borstel TV, Seyfarth M, Schmucker P. Perioperative serum levels of tumour-necrosis-factor alpha (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and soluble IL-2 receptor in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass without and with correction for haemodilution. *Clin. Exp. Immunol*. 1999;118:242–246.
17. Neumaier M, Metak G, Scherer MA. C-reactive protein as a parameter of surgical trauma: CRP response after different types of surgery in 349 hip fractures. *Acta Orthop*. 2006;77:788–790.
18. Svitina H, Kyryk V, Skrypka I, et al. Placenta-derived multipotent cells have no effect on the size and number of DMH-induced colon tumors in rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017;14(3):2135–2147. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4792>.
19. Grigorieva SM, Starosyla DB, Rybalko SL, Motronenko VV, Lutsenko TM, Galkin OYu. Effect of recombinant human interleukin-7 on *Pseudomonas aeruginosa* wound infection. *Ukr. Biochem. J*. 2019;91(5):7–15. <https://doi.org/10.15407/ubj91.05.007>.
20. Galkin OYu, Lutsenko TM, Gorshunov YuV, Motronenko VV. Development of the method for microbiological purity testing of recombinant human interleukin-7-based product. *Ukr. Biochem. J*. 2017;89(3):52–59. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj89.03.052>.

21. Dahl OE, Harenberg J, Wexels F, Preissner KT. Arterial and venous thrombosis following trauma and major orthopedic surgery: Molecular mechanisms and strategies for intervention. *Semin. Thromb. Hemost.* 2015;41:141-145.
22. Albayati MA, Grover SP, Saha P, Lwaleed BA, Modarai B, Smith A. Postsurgical inflammation as a causative mechanism of venous thromboembolism. *Semin. Thromb. Hemost.* 2015;41:615-620.
23. Wanderling C, Liles J, Finkler E, et al. Dysregulation of tissue factor, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, and fibrinogen in patients undergoing total joint arthroplasty. *Clin. Appl. Thromb.* 2017;23:967-972.
24. Kim Y, Park Y, Joo Y, Kim SY, Kim J. The role of platelet hyperreactivity in venous thromboembolism after total knee arthroplasty in elderly population without pharmacologic prophylaxis: A single-center study. *Int. J. Lab. Hematol.* 2019;41:102-108.
25. Rumbaut RE, Thiagarajan P. Platelet-Vessel Wall Interactions in Hemostasis and Thrombosis; Morgan & Claypool Life Sciences: San Rafael, CA, USA, 2010.
26. Olson JJ, Schwab PE, Jackson J, Lange JK, Bedair HS, Abdeen A. HIV-positive patients are at increased risk of venous thromboembolism after total joint replacement. *J Am Acad Orthop Surg.* 2021;29(11):479-485.
27. Cheung KL, Bouchard BA, Cushman M. Venous thromboembolism, factor VIII and chronic kidney disease. *Thromb Res.* 2018;170:10-19.
28. Koster T, Rosendaal FR, Briët E, et al. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood.* 1995;5;85(10):2756-2761.
29. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med.* 2011;13(1):1-16.
30. White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med.* 1998;158(14):1525-1531.
31. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg.* 2010;251(2):344-350.
32. Ngarmukos S, Kim KI, Wongsak S, et al. Asia-Pacific (AP) region venous thromboembolism (VTE) consensus group. Asia-Pacific venous thromboembolism consensus in knee and hip arthroplasty and hip fracture surgery: Part I. Diagnosis and risk factors. *Knee Surg Relat Res.* 2021;19:18.
33. Branchford BR, Carpenter SL. The role of inflammation in venous thromboembolism. *Front Pediatr.* 2018;6(6):142.
34. Ogdie A, Kay McGill N, Shin DB, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a general populationbased cohort study. *Eur Heart J.* 2018;39(39):3608-3614.
35. Takemoto CM. Venous thromboembolism in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(2):105-112.
36. Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood.* 2017;130(13):1499-1506.
37. Labunets I, Panteleymonova T, Kyrk V, Toporova O, Pikus P, Litoschenko Z. The effects of human umbilical cord-derived multipotent mesenchymal stromal cells transplantation in mice of different strains with an experimental model of parkinsonism. *Cell Organ Transpl.* 2023;11(2):96-103. Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v11i2.155>.
38. Konovalov SV, Moroz VM, Yoltukhivskiy MV, Husakova IV, Deryabina OG, Tochilovskiy AA, Kordium VA. Effect of Mesenchymal Stromal Cells of Different Origin on DNA Fragmentation in Rat Hippocampal Neuronal Nuclei After Ischemia-Reperfusion. *Innov Biosyst Bioeng.* 2024;8(4). DOI: 10.20535/ibb.2024.8.4.315490.
39. Nuzhnyi O, Nikolaiev R, Tkachuk Z. Fluorescence-Based Study of Oligonucleotide Interactions with Recombinant Proteins: Insulin, Interferon  $\alpha 2\text{-}\beta$ , Somatotropin, and Their Receptors. *Innovative Biosystems and Bioengineering.* 2024;8(3):50-59. <https://doi.org/10.20535/ibb.2024.8.3.304238>.
40. Lizarralde-Iragorri MA, Shet AS. Sickle cell disease: a paradigm for venous thrombosis pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):E5279.
41. Tormene D, Campello E, Simion C, et al. Incidence of VTE in asymptomatic children with deficiencies of antithrombin, protein C, and protein S: a prospective cohort study. *Blood Adv.* 2020;4(21):5442-5448.
42. Zhang ZH, Shen B, Yang J, Zhou ZK, Kang PD, Pei FX. Risk factors for venous thromboembolism of total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: a systematic review of evidences in ten years. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;10(1):24.
43. Morris GK, Henry APJ, Preston BJ. Prevention of deep-vein thrombosis by low-dose heparin in patients undergoing total hip replacement. *Lancet.* 1974;304:797-800.
44. Chan NC, Siegal D, Lauw MN, et al. A systematic review of contemporary trials of anticoagulants in orthopaedic thromboprophylaxis: suggestions for a radical reappraisal. *J Thromb Thrombolysis.* 2015;40(2):231-239.
45. Prasad N, Padmanabhan V, Mullaji A. Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of risk factors. *Int Orthop.* 2007;31(1):39-44.
46. Frisch NB, Wessell NM, Charters MA, Yu S, Jeffries JJ, Silverton CD. Predictors and complications of blood transfusion in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014;29(9):189-192.
47. Pugely AJ, Martin CT, Gao Y, Mendoza-Lattes S, Callaghan JJ. Differences in short-term complications between spinal and general anesthesia for primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(3):193-199.
48. Galkin A, Komar A, Gorshunov Yu, Besarab A, Soloviova V. New monoclonal antibodies to the prostate-specific antigen: obtaining and studying biological properties. *The Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences.* 2019;9(3):573-577. <https://doi.org/10.15414/jmbfs.2019/20.9.3.573-577>.
49. Zufferey PJ, Ollier E, Delavenne X, Laporte S, Mismetti P, Duffull SB. Incidence and risk factors of major bleeding following major orthopaedic surgery with fondaparinux thromboprophylaxis. A time-to-event analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(10):2242-2251.
50. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE prophylaxis after hip or knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2018;378(8):699-707.
51. Shohat N, Ludwick L, Goh GS, Streicher S, Chisari E, Parvizi J. Aspirin thromboprophylaxis is associated with less major bleeding events following total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2022;37(2):379-384.e2.
52. Ker K, Roberts I, Shakur H, Coats TJ. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9(5):CD004896.
53. Taeuber I, Weibel S, Herrmann E, et al. Association of intravenous tranexamic acid with thromboembolic events and mortality: a systematic review, metaanalysis, and meta-regression. *JAMA Surg.* 2021;14(6):e210884.
54. Porter SB, Spaulding AC, Duncan CM, Wilke BK, Pagnano MW, Abdel MP. Tranexamic acid was not associated with increased complications in high-risk patients with intertrochanteric fracture. *J Bone Joint Surg Am.* 2022;104(13):1138-1147.
55. Cionac Florescu S, Anastase DM, Munteanu AM, Stoica IC, Antonescu D. Venous thromboembolism following major orthopedic surgery. *Maedica.* 2013;8:189-194.

56. Deitelzweig SB, McKean SC, Amin AN, Brotman DJ, Jaffe AK, Spyropoulos AC. Prevention of venous thromboembolism in the orthopedic surgery patient. *Cleve Clin. J. Med.* 2008;75 (Suppl. S3):S27-S36.
57. Jenny JY, Bulaid Y, Boisrenoult P, et al. French Society of Orthopaedic Surgery, Traumatology (SofCOT). Bleeding and thromboembolism risk of standard antithrombotic prophylaxis after hip or knee replacement within an enhanced recovery program. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2020;106:1533-1538.
58. Alsheikh K, Hilabi A, Aleid A, et al. Efficacy and Safety of Thromboprophylaxis Post-Orthopedic Surgery. *Cureus.* 2021;13:e19691.
59. Etscheidt J, Shahien A, Gainey M, et al. Review of Therapeutic Options for the Prevention of VTE in Total Joint Arthroplasty. *Geriatrics.* 2020;5:18.
60. Mulloy B, Hogwood J, Gray E, Lever R, Page CP. Pharmacology of Heparin and Related Drugs. *Pharmacol Rev.* 2016 Jan;68(1):76-141.
61. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141 (Suppl. S2):e278S-e325S.
62. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: Prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv.* 2019;3:3898-3944.
63. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman D.D, Schünemann HJ. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141 (Suppl. S2):7S-47S.
64. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest.* 2022;162:e207-e243.
65. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, et al. Executive Summary: Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest.* 2022;162:1127-1139.
66. Shchokina K, Shtrygol' S, Shebeko S, Bielik H, Kutsenko T, & Taran A. Study of chondroprotective properties of interleukin-1 receptor antagonist. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2024;1(47):4-11. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.298740>.
67. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: A double-blind, randomized comparison. The North American Fragmin Trial Investigators. *Arch. Intern. Med.* 2000;160:2199-2207.
68. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, et al. Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: A systematic review. *Arch. Intern. Med.* 2001;161:1952-1960.
69. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:31-39.
70. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;370:949-956.
71. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:2487-2498.
72. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *N. Engl. J. Med.* 2018;378:699-707.
73. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Huet Y. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: Double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet.* 1996;348:224-228.
74. Bergqvist D, Benoni G, Björgell O, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N. Engl. J. Med.* 1996;335:696-700.
75. Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T, et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery — results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thromb. Haemost.* 1997;77:26-31.
76. Lassen MR, Borris LC, Anderson BS, et al. Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (dalteparin) after total hip arthroplasty — the Danish Prolonged Prophylaxis (DaPP) Study. *Thromb. Res.* 1998;89:281-287.
77. Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ, et al., Enoxaparin Clinical Trial Group. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. Enoxaparin Clinical Trial Group. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2001;83:336-345.
78. White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch. Intern. Med.* 1998;158:1525-1531.
79. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: A meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2001;358:9-15.
80. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, et al. Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: A systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2001;135:858-869.
81. Sobieraj DM, Lee S, Coleman CI, et al. Prolonged versus standard-duration venous thromboprophylaxis in major orthopedic surgery: A systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2012;156:720-727.
82. Fisher WD, Agnelli G, George DJ, et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing hip fracture surgery — the SAVE-HIP3 study. *Bone Joint J.* 2013;95:459-466.
83. O'Donnell M, Linkins LA, Kearon C, Julian J, Hirsh J. Reduction of out-of-hospital symptomatic venous thromboembolism by extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin following elective hip arthroplasty: A systematic review. *Arch. Intern. Med.* 2003;163:1362-1366.
84. Forster R, Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;3:CD004179.
85. Heit JA, Elliott CG, Trowbridge AA, Morrey BF, Gent M, Hirsh J. Ardeparin sodium for extended out-of-hospital prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Ann. Intern. Med.* 2000;132:853-861.



86. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:2765-2775.
87. Deitelzweig S, Jaff MR. Medical management of venous thromboembolic disease. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2004;7:63-67.
88. Alur I, Dodurga Y, Seçme M, et al. Anti-tumor effects of bemiparin in HepG2 and MIA PaCa-2 cells. *Gene.* 2016 Jul 10;585(2):241-6. doi: 10.1016/j.gene.2016.03.044. Epub 2016 Apr 2.
89. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: A double-blind, randomized comparison. North American Fragmin Trial Investigators. *Arch. Intern. Med.* 2000;160:2208-2215.
90. Mahmoudi M, Sobieraj DM. The cost-effectiveness of oral direct factor Xa inhibitors compared with low-molecular-weight heparin for the prevention of venous thromboembolism prophylaxis in total hip or knee replacement surgery. *Pharmacotherapy.* 2013;33:1333-1340.
91. Goltsev A, Bondarovich M, Gaevska Y, Dubrava T, Babenko N, & Ostankov M. Modern Methods of Obtaining Immune Dendritic Cells with Anti-Tumor Potential. *Innovative Biosystems and Bioengineering.* 2024;8(1):56-76. <https://doi.org/10.20535/ibb.2024.8.1.291879>.
92. Fuji T, Ochi T, Niwa S, Fujita S. Prevention of postoperative venous thromboembolism in Japanese patients undergoing total hip or knee arthroplasty: Two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with three dosage regimens of enoxaparin. *J Orthop Sci.* 2008;13:442-451.
93. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, et al. Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery — A randomized, double-blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment (enoxaparin) to placebo. *Thromb. Haemost.* 1992;67:417-423.
94. Levine MN, Gent M, Hirsh J, et al. Ardeparin (low-molecular-weight heparin) vs graduated compression stockings for the prevention of venous thromboembolism. A randomized trial in patients undergoing knee surgery. *Arch. Intern. Med.* 1996;156:851-856.
95. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, et al. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N. Engl. J. Med.* 1986;315:925-929.
96. Jørgensen PS, Knudsen JB, Broeng L, et al. The thromboprophylactic effect of a low-molecular-weight heparin (Fragmin) in hip fracture surgery. A placebo-controlled study. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1992;278:95-100.
97. Kapoor A, Ellis A, Shaffer N, et al. Comparative effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis options for the patient undergoing total hip and knee replacement: A network meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* 2017;15:284-294.
98. Hull R, Raskob G, Pineo G, et al. A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N. Engl. J. Med.* 1993;329:1370-1376.
99. Friedman RJ, Davidson BL, Heit J, et al. RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolic disease following total hip or knee arthroplasty. RD Heparin Arthroplasty Group. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1994;76:1174-1185.
100. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann. Intern. Med.* 1996;124:619-626.
101. Fitzgerald RHJr Spiro TE, Trowbridge AA, Gardiner GAJr Whitsett TL, et al. Enoxaparin Clinical Trial Group. Prevention of venous thromboembolic disease following primary total knee arthroplasty. A randomized, multicenter, open-label, parallel-group comparison of enoxaparin and warfarin. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2001;83:900-906.
102. Hamulyák K, Lensing AW, van der Meer J, Smid WM, van Ooy A, Hoek JA. Subcutaneous low-molecular weight heparin or oral anticoagulants for the prevention of deep-vein thrombosis in elective hip and knee replacement? Fraxiparine Oral Anticoagulant Study Group. *Thromb. Haemost.* 1995;74:1428-1431.
103. Mismetti P, Laporte S, Zufferey P, Epinat M, Decousus H, Cucherat M. Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery with vitamin K antagonists: A meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* 2004;2:1058-1070.
104. Raskob GE, Hirsh J. Controversies in timing of the first dose of anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery. *Chest.* 2003;124 (Suppl. S6):379S-385S.
105. Francis CW, Pellegrini VDJr, Totterman S, Boyd ADJr, Marder VJ, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. Comparison of warfarin and dalteparin. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1997;79:1365-1372.
106. Colwell CW, Jr, Collis DK, Paulson R, et al. Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Evaluation during hospitalization and three months after discharge. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1999;81:932-940.
107. Samama CM, Vray M, Barré J, et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement: A comparison of low-molecular-weight heparin with oral anticoagulant. *Arch. Intern. Med.* 2002;162:2191-2196.
108. Hill J, Treasure T; National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions. Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital: Summary of NICE guidance. *BMJ.* 2010;340:c95.
109. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery. A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Ann. Intern. Med.* 1991;114:545-551.
110. Karthikeyan G, Eikelboom JW, Turpie AG, Hirsh J. Does acetyl salicylic acid (ASA) have a role in the prevention of venous thromboembolism? *Br. J. Haematol.* 2009;146:142-149.
111. Imperiale TF, Speroff T. A meta-analysis of methods to prevent venous thromboembolism following total hip replacement. *JAMA.* 1994;271:1780-1785.
112. Westrich GH, Bottner F, Windsor RE, Laskin RS, Haas SB, Sculco TP. VenaFlow plus Lovenox vs VenaFlow plus aspirin for thromboembolic disease prophylaxis in total knee arthroplasty. *J. Arthroplast.* 2006;21 (Suppl. S2):139-143.
113. Drescher FS, Sirovich BE, Lee A, Morrison DH, Chiang WH, Larson RJ. Aspirin versus anticoagulation for prevention of venous thromboembolism major lower extremity orthopedic surgery: A systematic review and meta-analysis. *J. Hosp. Med.* 2014;9:579-585.
114. CRISTAL Study Group; Camporese GS, Kelly TL, Pratt N, et al. Effect of Aspirin vs. Enoxaparin on Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty: The CRISTAL Randomized Trial. *JAMA.* 2022;328:719-727.
115. Ozturk PA, Yilmaz T, Ozturk U. Effects of Bemiparin Sodium Versus Dabigatran Etxilate After Anastomosis in Rat Carotid

- Arteries on the Development of Neointima and Thrombolytic Efficacy. *World Neurosurg.* 2019 Jun;126:e731-e735. doi: 10.1016/j.wneu.2019.02.139. Epub 2019 Mar 7.
116. Kakkar VV, Howes J, Sharma V, Kadziola Z. A comparative double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. The Bemiparin Assessment group. *Thromb Haemost.* 2000 Apr;83(4):523-9.
117. Muñoz L, González AB, Díaz de Rada P, et al. Rivaroxaban is as efficient and safe as bemiparin as thromboprophylaxis in knee arthroscopy. *Musculoskelet Surg.* 2014 Jun;98(1):21-5. doi: 10.1007/s12306-013-0287-7. Epub 2013 Jul 14.
118. Cosmi B, Palareti G. Old and new heparins. *Thromb Res.* 2012;129:388-91.
119. Alalaf SK, Jawad RK, Muhammad PR, et al. Bemiparin versus enoxaparin as thromboprophylaxis following vaginal and abdominal deliveries: a prospective clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:72. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0515-2>.
120. Navarro Quilis A, Castellet E, Rocha E, Paz Jiménez J, Planès A; Bemiparin Study Group in Knee Arthroplasty. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: A randomized, double blind clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2003;1:425-32.
121. Revilla-Peñalzo F, Olsoff-Pagovich PJ, Ochoa-Gomez JR, et al. Randomized Trial of Deep Vein Thrombosis Chemoprophylaxis with Bemiparin and Enoxaparin in Patients with Moderate to High Thrombogenic Risk Undergoing Plastic and Reconstructive Surgery Procedures. *Aesthetic Plast Surg.* 2020 Jun;44(3):820-829. doi: 10.1007/s00266-019-01573-5. Epub 2019 Dec 18.
122. Sagüillo K, Pérez-Flecha F, Almeida F, et al. Bemiparin vs enoxaparin in the prevention of thrombosis in microvascular head and neck reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2022 Aug;75(8):2831-2870. doi: 10.1016/j.bjps.2022.06.041. Epub 2022 Jun 20.
123. Ferriols-Lisart R, Ferriols-Lisart F, Jiménez-Torres V. Effectiveness and safety of bemiparin versus low-molecular weight heparins in orthopaedic surgery. *Pharm World Sci.* 2002 Jun;24(3):87-94. doi: 10.1023/a:1016187426582.
124. Abbas MS. Bemiparin versus enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism among Intensive Care Unit patients. *Indian J Crit Care Med.* 2017;21:419-23.
125. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133 (6 Suppl):257S-98S.
126. Ciccone MM, Cortese A, Corbo A, et al. Bemiparin, an effective and safe low molecular weight heparin: A review. *Vascul Pharmacol.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2014.03.001>.
127. Honorato J, Gómez-Outes A, Navarro-Quilis A, et al. Pharmacoeconomic analysis of bemiparin and enoxaparin as prophylaxis for venous thromboembolism in total knee replacement surgery. *Pharmacoeconomics.* 2004;22(13):885-94. doi: 10.2165/00019053-200422130-00006.
128. Gómez-Outes A, Berto P, Prandoni P. Cost-effectiveness of bemiparin in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2006 Jun;6(3):249-59. doi: 10.1586/14737167.6.3.249.
129. Zierler BK. Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation.* 2004;109 (12 Suppl 1):I9-14.
130. Desciak MC, Martin DE. Perioperative pulmonary embolism: Diagnosis and anesthetic management. *J Clin Anesth.* 2011;23:153-65.
131. Wittram C, Maher MM, Yoo AJ, Kalra MK, Shepard JA, McLoud TC. CT angiography of pulmonary embolism: Diagnostic criteria and causes of misdiagnosis. *Radiographics.* 2004;24:1219-38.
132. Robinson S, Zincuk A, Strøm T, Larsen TB, Rasmussen B, Toft P. Enoxaparin, effective dosage for Intensive Care patients: Double blinded, randomised clinical trial. *Crit Care.* 2010;14:R41.
133. Babenko M, Kosyachenko K. Modern approaches to typologization and modeling in the health technology assessment. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2024;5 (51):78-88. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.314005>.
134. Robinson S, Zincuk A, Larsen UL, Ekstrøm C, Nybo M, Rasmussen B, et al. A comparative study of varying doses of enoxaparin for thromboprophylaxis in critically ill patients: A double blinded, randomised controlled trial. *Crit Care.* 2013;17:R75.
135. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141:Suppl:e419S-e494S.
136. Zaki HA, Hamdi Alkahlout B, Basharat K, et al. Low-Molecular-Weight Heparin Versus Warfarin in Adult Cancer Patients as a Precision Medicine for Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2023 July 01;15(7):e41268. DOI: 10.7759/cureus.41268.
137. Gao J-H, Chu X-C, Wang L-L, et al. Effects of different anticoagulant drugs on the prevention of complications in patients after arthroplasty: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Oct;96(40):e8059. doi: 10.1097/MD.0000000000008059.
138. Shao J-B, Ni C-F, Duan P-F, Jin Y-H. Preventive Effects of Different Drugs on Asymptomatic Lower Extremities Deep Venous Thrombosis After Artificial Joint Replacement: A Mixed Treatment Comparison. *Am J Ther.* 2019 Jan/Feb;26(1):e45-e53. doi: 10.1097/MJT.0000000000000438.
139. Feng W, Wang X, Huang D, Lu A. Ranking the efficacy of anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee arthroplasty: A systematic review and a network meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2021 Apr;166:105438. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105438. Epub 2021 Feb 1.
140. Bajpai V, Patel T, Dwivedi P, et al. Factor Xa Inhibitors and Low Molecular Weight Heparins in Perioperative Surgical Thromboprophylaxis: A Network Meta-Analysis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2024 Oct 2. doi: 10.2174/0118715257331706240919172310. Online ahead of print.

Отримано/Received 01.10.2024

Рецензовано/Revised 15.11.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.11.2024

#### Information about authors

Serhiy Savoliuk, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of surgery and vascular surgery, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: savoluk@meta.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8988-5866>

Larysa Bondarenko, Doctor of Biological Sciences, Chief Researcher at the Department of Toxicology, Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine, e-mail: larabon04@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0001-5107-8148>.

**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.

S.I. Savoliuk<sup>1,2</sup>, L.B. Bondarenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kyiv City Clinical Hospital 8, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism in surgical patients

**Abstract.** Venous thromboembolism is the third most common cardiovascular disease after myocardial infarction and stroke, affecting a significant percentage of the population. Surgery is a well-known risk factor for venous thromboembolism, and the more serious the surgical procedure, the higher the risk of developing it. This review provides an analysis of the main risk factors for venous thromboembolism in operated patients, the role of optimizing the balance of thromboembolism/bleeding risk in determining the individual risks of surgical patients, and a comparative analysis of therapy for venous thromboembolism using drugs with antiplatelet and anticoagulant activity. A summary of the data available in the scientific literature shows that, despite the existing variety of antiplatelet and anticoagulant drugs, the second-generation low-molecular-weight heparins, with bemiparin as a prominent representative, are currently the first-line drugs for the pharma-

coprophylaxis of venous thromboembolism in the context of major surgical interventions, which has been confirmed by numerous clinical trials conducted around the world. Special clinical studies have confirmed the equivalence of efficacy and safety, and in some cases, also certain advantages of second-generation drugs (for example, bemiparin) in comparison with enoxaparin, the most common first-generation drug currently used in clinical practice in surgical/oncological patients. The duration of bleeding prophylaxis with bemiparin and other low-molecular-weight heparins in surgical/oncological patients, according to the data of most clinical trials with an appropriate level of evidence, may range from 1–2 weeks up to 35 days, depending on the individually assessed balance of thromboembolism/bleeding risks.

**Keywords:** venous thromboembolism; surgical intervention; pharmacotherapy; bemiparin; enoxaparin; review



УДК 616.366-089.87-089.817-036.17

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.8.2024.1804>

Чуклін С.М., Чуклін С.С.

Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

## Складна лапароскопічна холецистектомія: стратегія порятунку

**Резюме.** Лапароскопічна холецистектомія на сьогодні є однією з найчастіше виконуваних операцій. З огляду на широке впровадження цієї процедури хірургами всіх рівнів кваліфікації, від новачків до експертів, стає вкрай важливою розробка набору рекомендацій, щоб підвищити її безпеку для пацієнтів. Оскільки в кожного хворого своя складність операції, починаючи від простих і закінчуючи складними випадками, пов'язаними з трикутником Calot, надзвичайно важливо підходити до лапароскопічного втручання ретельно, щоб запобігти будь-якій потенційній шкоді. З огляду на глобальну поширеність навіть рівень ускладнень 0,1% означає значну цифру. Тому настійно рекомендується практикувати безпеку холецистектомії. У цьому огляді наводяться сучасні підходи до виконання лапароскопічної холецистектомії в складних випадках — операції порятунку, щоб запобігти ушкодженню жовчних шляхів і судин. Зокрема, розглядаються особливості проведення субтотальної холецистектомії, холецистектомії від дна, інфундибулярної дисекції.

**Ключові слова:** лапароскопічна холецистектомія; стратегія порятунку; субтотальна холецистектомія; холецистектомія від дна

Важливо, щоб хірург, який робить лапароскопічну холецистектомію (ЛХЕ), міг розпізнати під час процедури, коли дисекція стає небезпечною і виникає значна загроза ушкодження жовчних шляхів/судин. Розсудливість полягає в усвідомленні цієї небезпеки задовго до того, як процедура продовжиться в зоні великого ризику [1], щоб можна було зупинитися в точці безпечного повернення. Отже, хірург має бути в змозі визначити складну ситуацію, яка може збільшити ризик ушкодження жовчних проток (УЖП) і судин, за допомогою певних «червоних прапорців», щоб запобігти ушкодженню.

**Правила зупинки (ідентифікація «червоних прапорців»):**

— у жовчний міхур (ЖМ) входять понад 2 трубчасті структури;

— передбачувана незвично велика міхурова артерія (це може бути печінкова артерія);

— пульсація великої артерії позаду передбачуваної міхурової протоки (МП; ця протока може бути спільною печінковою/загальною жовчною протокою (ЗЖП));

— затискач середнього розміру не перекриває про-світ протоки (ця протока може бути спільною печінковою/загальною жовчною);

— велика протокова структура, яку можна простежити позаду дванадцятипалої кишки (ця протока є загальною жовчною протокою);

— надлишок фіброзно-жирової/лімфатичної тканини навколо передбачуваної міхурової протоки (це може бути спільна печінкова/загальна жовчна протока);

— виділення жовчі при неушкодженому жовчному міхурі;

— кровотеча, що вимагає переливання крові [2].

Труднощі можуть бути спричинені значними спайками, тяжким гострим запаленням, великим вклини-ним каменем у шийці жовчного міхура, синдромом Mirizzi або хронічним запаленням із фіброзом або рубцюван-ням. Такі стани можуть призвести до анатомічної дезо-рієнтації та труднощів візуалізації операційного поля. Ці операційні підказки є важливими індикаторами «зони великої небезпеки», що знаходиться попереду. Хірург повинен розпізнати ці підказки, зупинити дисекцію,

© «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](mailto: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., Lviv, 79019, Ukraine; e-mail: [chooklin\\_serge@hotmail.com](mailto:chooklin_serge@hotmail.com); phone: +380 (50) 989-25-59

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

а потім визначити стратегію безпечної операції до того, як дисекція почнеться знову (використати тайм-аут).

Коли важко встановити «критичний погляд на безпеку» (CVS — critical view of safety) під час ЛХЕ, ймовірність ушкодження жовчних проток УЖП і кровотечі зростає, що ускладнює успішне завершення ЛХЕ. У літературі повідомлялося про різні методи уникнення УЖП [3]. Однак якщо жодна із цих методик не може бути використана з міркувань безпеки, не слід наближатися до печінково-міхурового трикутника (ПМТ) і, отже, слід застосовувати так звані процедури порятунку, які дозволять хірургу завершити операцію безпечно [4–7]. Існує декілька стратегій порятунку [8, 9]: 1) повністю припинити процедуру; 2) холецистостомія; 3) субтотальна холецистектомія (СТХЕ); 4) холецистектомія від дна. Тривають дослідження методів вирішення проблем тяжкої ЛХЕ, а клінічні спостереження щодо таких методів, як субтотальна лапароскопічна холецистектомія (СТЛХЕ), техніка «спочатку від дна», підхід «спочатку із середини» та задній фундибулярний доступ, показали, що операція може бути безпечною та ефективною [10].

### Субтотальна холецистектомія

Однією з рятувальних процедур для безпечного завершення операції (як для хірургів, так і для пацієнтів) є субтотальна холецистектомія [11]. Можливість виконання СТХЕ при лапароскопії стає все більш затребуваною під час складної операції [12]. При СТЛХЕ є прагнення збалансувати безпеку з максимальною резекцією тканини ЖМ і контрольованою евакуацією жовчних каменів [11]. Частота СТХЕ коливається від 4 до 9,38 % [12–16] відповідно до різних повідомлень. Її використовують як безпечну альтернативу під час ЛХЕ, коли критична точка безпеки не досягнута. Через цю саму причину спостерігається нижчий рівень конверсії до відкритої холецистектомії; крім того, хірурги нового покоління зазвичай мають нижчий рівень досвіду при виконанні відкритої холецистектомії і, як наслідок, віддають перевагу виконанню СТЛХЕ [17]. У національній вибірці, яка включала 290 855 пацієнтів у період з 2003 до 2014 року, спостерігалось збільшення частки СТЛХЕ з 0,1 до 0,52 % зі зменшенням частоти конверсії на відкритую холецистектомію з 10,5 до 7,6 % [18].

Субтотальна холецистектомія — це процедура порятунку, яка виконується, коли лапароскопічна холецистектомія є складною через недосягнення критичного погляду на безпеку, неадекватну ідентифікацію залучених анатомічних структур і/або ризик травми [19]. Настанови Всесвітнього товариства з невідкладної хірургії за 2020 рік при гострому калькульозному холециститі рекомендують виконувати СТЛХЕ в ситуаціях, коли важко ідентифікувати необхідні анатомічні структури або існує високий ризик ятрогенного УЖП [20]. Gupta зі співавт. пропонують СТЛХЕ як спосіб безпечного завершення операційного втручання у складних випадках [21]. Найпоширенішим показанням до СТЛХЕ є запалений фіброзний ПМТ, який утворює так зва-

ний щит McElmoyle [22–24], що перешкоджає чіткому досягненню CVS. У тяжких випадках ямка ЖМ може бути зрощена, при цьому дванадцятипала кишка й поперечна ободова кишка тісно прилягають до передньої частини ЖМ [22]. Запалення може бути настільки значним, що дно ЖМ може бути єдиним орієнтиром, який можна ідентифікувати. Провісниками «ворожого» ПМТ є попередня спроба холецистектомії або проведена холецистостомія [23]. Іншим показанням для СТЛХЕ є аномальна анатомія, така як високе вставлення міхурової протоки, широка МП, внутрішньопечінковий ЖМ або колатералі на стінці ЖМ, зокрема при цирозі печінки з портальною гіпертензією [24]. Аномальна анатомія погіршує точну ідентифікацію та безпечно скелетування МП і міхурової артерії (МА). Через високий ризик УЖП клінічні прояви, які можуть спонукати до раннього розгляду СТЛХЕ, включають емпієму, гангрену і перфорацію ЖМ [24, 25].

Кількість передопераційних чинників тяжкої холецистектомії прямо пропорційна ймовірності виконання СТЛХЕ [26]. Було виявлено кілька факторів, пов'язаних із СТЛХЕ, як-то чоловіча стать [14], старший вік [14], бал ASA  $\geq 3$  [27], лейкоцитоз [14], рівень альбуміну [28], передопераційний діагноз гострого холециститу [28], вищий ступінь тяжкості гострого холециститу [29], захворювання печінки в анамнезі [28], час від початку до операції [27], попереднє дренування жовчних шляхів (холецистостомія) [28, 30].

Види СТЛХЕ можуть бути такими [12, 31]: тип А — залишається частина задньої стінки, а решта кукси ЖМ є відкритою; тип В — подібний до А, але кукса замкнута; тип С — включає резекцію як передньої, так і задньої стінок ЖМ. При методі С кукса замкнута, а дренаж не використовуються регулярно порівняно з іншими методами. Тип D подібний до типу С, але з відкритою куксою.

Strasberg зі співавт. [32, 33] виділили фенеструючий і відновлювальний типи СТЛХЕ залежно від того, якою залишалася частина ЖМ — відкритою чи закритою (рис. 1). Фенеструюча СТЛХЕ може бути виконана з накладенням внутрішнього шва на МП або без нього. В обох типах частину ЖМ, що контактує з печінкою, можна залишити як є або виконати резекцію. Холецистектомія відновлювального типу виконується, щоб уникнути жовчних нориць, однак вона створює вищий ризик утворення нових жовчних каменів у залишковому ЖМ і, отже, вищий ризик рецидиву жовчнокам'яної хвороби.

Методика субтотальної фенеструючої холецистектомії полягає в розкритті вільної стінки ЖМ від дна донизу або від тіла догори за допомогою припікання, хірург намагається видалити якомога більшу частину вільної сторони стінки, залишаючись вище від безпечної лінії між борозною Rouvière (Rouvière's sulcus, RS) і пупковою щілиною, уникаючи таким чином розсічення цієї ділянки ПМТ, обережно, щоб не відрізати його від міхурової пластинки. При резекції стінок ЖМ МА повинна бути обрізана, хоча в багатьох випадках вона може бути тромбована через тяжке запалення. Усі камені із ЖМ необхідно витягти, доки не буде досягнуто

воронки ЖМ, слід переконатися, що кожен камінь видалений. Якщо внутрішній отвір можна чітко побачити, його можна зашити, однак в більшості випадків через сильне запалення це неможливо. Слід провести абляцію частини ЖМ, прикріпленої до міхурової пластинки, це може запобігти залишковому виділенню слизової оболонки і спричинити запальні спайки, що призведе до раннього закриття МП [33, 34].

Відмінність субтотальної реконституційної холецистектомії від фенеструючого типу полягає в закритті кукси ЖМ (рис. 2, 3), яка залишилася, що може бути виконано як степлером, так і ручними швами. При закритті кукси ЖМ необхідно, щоб частина, що залишилася, була трохи більшою за звичну для фенеструючого типу [32, 33].

Більш повну класифікацію запропонував Henneman, у ній СТЛХЕ поділяють на 4 види: А — залишення задньої стінки ЖМ, прикріпленої до печінки, і решти кукси ЖМ відкритими, встановлення дренажу; В — як тип А, але із закритою куксою ЖМ, з дренажем або без нього; С — резекція як передньої, так і задньої стінок ЖМ із закритою куксою без розміщення дренажу; D — як С, але з відкритою куксою ЖМ, розміщення дренажу (рис. 4) [36].

Із часом ця класифікація була змінена Purzner зі співавт., які виділяють 5 підтипів СТЛХЕ. При типі 1А задня стінка ЖМ повністю відсікається від ложа печінки, а кишеня Hartmann закривається після евакуації жовчних каменів; 1В — задня стінка ЖМ залишається на місці, а кишеня Hartmann закривається; 2А — задня стінка ЖМ вирізається, але кишеня Hartmann залишається відкритою; 2В — задня стінка ЖМ залишається на місці, а кишеня Hartmann залишається відкритою; 3 — дно ЖМ видаляється, камені евакууються, а решта ЖМ залишається відкритою (рис. 5) [22].

Lunevicius виділив чотири варіанти СТЛХЕ залежно від розміру залишку ЖМ і типу ексцизії: циркулярна ексцизія, поздовжнє видалення вісцеральної стінки, фундектомія та клиноподібна ексцизія (рис. 6) [37]. Тип 1 можна поділити на 3 додаткові підтипи: 1А — початок від дна, потім циркулярний перетин проксимальної частини ЖМ; 1В — спочатку перетин проксимальної частини ЖМ, потім від тіла до дна; 1С — спочатку вісцеральна стінка, потім задня. Тип 2 можна поділити ще на 2 підтипи: 2А — просто висічення вісцеральної стінки; 2В — переріз МП, висічення вісцеральної і частини задньої стінки ЖМ.

Нещодавно Lunevicius [38] запропонував замінити терміни «фенестраційна та відновлювальна субтотальна холецистектомія» на «субтотальна холецистектомія відкритого та закритого тракту», вважаючи, що термінам «фенестрація» та «відновлення» бракує специфічності. По можливості слід проводити субтотальну холецистектомію закритого тракту, враховуючи, що в сучасній літературі повідомляється про менший рівень ускладнень порівняно із субтотальною холецистектомією відкритого тракту [39, 40]. Проте з огляду на високі показники витоку жовчі після СТЛХЕ незалежно від методики її завершення використання дренажу вважається

жається найефективнішим вибором для запобігання білоперитонеуму [33].

Техніка СТЛХЕ детально описана Deng зі співавт. [11]. Налаштування для підходу до СТЛХЕ ідентичні стандартній чотирипортовій ЛХЕ. Для декомпресії ЖМ безпосередньо в його просвіт вводять троакар (рис. 7).

Визначаються основні орієнтири: дно ЖМ, ворота печінки, дванадцятипала кишка, RS, IV сегмент печінки, міхурова пластинка, гілярна площина і пупкова щілина (рис. 8). Можна використовувати лінію безпеки (line of safety, LOS), також відому як нижня межа дисекції [41]. Дисекція завжди повинна залишатися вищою за LOS, щоб уникнути попадання в загальну жовчну протоку знизу, ворітну частину печінки медіально і праву задню ворітну ніжку латерально [41].

Визначається, чи можна надійно захопити дно ЖМ і відвести його в передньобічному напрямку. Якщо ЖМ піддається, слід застосувати підхід «зверху вниз», щоб максимально видалити задню стінку ЖМ з ложа. Якщо це не вдається, рекомендується підхід, коли задня стінка ЖМ залишається на місці. У підході з верхньої сторони ЖМ відсікають від ямки проти годинникової стрілки [22, 41, 43]. Дисекція завжди залишається над лінією безпеки і починається від медіального краю ЖМ, простягається до дна, а потім продовжується вниз по латеральному краю до кишені Hartmann [11]. Це роблять обережно, використовуючи тупу дисекцію за допомогою лапароскопічного відсмоктувача-іригатора. У випадку якщо після тупої дисекції спостерігається кровотеча, її контролюють компресією за допомогою SURGICEL (Ethicon) і точним припіканням ложа печінки. Верхня мобілізація спрямована на відділення ЖМ від міхурової пластинки, щоб забезпечити безпечний доступ до ПМТ, не доводячи дисекції безпосередньо до порталних ніжок [22, 41, 43]. У деяких випадках спроби нижньої мобілізації ЖМ, зрощеного з міхуровою пластинкою, можуть призвести до дисекції передньої ніжки/правих воріт. У таких випадках найбезпечнішим може бути повне видалення жовчних каменів з фенестрацією передньої стінки ЖМ аж до з'єднання міхурової пластинки та воронки із задньою стінкою ЖМ, залишеною на місці.

Після того як дно і тіло ЖМ були мобілізовані й дисектовані, здатність досягти CVS оцінюється повторно. Якщо підхід «зверху вниз» створив сприятливі умови, тоді слід спробувати повну холецистектомію, якщо її можна виконати безпечно. Якщо умови залишаються несприятливими, тоді рекомендується СТЛХЕ, щоб уникнути травм при подальших спробах дисекції воріт печінки. Дистально мобілізований ЖМ відтягують передньолатерально й ампутують за допомогою монополярної діатермії. Жовч і камені евакууються. Проводиться ретельна перевірка на наявність каменів у куксі ЖМ. Це підтверджується можливістю візуалізації отвору МП у кишені Hartmann. Може бути виконана інтраопераційна холангіографія для оцінки наявності залишкових каменів у протоках і з'ясування аномальної анатомії



жовчних шляхів [1]. Увага привертається до манжети воронки ЖМ, що залишається. В ідеалі манжету обрізають на висоту менше за 1 см над МП (підтип 2А) [11]. Куксу ЖМ залишають відкритою або фенеструють. Якщо це можливо, куксу ЖМ відновлюють за допомогою лапароскопічної лігатури (наприклад, Endoloop (Ethicon), шовні кліпси LapraTy®) навколо місця з'єднання МП і манжети ЖМ або навколо невеликої манжети з тканини ЖМ (підтип 1А) [11, 42] (рис. 9). Дренаж Jackson-Pratt розміщують у ложі печінки, щоб контролювати постійний витік жовчі й запобігати післяопераційним скупченням.

Якщо для мобілізації ЖМ з його ложа не можна використати підхід «зверху вниз», задня стінка ЖМ залишається на місці. Розрізають передню стінку ЖМ трохи вище за LOS. Розріз розширюють уздовж середньої поздовжньої осі ЖМ у бік дна. Залишаючись трохи вище за LOS, поперечний розріз роблять від поздовжнього розрізу й розширюють медіально й латерально до краю міхурової пластини. Два розрізи перпендикулярні один одному і створюють зворотну Т-подібну форму з двома трикутними клаптями. Клапті розширюють шляхом поперечного розрізу вгорі вздовж міхурової пластинки в напрямку до дна ЖМ. Подовжені клапті відстають над печінкою, щоб забезпечити стабільне відведення під час дисекції. Уздовж міхурової пластинки січуть передню стінку ЖМ під косим кутом, залишаючи задню стінку ЖМ неушкодженою. Якщо це можливо, початковий поперечний розріз розширюють по колу, щоб перерізати передню і задню стінки ЖМ над LOS [11]. Коли ЖМ відкривається й оголюється його внутрішня проксимальна частина, жовч і камені евакууються (рис. 10).

Доцільність повної холецистектомії оцінюється повторно. Пробну дисекцію ПМТ можна розсудливо спробувати виконати над LOS, використовуючи лише тупу дисекцію. Слід уникати монополярної діатермії, щоб запобігти ятрогенному УЖП. Якщо досягнуто CVS, то перевага надається тотальній холецистектомії. Якщо неможливо досягти CVS, то невелику манжету ЖМ і задню стінку ЖМ залишають на місці (підтип 2В) [11] (рис. 11). Ця манжета ЖМ може бути реконструйована шляхом наближення краю до задньої стінки ЖМ за допомогою інтракорпоральних швів (підтип 1В) [11].

СТЛХЕ пов'язана зі зменшенням УЖП і швидкості конверсії, але повідомляється про збільшення кількості витоків жовчі й залишення каменів, які потребують повторного втручання. Ці два ускладнення вдалося усунути за допомогою ЕРХПГ у 95 % [45, 46].

Методом, який викликає більшість цих ускладнень, є субтотальна холецистектомія типу А, імовірно, тому, що задня стінка залишається прикріпленою до печінки, а залишкова передня стінка залишається відкритою [12]. Крім того, це ускладнення пов'язане з типами В і С, але з меншою частотою. Імовірно, це пов'язано з використанням степлерів для стінок, які потовщені внаслідок запалення.

Щоб запобігти витіку жовчі з МП при субтотальній фенеструючій ЛХЕ, пропонуються методики з різно-

манітними латками. Латку можна створювати шляхом поділу круглої і серпоподібної зв'язок якомога ближче до пупка, проходячи краніально в напрямку до печінки на відстані субсантиметра від черевної стінки, забезпечуючи таким чином васкуляризований клапот. Ніжка повинна бути досить довгою, щоб без натягу досягти залишків ЖМ. Потім краї серпоподібної зв'язки кліпуються або зшиваються із залишком ЖМ, залишаючись осторонь ПМТ. Щоб уникнути витіку жовчі, поруч з латкою має бути встановлена закрита дренажна система (рис. 12) [33, 47].

Для латки також використовують шматок сальника, який приблизно відповідає розміру кукси ЖМ. Його резектують з великого сальника і вставляють у куксу, закриваючи її край, а потім обидві сторони країв кукси закривають якомога ближче один до одного розсмоктуючими швами (рис. 13) [33, 48]. За допомогою цієї методики показники витіку жовчі становили 6 %, тоді як без закупорки сальником — 44 % [48]. Цю техніку виконували у випадках фенеструючої холецистектомії, однак її можна було виконувати й при відновлювальній, оскільки, незважаючи на нижчу швидкість витіку жовчі, це все ще є можливим ускладненням.

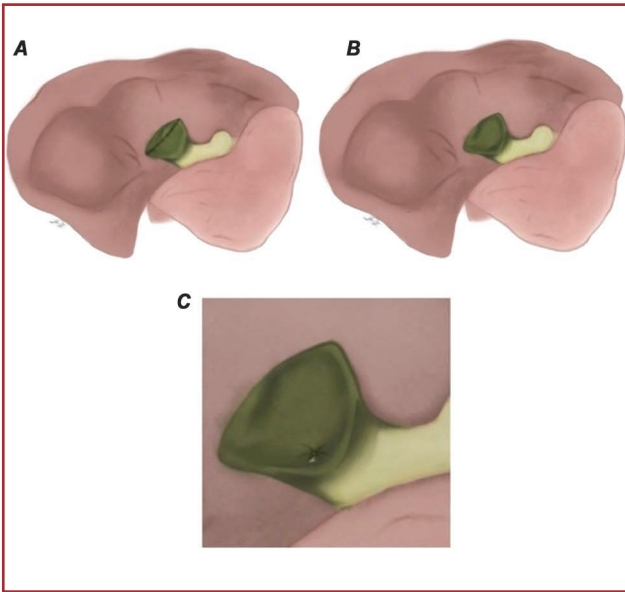
Також можна використовувати васкуляризовану сальникову ніжку (рис. 14–16) [33, 49].

У складних випадках з рубцюванням трикутника Calot ЛХЕ можна виконати ретроінфундибулярним доступом [50]. Етапи втручання такі (рис. 17):

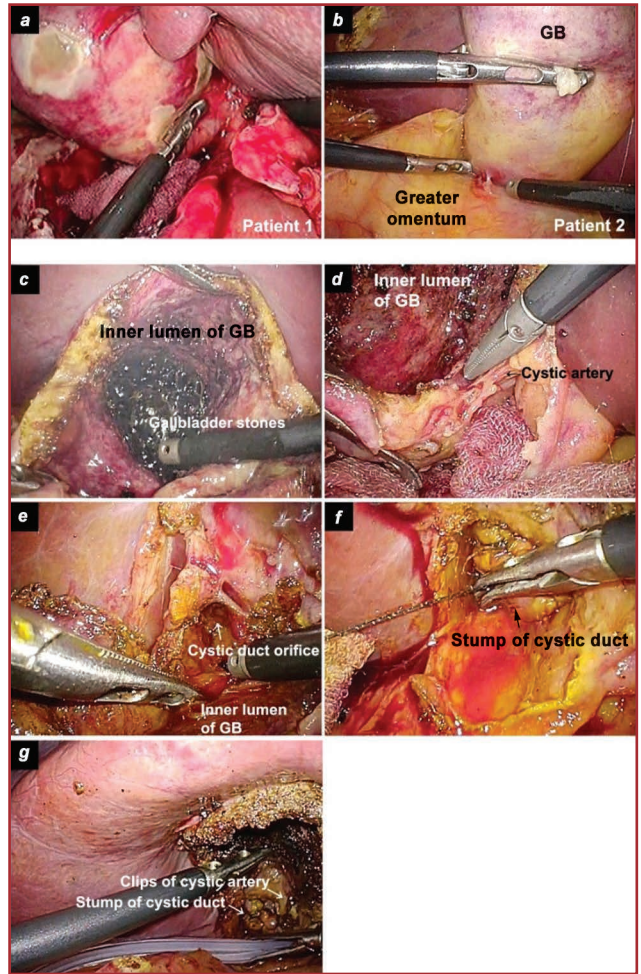
1. Розріз серозного покриву жовчного міхура з обох боків воронки та нижньої частини тіла.
2. Дисекція та відділення нижньої третини тіла жовчного міхура від його ложа. Дисекція продовжується вниз до ніжки жовчного міхура (протоки та артерії), яку можна легко відрізнити від стінки жовчного міхура, трохи нижче від шийки жовчного міхура, подалі від печінкової ніжки.
3. Сумісне перев'язування міхурової артерії та протоки інтракорпорально за допомогою вікрилового шва.
4. Потім над лігатурою розрізають жовчний міхур за допомогою діатермії або ультразвуку. Під час цього етапу розрізаний кінець жовчного міхура захоплюється щипцями, намагаються запобігти висипанню його вмісту. Якщо камені висипаються, їх збирають.
5. Потім жовчний міхур, як зазвичай, відсікають від ложа і витягають.

## Холецистектомія від дна

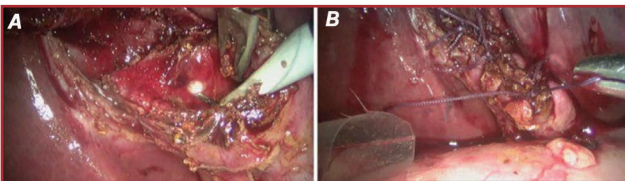
Про першу лапароскопічну холецистектомію від дна (ЛХЕВД) уперше повідомив Сооретман у 1990 році, коли він використав підхід від безпечного виконання ЛХЕ у пацієнтів з гострим холециститом і щільними спайками навколо трикутника Calot, що перешкоджало безпечній дисекції [51]. ЛХЕВД передбачає дисекцію ЖМ від ложа печінки від дна до воронки, поки він не звисає з міхурових структур [52]. Хірург повинен вдаватися до цієї методики лише тоді, коли має чітке уявлення про нормальну анатомію міхурової та гілярної пластинки та їх патологічні зміни внаслідок тяжкого гострого або хронічного запалення, що включає ПМТ і/або ЖМ.



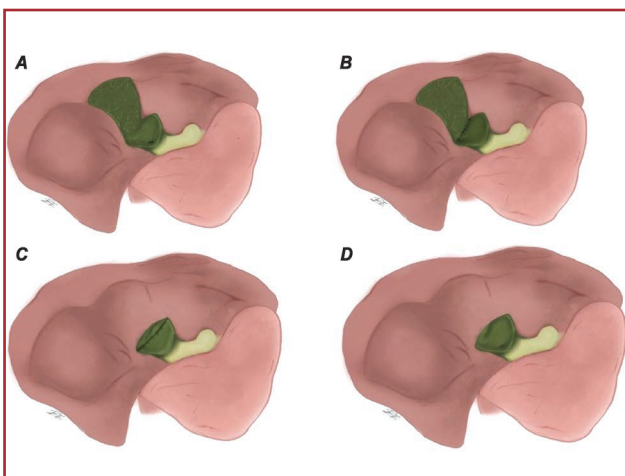
**Рисунок 1. Типи СТЛХЕ: А) відновлювальний тип; В) фенеструючий тип; С) фенеструючий тип із внутрішнім швом — закриттям міхурової протоки ([33], відкритий доступ)**



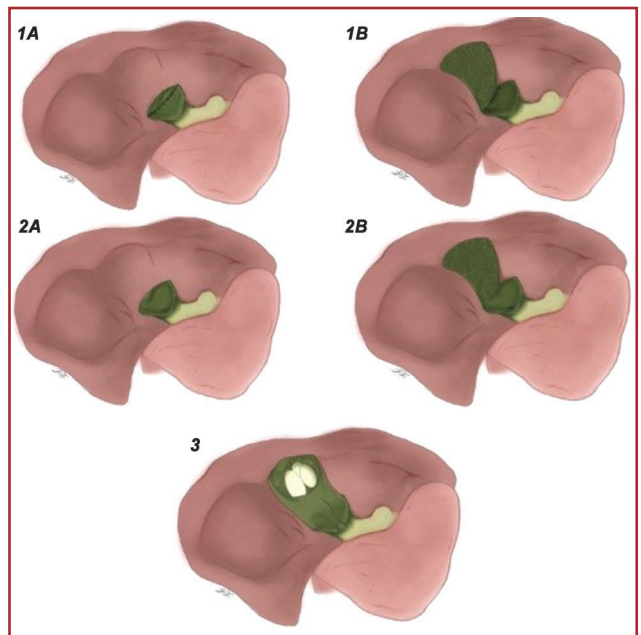
**Рисунок 3. Етапи субтотальної ЛХЕ: с) виконання розрізу на стінці ЖМ та аспірація вмісту ЖМ; d) ідентифікація МА та вирізання; e) ідентифікація отвору МП із внутрішнього просвіту ЖМ після видалення каменів; f) накладання шва; g) розміщення дренажної трубки біля кукси ([35], відкритий доступ)**



**Рисунок 2. Лапароскопічна субтотальна холецистектомія (реконструкційна): А) слизова оболонка кукси жовчного міхура розкривається після якомога більш безпечного видалення жовчного міхура; В) куксу закривають після того, як переконаються, що в ній не залишилися каменів ([21], відкритий доступ)**

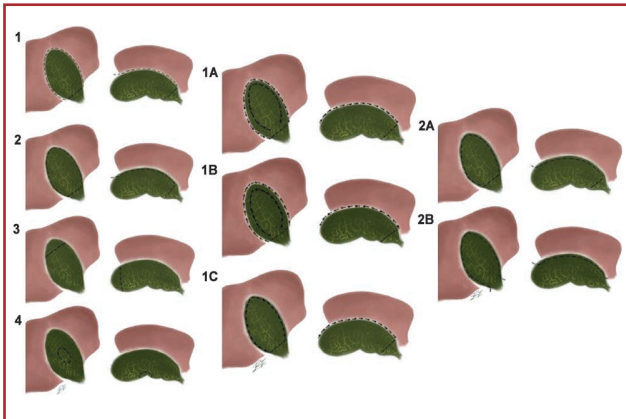


**Рисунок 4. Класифікація субтотальної холецистектомії за Neppetau ([33], відкритий доступ)**

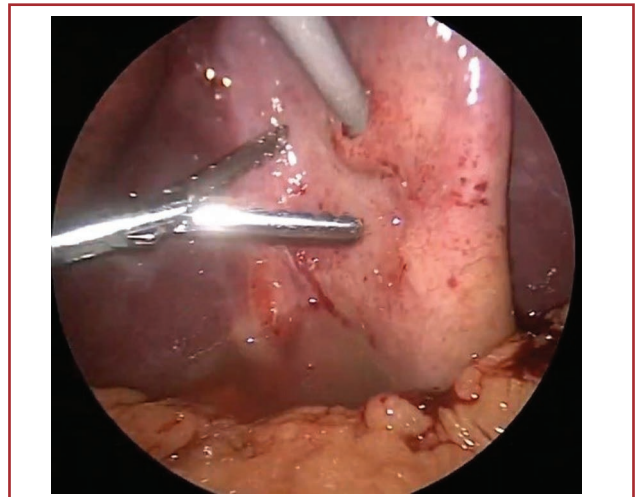


**Рисунок 5. Класифікація субтотальної ЛХЕ за Purzner ([33], відкритий доступ)**

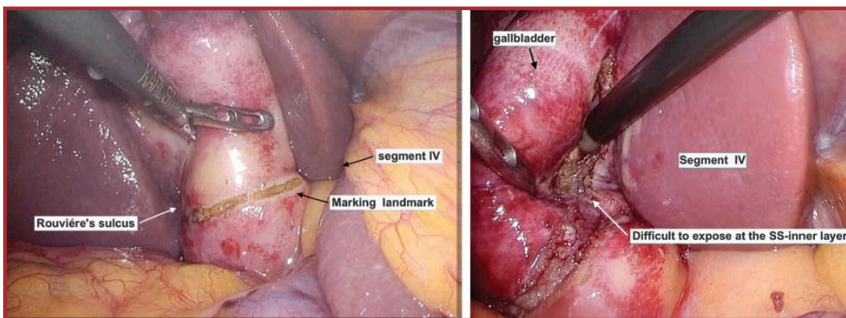




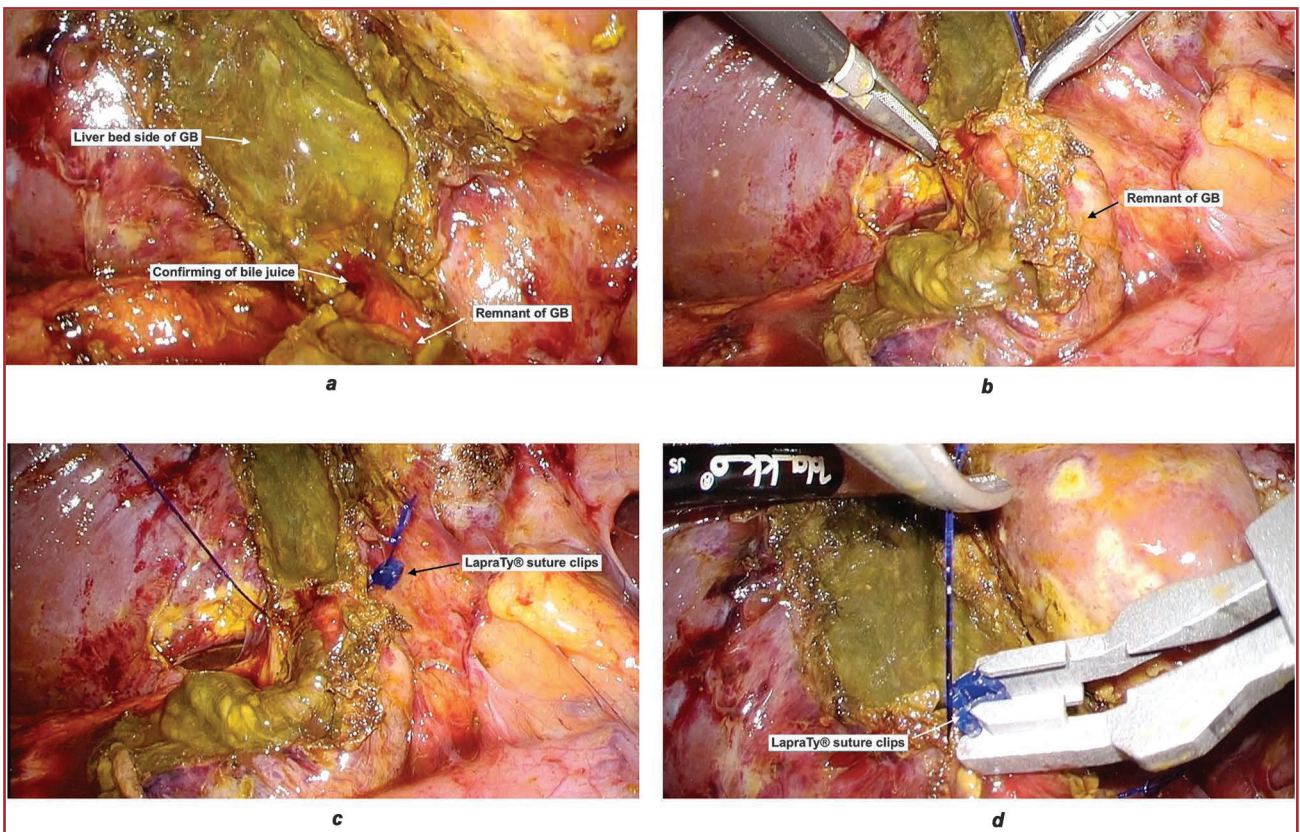
**Рисунок 6.** Класифікація субтотальної холецистектомії за Lupevičius: 1 — циркулярне висічення значної частини ЖМ; 2 — поздовжнє видалення значної частини вісцеральної стінки ЖМ; 3 — фунд-ектомія; 4 — клиноподібна резекція ЖМ ([33], відкритий доступ)



**Рисунок 7.** Декомпресія жовчного міхура. Троакар вводять безпосередньо в просвіт жовчного міхура (власний матеріал)

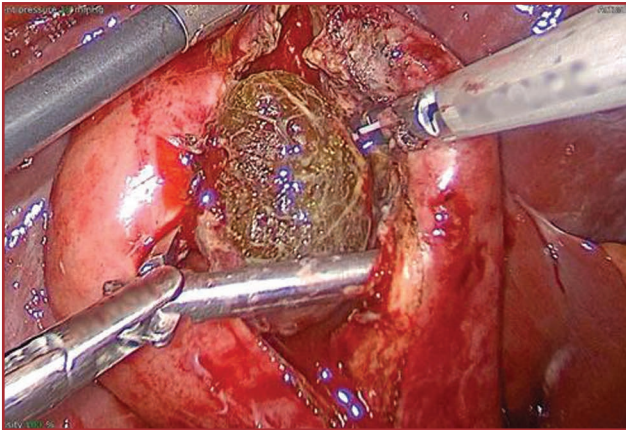


**Рисунок 8.** Позначені поверхневі орієнтири, такі як борозна Rouvière і IV сегмент печінки, воронка жовчного міхура, за допомогою монополярного електрокаутера ([42], відкритий доступ)

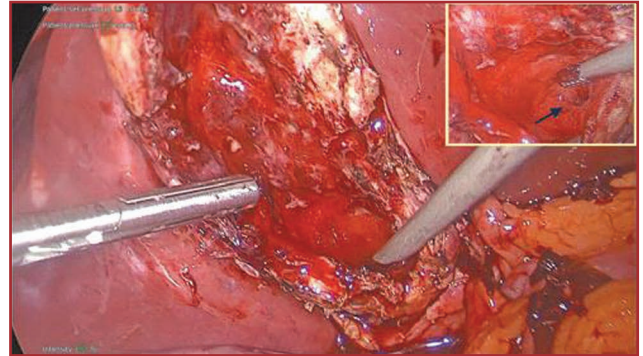


**Рисунок 9.** Субтотальна лапароскопічна холецистектомія. Відтік жовчі із залишку ЖМ (а). Шов з боку печінки (b). Лігування кукси ЖМ шовними кліпсами LapraTy® (c, d) ([42], відкритий доступ)

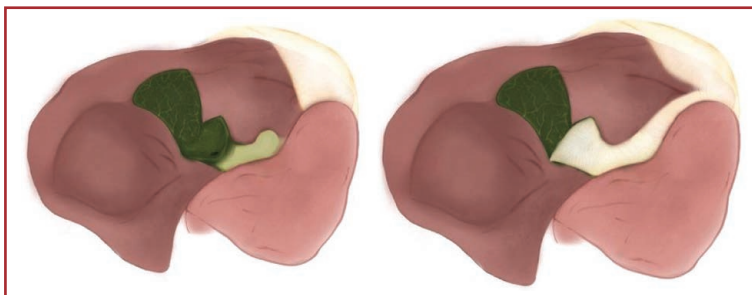




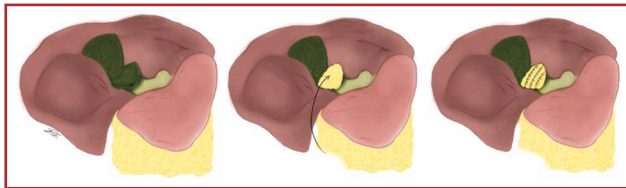
**Рисунок 10.** Розкриття передньої стінки жовчного міхура та евакуація всіх каменів ([44], відкритий доступ)



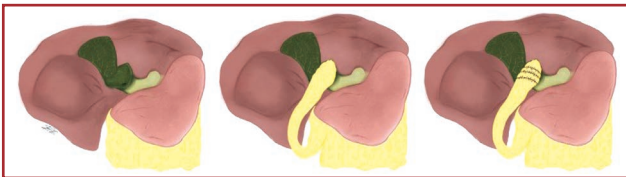
**Рисунок 11.** Передня стінка жовчного міхура відсічена, задня — залишена неушкодженою. Міхуровий отвір протоки (стрілка, вставне фото) ідентифікується зсередини жовчного міхура і може бути зашитий зсередини, якщо це необхідно ([44], відкритий доступ)



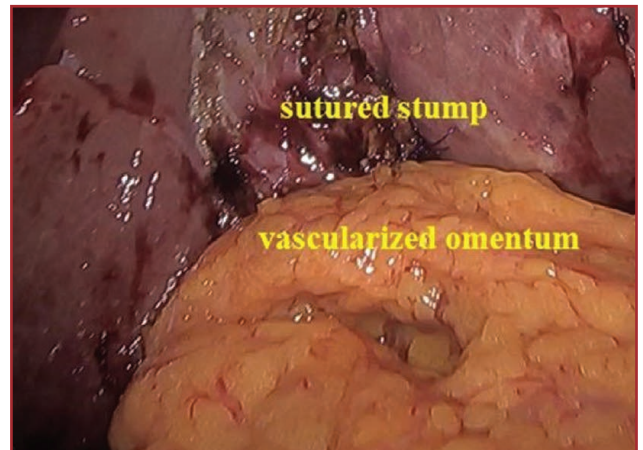
**Рисунок 12.** Латка кукси жовчного міхура серпоподібною зв'язкою ([33], відкритий доступ)



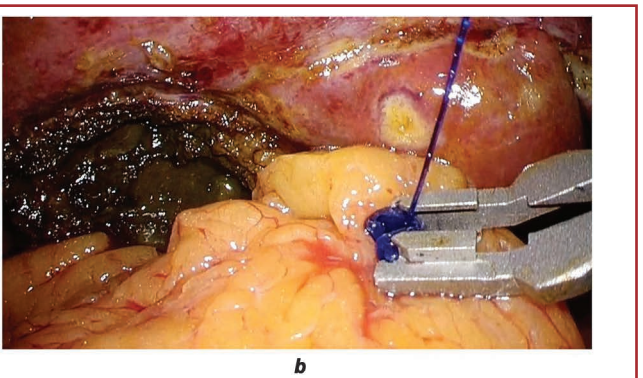
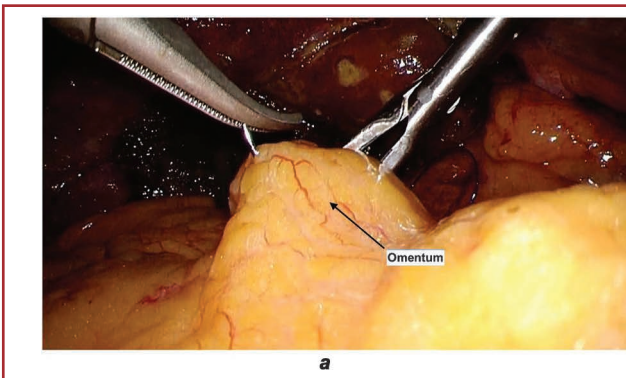
**Рисунок 13.** Вільний сальниковий корок кукси жовчного міхура ([33], відкритий доступ)



**Рисунок 14.** Сальниковий клапан на ніжці для кукси жовчного міхура ([33], відкритий доступ)

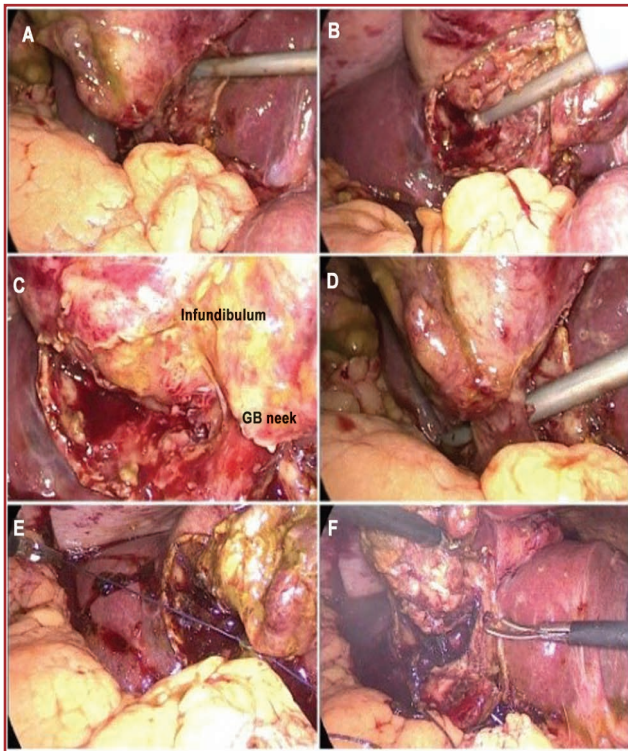


**Рисунок 16.** Васкуляризований сальник використаний для покриття кукси ЖМ ([49], відкритий доступ)

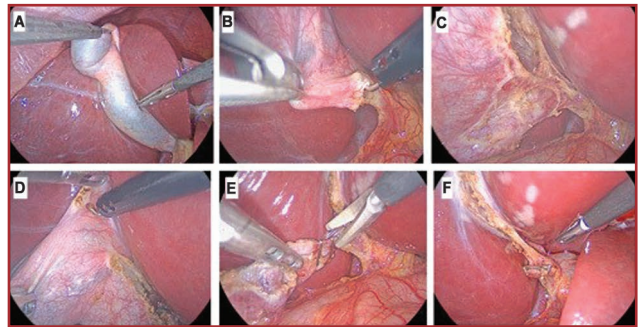


**Рисунок 15.** Сальник зшити (a) і закріплено за допомогою LapraTy®, щоб завершити покриття залишку ЖМ (b) ([42], відкритий доступ)

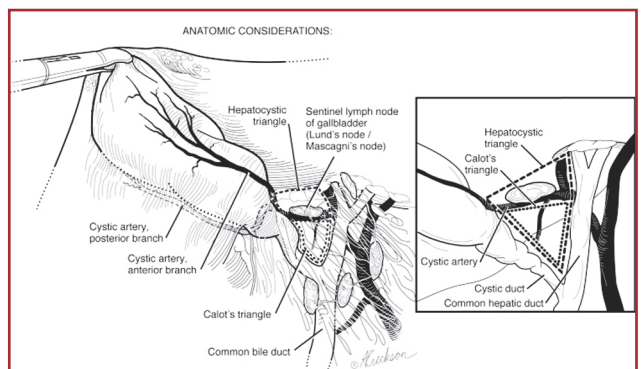




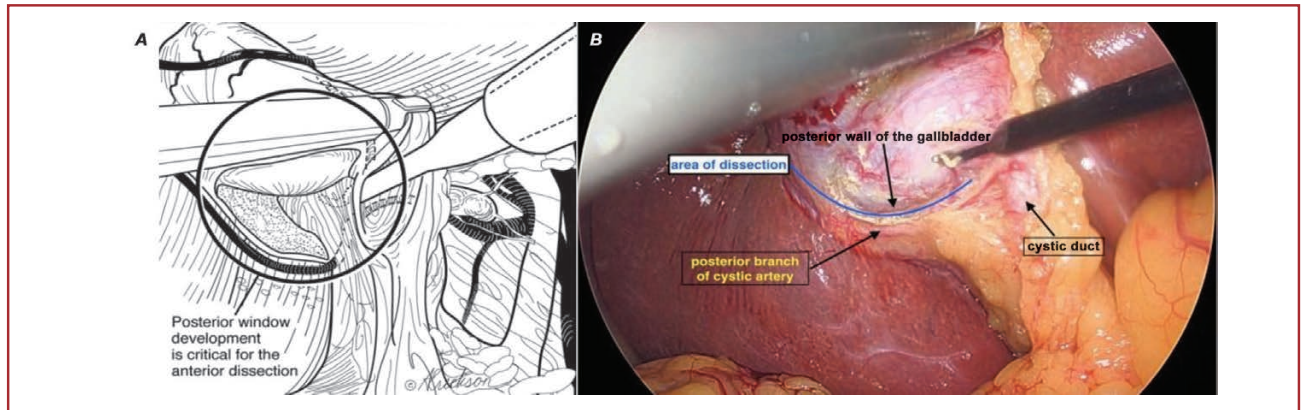
**Рисунок 17.** Інтраопераційне фото, що демонструє етапи ретроінфундибулярного доступу: А, В) відсічення ЖМ шляхом розрізу очеревинної оболонки з обох боків кишени Hartmann; С, D) дисекція нижньої третини ЖМ від її ложа; Е) перев'язування шийки ЖМ; F) поділ ЖМ над лігатурою ([50], відкритий доступ)



**Рисунок 18.** Етапи лапароскопічної модифікованої ЛХЕ від дна донизу: А, В) дисекція ПМТ; С) створення CVS; D) підхід від дна донизу і відділення ЖМ від ложа печінки; Е) кліпування та розрізання МА та МП; F) вигляд після холецистектомії ([57], відкритий доступ)



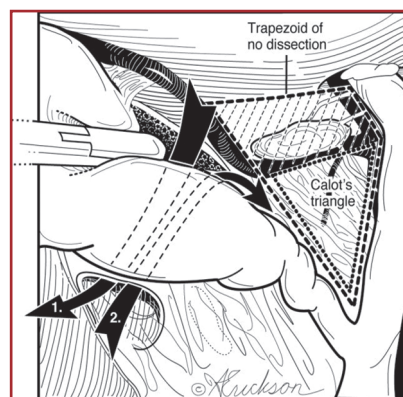
**Рисунок 19.** Анатомічні маркери при ЛХЕ ([60], відкритий доступ)



**Рисунок 20.** А) задня дисекція воронки між задньою гілкою МА та задньою стінкою ЖМ; В) інтраопераційний огляд ([60], відкритий доступ)

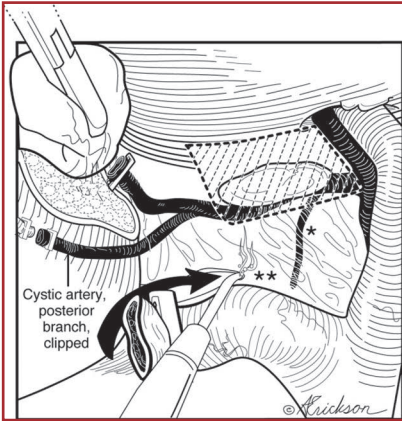


**Рисунок 21.** Передня дисекція між передньою МА (після її виходу з-під лімфатичного вузла) і стінкою ЖМ ([60], відкритий доступ)

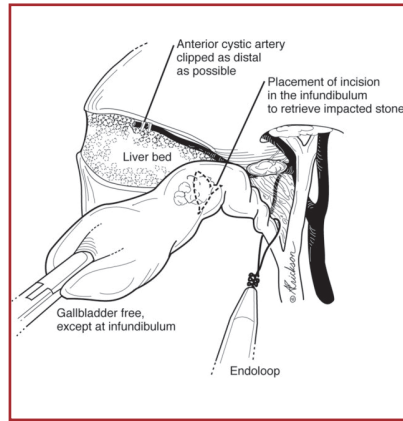


**Рисунок 22.** Не оперувати в межах трапецієподібної заштрихованої ділянки. Трапеція без дисекції = ПМТ – трикутник Calot ([60], відкритий доступ)

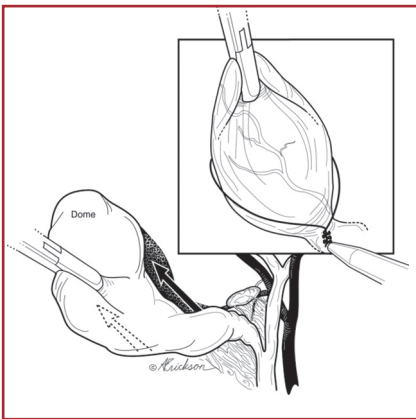




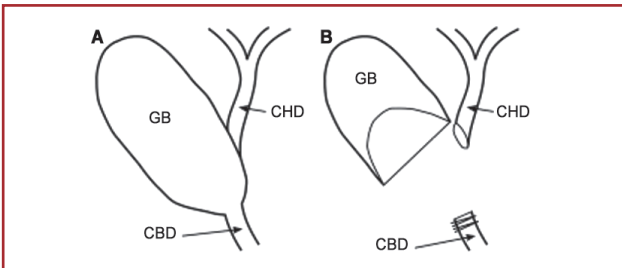
**Рисунок 23. Збережений сторожовий лімфатичний вузол ззаду захищає проксимальний бік МА; медіальний бік вузла вказує на ЗЖП. \* — мала артеріальна гілка попереджає про близькість печінкової протоки; \*\* — оскільки дисекція відбувається медіально, обійміть край міхурової протоки, щоб уникнути травм через аномальну анатомію ([60], відкритий доступ)**



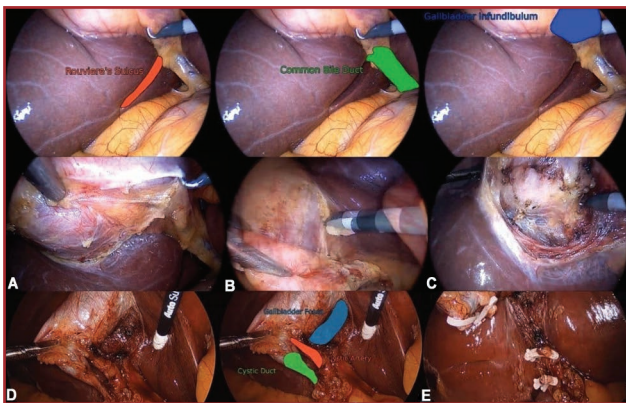
**Рисунок 24. Тактика при вклиненому камені або розширеній МП ([60], відкритий доступ)**



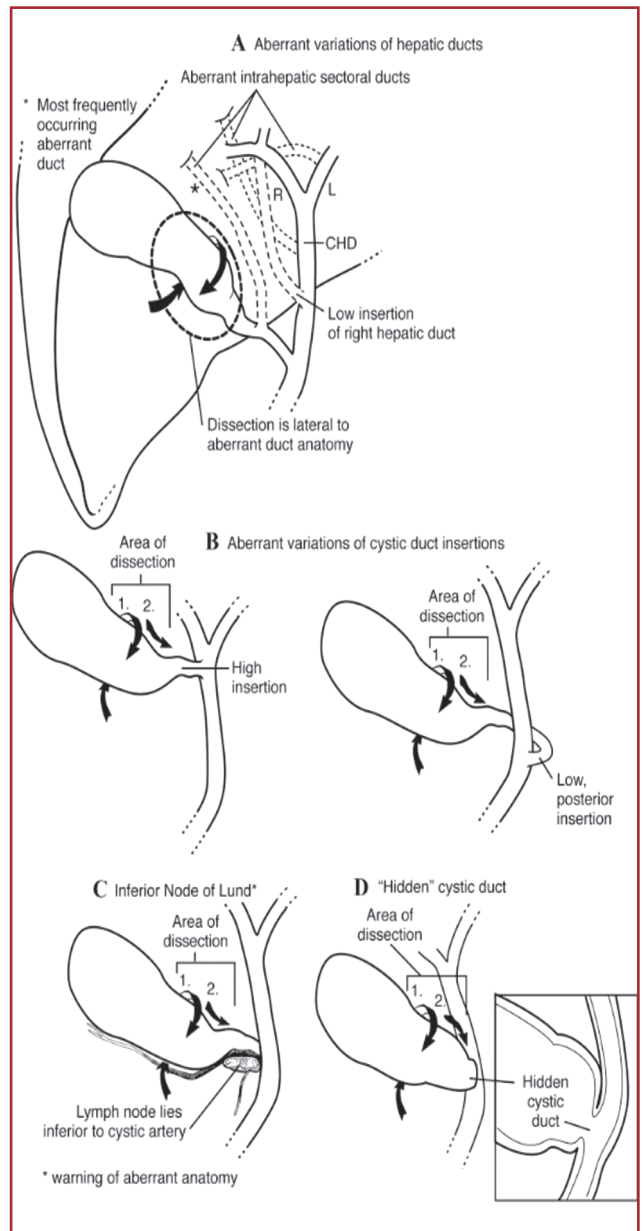
**Рисунок 25. Дисекція (стрілки) може продовжуватися головним напрямком до дна після створення заднього вікна у випадку каменя або фіброзу на шийці ([60], відкритий доступ)**



**Рисунок 27. А) облітерований ПМТ може викликати плутанину, коли ЗЖП виглядає як МП; В) типова травма, пов'язана із цією помилкою. GB — жовчний міхур; CHD — спільна печінкова протока; CBD — загальна жовчна протока ([61], відкритий доступ)**

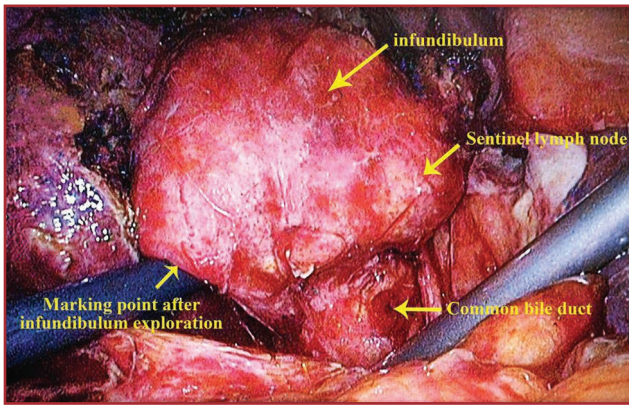


**Рисунок 28. Напівнизхідна техніка при лапароскопічній холецистектомії ([61], відкритий доступ)**

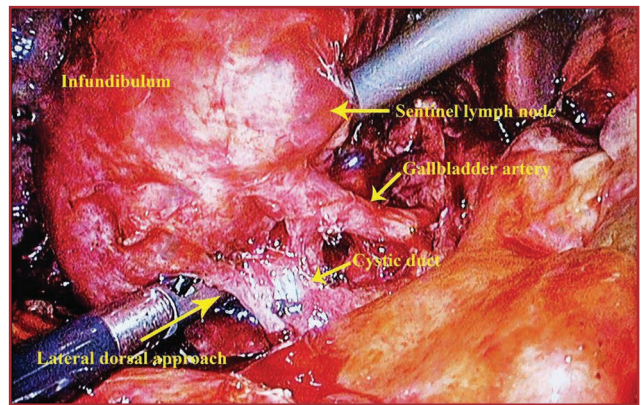


**Рисунок 26. Циркуферентну дисекцію дистального відділу ЖМ/воронки необхідно виконувати лише після відділення артерій (передньої та задньої) від стінки ЖМ ([60], відкритий доступ)**

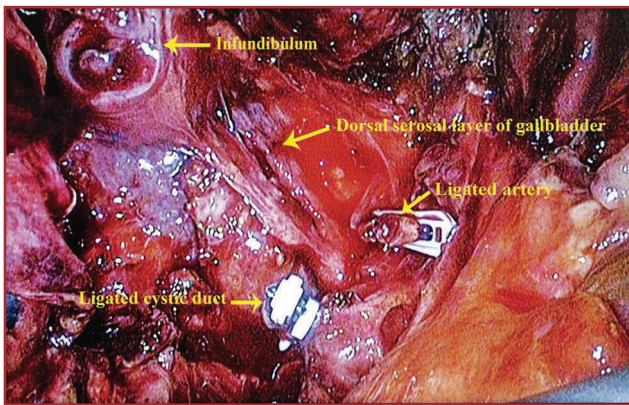




**Рисунок 29.** Дослідження та маркування воронки після субтотальної лапароскопічної холецистектомії ([10], відкритий доступ)



**Рисунок 30.** Бічний доступ здійснюється шляхом дисекції в дорсальному напрямку вздовж з'єднання серозного і м'язового шару доти, поки МП і МА не будуть повністю оголені для виконання CVS ([10], відкритий доступ)



**Рисунок 31.** Перев'язування міхурової протоки й відшарування воронки зі збереженням серозного шару на дорсальній стороні ([10], відкритий доступ)

Дисекція повинна виконуватись дуже близько до стінки ЖМ [9, 53]. Метааналіз [51] показав, що ЛХЕВД асоціюється з меншою кількістю конверсій у відкриту операцію, меншим часом операції і ризиком УЖП, коротшою тривалістю перебування в лікарні порівняно з традиційною ЛХЕ. Деякі хірурги повідомили, що ЛХЕВД може бути швидшою, ніж традиційна дисекція, починаючи з трикутника Calot, хоча жодного рандомізованого дослідження для підтвердження цього не проводилося [54–56]. Повідомлення про переваги ЛХЕВД привело до того, що деякі хірурги почали досліджувати, чи слід використовувати його як стандартний підхід, а не як запасний варіант під час тяжкої ЛХЕ [55]. Це стало альтернативною технікою для випадків, коли важко дисектувати трикутник Calot [56, 57]. Jeaganai зі співавт. застосовують модифіковану ЛХЕВД [57]. Цей метод включає такі етапи (рис. 18):

Етап 1. Дисекція ПМТ. ЖМ спочатку відтягується від печінки за допомогою тракції дна. Перед ретракцією ідентифікується RS, основа IV сегмента, печінково-дванадцятипала зв'язка та розташування ЗЖП. Згодом починається дисекція обох сторін ЖМ, щоб відкрити ПМТ. Для видалення жирової та фіброзної тканини із цієї ділянки потрібна комбінація тупої дисекції та обережного припікання.

Етап 2. Встановлення CVS. Дисекція виконана для визначення наявності всіх структур, які увійшли в ЖМ. Зазвичай слід розпізнавати лише дві структури; однак через зміни в артерії та жовчних протоках можна виявити більше. Потім нижню третину ЖМ відокремлюють від печінки, щоб відкрити міхурову пластинку. Під час цього кроку дуже важливо уникати кліпування, розрізання або припікання будь-якої трубчастої структури в цій ділянці. Однак якщо присутній сильний фіброз або запалення, допустимо видалити якомога більше жиру й фіброзної тканини.

Етап 3. Підхід від дна і відділення ЖМ від ложа печінки. Дно ЖМ і ложе печінки відокремлюють за допомогою електрохірургічних пристроїв. Дисектують вздовж площини між внутрішнім і зовнішнім субсерозними шарами на цій стадії. Безперервна дисекція триває до тих пір, поки не досягнуть точки дисекції в ПМТ, який вже оголили. Попередні дисекції ПМТ можуть допомогти хірургу уникнути неправильної ідентифікації життєво важливих структур у доступі від дна донизу.

Етап 4. Кліпування та розрізання МА та МП. Тільки дві структури зазвичай потрапляють у ЖМ після того, як він був вільно мобілізований від міхурової пластинки. У разі виявлення вклиненого каменя у воронці МП обережно перетискають, доки камінь не виштовхується. Якщо це неможливо, ЖМ розкривають на рівні кишені Hartmann і видаляють камінь. Насамкінець МА та МП кліпують і розрізають.

Модифікована техніка опускання від дна підвищує безпеку пацієнта, одночасно дозволяючи хірургу побачити структури [58]. Це забезпечує видимість усіх варіантів перед виконанням будь-яких структурних розрізів [57], однак це пов'язано з вищим ризиком кровотечі, оскільки МА не була перев'язана, міграції жовчного каменя в ЗЖП під час маніпуляції та «надзвичайних» судинно-біліарних ушкоджень, якщо дисекція триває в неправильній площині [59].

### **Задня інфундибулярна дисекція як початковий операційний маневр під час ЛХЕ**

Застосування початкової задньої мобілізації воронки ЖМ зменшує потребу в медіальній і головній дисекції до вузла Lund, що дозволяє проводити безпечнішу ЛХЕ

[60]. Насправді безпека техніки полягає в початковій дисекції латерального краю воронки, яка дозволяє уникнути будь-яких аберантних проток або судин. Цей підхід не виключає інших інтраопераційних маневрів або методів.

Основними етапами техніки задньої фундибулярної дисекції є такі [60]. Спочатку візуалізується ділянка ЗЖП, шийка ЖМ і вузол Lund або Mascagni, який часто помилково називають вузлом Calot. Це важливий орієнтир, який розташований вище від МП, латеральніше від загальної або правої печінкової протоки й попереду МА. Нерідко виявляється також передня поверхня нижньої третини ЗЖП (рис. 19).

Використовуючи припікання гачком, очеревиною розрізають попереду від вузла Lund у воронці ЖП. Розріз розширюється вбік і дозад, а потім вище від дна ЖМ над задньою МА. При відтягненні ЖМ розсікають безсудинну площину між задньою МА та задньою стінкою ЖМ (рис. 20).

Залежно від ступеня запалення та анатомії може бути виконано повну або майже повну дисекцію воронки по окружності. Передня дисекція полегшується верхнім і бічним відтягуванням. Розріз очеревиною розширюється спереду і збоку над лімфатичним вузлом і нижче від МА. Дисекція в цій площині дозволяє уникнути ушкодження спільної печінкової протоки (СПП), правої печінкової протоки та правої печінкової артерії (рис. 21).

Наступною є дисекція між МП та МА, що дозволяє чітко візуалізувати протоку (рис. 22). Оскільки більша частина дисекції виконується ззаду, це завершується невеликою тупою і/або гострою дисекцією між задньою стінкою ЖМ і МА. Дисекцію виконують у безсудинній площині між задньою стінкою ЖМ і передньою МА, опускаючи артерію дозад. Вона не виконується в трапеції, обмеженій медіально СПП, знизу вузлом Lund, латерально передньою МА та згори нижнім краєм печінки. Це означає відсутність скелетування МА. МА обрізають, коли вона виходить з-під вузла Lund.

Потім МА кліпують і перерізають (рис. 23). Краще обрізати задню гілку МА, щоб уникнути кровотечі під час дисекції. Залишок прикріпленого ЖМ потім відсікають від печінки. Якщо є камінь у МП, який потребує видалення, або коли МП занадто розширена, щоб вмістити кліпси, дисекція ЖМ завершується в безсудинній площині між задньою стінкою ЖМ і МА (рис. 24), поки ЖМ не від'єднається від ложа печінки (рис. 25). У передньому відділі воронки роблять розріз і видаляють камінь. Потім протоку перев'язують Endoloop® (рис. 25).

Повне від'єднання ЖМ від міхурової пластинки досягається звичайною процедурою і без труднощів з перев'язуванням протоки та артерії, а також без повної дисекції ПМТ (рис. 25, 26) [60].

Іншою важливою перевагою цієї методики є те, що її успішно застосовують не тільки у випадках нормальної анатомії, але й у випадках аномальної [60]. Цей методичний підхід, що передбачає початкове задне вивільнення і звільнення дистального відділу ЖМ/воронки з подальшим окружним 360-градусним скелетуванням дистального ЖМ/воронки, дозволяє продовжувати дисекцію від латерального до медіального краю, обіймаючи по колу краї воронки, таким чином уникаючи та рано ідентифікуючи достатньо аберантних анатомічних

варіацій (рис. 26). Він є безпечним за наявності «прихованої МП», оскільки поетапний підхід розкручує складчасте з'єднання ампули та МП і подовжує коротку МП.

## Напівнизхідна техніка

Інфундибулярна техніка є класичним і найпопулярнішим підходом до ЛХЕ, тому що підхід від дна донизу призводить до рухливого дна, що ускладнює візуалізацію та ретракцію. Дисекція за допомогою цієї методики починається з воронки і ґрунтується на висхідній ретракції дна ЖМ і латеральній ретракції воронки. Латеральна ретракція воронки допомагає підтягнути МП ближче до кута 90° до ЗЖП, що полегшує дисекцію. При звуженні ПМТ стінка ЖМ може спаятися зі СПП. У цих ситуаціях метод від воронки може призвести до окружної дисекції ЗЖП замість МП (рис. 27А) [61]. Коли ЗЖП помилково сприймають за МП, це призводить до перев'язування ЗЖП і перетину СПП, оскільки шийка ЖМ відсікається від ложа печінки (рис. 27В).

Методику «напівзверху вниз» починають виконувати значно вище від воронки [61]. Розсічення очеревиною спрямовують латерально і збоку від ЖМ (рис. 28А). Після того, як латеральна очеревина розкрита, дисекцію проводять над верхньою частиною воронки і вздовж медіальної сторони ЖМ (рис. 28В). Після розтину очеревиною по колу ЖМ відсікають від ложа печінки за допомогою комбінації тупої дисекції та електрокоагуляції (рис. 28С). Дисекція триває до тих пір, поки 1/3–1/2 проксимального ЖМ не звільниться від печінки. На відміну від техніки «зверху вниз» дно ЖМ залишається прикріплене до печінки, щоб воно не потрапляло в поле дисекції. Дисекція ПМТ імітує метод «зверху вниз»; підхід до з'єднання воронки/МП і портальних структур має широке розкриття і йде від тіла ЖМ до воріт печінки. Дисекція проводиться до тих пір, поки дві структури не увійдуть у ЖМ і таким чином буде отримано CVS (рис. 28D). МА і МП обрізають окремо (рис. 28E).

## Латеральний дорсальний інфундибулярний доступ

Прийняття середнього підходу [25] як початкового методу передбачає дисекцію із середньої частини ЖМ, поступово просуваючись до воронки після повної мобілізації дна і тіла. Після розрізу ультразвуковим скальпелем повністю оголюється вся порожнина, відсмоктується жовч, видаляються камені, які тимчасово поміщаються в черевну порожнину. Тканина на міхуровій пластинці зберігається, а тіло і дно ЖМ видаляються вздовж межі між стінкою ЖМ і печінкою. Потім перевіряють воронку і використовують щипці для видалення каменів, а вирізані тканини й камені разом видаляють із черевної порожнини. Слизова оболонка міхурової пластинки зберігається, щоб зменшити кровотечу, спричинену системою «пластина/оболонка печінки», і скоротити час операції, тоді як решта тканини руйнується за допомогою високочастотної хірургічної установки. Кровотеча в процесі резекції лікується ультразвуковим скальпелем і високочастотним хірургічним апаратом. Завдяки відстані від трикутника Calot і печінки гемостаз є легким і ефективним.



Після видалення більшої частини ЖМ і повного розкриття воронки порожнину можна додатково дослідити за допомогою ендоскопічних інструментів або холедоскопа. Мета полягає в тому, щоб уникнути залишкових каменів і визначити, чи повністю закрита МП. Також важливо дослідити порожнину, якщо анатомічні орієнтири неочевидні, а також оцінити й позначити межі воронки зсередини назовні. Ідентифікація збільшеного сторожового лімфатичного вузла також може допомогти підтвердити межу і зазвичай також є точкою проникнення для подальшої дисекції (рис. 29).

У цей час важко досягти CVS, тому підвищується ризик УЖП і кровоносних судин. Тому як відправну точку вибирали латеральну воронку з чіткою анатомічною структурою, а також положення правого краю сторожового лімфатичного вузла як точку злиття дорсальної циркулярної дисекції. Надмірний набряк і гіперемія тканини під час гострого запалення робить межі між шарами все ще очевидними, і після відкриття серозного шару дисекція може продовжуватися дорсально вздовж межі між серозним і м'язовим шаром. Під час відшарування воронку слід відсунути від дистального кінця, і необхідно ідентифікувати передню та задню гілки МА, поки вся форма не буде повністю розкрита й підтверджена (рис. 30). На цьому дисекція воронки завершена. Щоб уникнути УЖП, МП може бути дисектована відповідно до фактичної ситуації. Після досягнення CVS місце злиття воронки та МП перев'язують за допомогою Немолок або шовкової нитки. Насамкінець дорсальний серозний шар зберігається, а воронка видаляється для досягнення сегментарної резекції (рис. 31).

Ця методика не використовує постійний анатомічний орієнтир як точку відліку [10]. Після дослідження воронки на анатомічній площині необхідно визначити лише траєкторію ЗЖП, а також чітко визначити МП і МА. Потім очищену площину можна безпечно резектувати без інших люмінальних структур. Завдяки збереженню субсерозного підходу можна ефективно уникнути наслідків анатомічних варіацій, таких як варіації гепатобіліарної протоки й аномальне злиття МП, що відповідає міжнародному консенсусному принципу ретельного спостереження за дисекцією ЖМ, щоб уникнути УЖП. Інша важлива технічна особливість включає збереження міхурової пластинки, яка є частиною системи «пластинка/оболонка печінки» [10]. Отже, цей метод має кілька переваг [10]: 1) хірургічне збереження слизової оболонки міхурової пластинки є простим і швидким, заощаджує час операції для наступних процедур, а також зменшує кровотечу, оскільки в системі «пластинка/оболонка печінки» не відбувається проникнення; 2) дослідження порожнини воронки не тільки дозволяє уникнути залишкових каменів, але й допомагає підтвердити загальну форму зсередини назовні, щоб закласти основу для наступного етапу дисекції; 3) метод дозволяє ефективно уникнути ушкодження кровоносних судин і печінкових жовчних проток і таким чином уникнути УЖП.

Стандартна лапароскопічна холецистектомія вимагає правильної дисекції трикутника Calot для досягнення критичної точки безпеки. Це може бути важко за певних умов, що призводить до більшої частоти ушкодження жовчних проток. Безпечною альтернативою тотальній холецистектомії є субтотальна або інші безпечні методики.

**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. Brunt LM, Deziel DJ, Telem DA, Strasberg SM, Aggarwal R, Asbun H, et al. *Safe Cholecystectomy Multi-society Practice Guideline and State of the Art Consensus Conference on Prevention of Bile Duct Injury During Cholecystectomy*. *Ann Surg*. 2020 Jul;272(1):3-23. doi: 10.1097/SLA.0000000000003791.
2. Stewart L. *Perceptual Errors Leading to Bile Duct Injury During Laparoscopic Cholecystectomy*. In: Dixon E, Vollmer C Jr, May G (eds). *Management of Benign Biliary Stenosis and Injury*. Springer, Cham. 2015:165-186. doi: 10.1007/978-3-319-22273-8\_14.
3. Alius C, Serban D, Bratu DG, Tribus LC, Vancea G, Stoica PL, et al. *When Critical View of Safety Fails: A Practical Perspective on Difficult Laparoscopic Cholecystectomy*. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Aug 19;59(8):1491. doi: 10.3390/medicina59081491.
4. Nassar AHM, Ng HJ, Wysocki AP, Khan KS, Gil IC. *Achieving the critical view of safety in the difficult laparoscopic cholecystectomy: a prospective study of predictors of failure*. *Surg Endosc*. 2021 Nov;35(11):6039-6047. doi: 10.1007/s00464-020-08093-3.
5. 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 Mar;265(3):464-465. doi: 10.1097/SLA.0000000000002054.
6. Shimoda M, Kuboyama Y, Suzuki S. *Laparoscopic bailout surgery effective procedure for patients with difficult laparoscopic cholecystectomy*. *Updates Surg*. 2022 Oct;74(5):1611-1616. doi: 10.1007/s13304-022-01266-w.
7. Mascagni P, Rodriguez-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 Oct;233(4):497-505. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.06.018.
8. Wakabayashi G, Iwashita Y, Hibi T, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, et al. *Tokyo Guidelines 2018: surgical management of acute cholecystitis: safe steps in laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis (with videos)*. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018 Jan;25(1):73-86. doi: 10.1002/jhbp.517.
9. Conrad C, Wakabayashi G, Asbun HJ, Dallemagne B, Demartines N, Diana M, et al. *IRCAD recommendation on safe laparoscopic cholecystectomy*. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017 Nov;24(11):603-615. doi: 10.1002/jhbp.491.
10. Song J, Chen J, Zheng S. *Lateral dorsal infundibular approach: an alternative option for the safe completion of difficult laparoscopic cholecystectomy*. *BMC Surg*. 2022 Dec 25;22(1):439. doi: 10.1186/s12893-022-01894-4. PMID: 36567315.
11. Deng SX, Greene B, Tsang ME, Jayaraman S. *Thinking Your Way Through a Difficult Laparoscopic Cholecystectomy: Technique for High-Quality Subtotal Cholecystectomy*. *J Am Coll Surg*. 2022 Dec 1;235(6):e8-e16. doi: 10.1097/XCS.0000000000000392.
12. Toro A, Teodoro M, Khan M, Schembari E, Di Saverio S, Catena F, Di Carlo I. *Subtotal cholecystectomy for difficult acute cholecystitis: how to finalize safely by laparoscopy—a systematic review*. *World J Emerg Surg*. 2021 Sep 8;16(1):45. doi: 10.1186/s13017-021-00392-x.
13. Tay WM, Toh YJ, Shelat VG, Huey CW, Junnarkar SP, Woon W, Low JK. *Subtotal cholecystectomy: early and long-term outcomes*. *Surg Endosc*. 2020 Oct;34(10):4536-4542. doi: 10.1007/s00464-019-07242-7.



14. Tang A, Cohan CM, Beattie G, Mooney CM, Chiang A, Keeley JA. Factors that Predict the Need for Subtotal Cholecystectomy. *Am Surg*. 2021 Aug;87(8):1245-1251. doi: 10.1177/0003134820979783.
15. Boyd K, Bradley NA, Cannings E, Shearer C, Wadhwani H, Wilson MSJ, Crumley A. Laparoscopic subtotal cholecystectomy; change in practice over a 10-year period. *HPB (Oxford)*. 2022 May;24(5):759-763. doi: 10.1016/j.hpb.2021.10.003.
16. Chávez-Villa M, Dominguez-Rosado I, Figueroa-Méndez R, De Los Santos-Pérez A, Mercado MA. Subtotal Cholecystectomy After Failed Critical View of Safety Is an Effective and Safe Bail Out Strategy. *J Gastrointest Surg*. 2021 Oct;25(10):2553-2561. doi: 10.1007/s11605-021-04934-1.
17. Di Cataldo A, Avogadro GV, Cannizzaro PD, Latino R. Subtotal cholecystectomy for “difficult gallbladder”: A brilliant solution or a lesser skill in biliary surgery? *Surgery*. 2021 Sep;170(3):989. doi: 10.1016/j.surg.2021.03.038.
18. Sabour AF, Matsushima K, Love BE, Alicuben ET, Schellenberg MA, Inaba K, Demetriades D. Nationwide trends in the use of subtotal cholecystectomy for acute cholecystitis. *Surgery*. 2020 Mar;167(3):569-574. doi: 10.1016/j.surg.2019.11.004.
19. Strasberg SM. A three-step conceptual roadmap for avoiding bile duct injury in laparoscopic cholecystectomy: an invited perspective review. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019 Apr;26(4):123-127. doi: 10.1002/jhbp.616.
20. Pisano M, Allievi N, Gurusamy K, Borzellino G, Cimbassassi S, Boerna D, et al. 2020 World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. *World J Emerg Surg*. 2020 Nov 5;15(1):61. doi: 10.1186/s13017-020-00336-x.
21. Gupta V, Jain G. Safe laparoscopic cholecystectomy: Adoption of universal culture of safety in cholecystectomy. *World J Gastrointest Surg*. 2019 Feb 27;11(2):62-84. doi: 10.4240/wjgs.v11.i2.62.
22. Purzner RH, Ho KB, Al-Sukhni E, Jayaraman S. Safe laparoscopic subtotal cholecystectomy in the face of severe inflammation in the cystohepatic triangle: a retrospective review and proposed management strategy for the difficult gallbladder. *Can J Surg*. 2019 Dec 1;62(6):402-411. doi: 10.1503/cjs.014617.
23. LeCompte MT, Robbins KJ, Williams GA, Sanford DE, Hammill CW, Fields RC, et al. Less is more in the difficult gallbladder: recent evolution of subtotal cholecystectomy in a single HPB unit. *Surg Endosc*. 2021 Jul;35(7):3249-3257. doi: 10.1007/s00464-020-07759-2.
24. Bairoliya K, Rajan R, Sindhu RS, Natesh B, Mathew J, Raviram S. Is a difficult gallbladder worth removing in its entirety? — Outcomes of subtotal cholecystectomy. *J Minim Access Surg*. 2020 Oct-Dec;16(4):323-327. doi: 10.4103/jmas.JMAS\_2\_19.
25. Kirkwood R, Damon L, Wang J, Hong E, Kirkwood K. Gangrenous cholecystitis: innovative laparoscopic techniques to facilitate subtotal fenestrating cholecystectomy when a critical view of safety cannot be achieved. *Surg Endosc*. 2017 Dec;31(12):5258-5266. doi: 10.1007/s00464-017-5599-5.
26. Ramírez-Giraldo C, Alvarado-Valenzuela K, Isaza-Restrepo A, Navarro-Alean J. Predicting the difficult laparoscopic cholecystectomy based on a preoperative scale. *Updates Surg*. 2022 Jun;74(3):969-977. doi: 10.1007/s13304-021-01216-y.
27. Kohga A, Suzuki K, Okumura T, Yamashita K, Isogaki J, Kawabe A, Kimura T. Does preoperative MRCP imaging predict risk for conversion to subtotal cholecystectomy in patients with acute cholecystitis? *Surg Endosc*. 2021 Dec;35(12):6717-6723. doi: 10.1007/s00464-020-08175-2.
28. Shimoda M, Udo R, Imasato R, Oshiro Y, Suzuki S. What are the risk factors of conversion from total cholecystectomy to bailout surgery? *Surg Endosc*. 2021 May;35(5):2206-2210. doi: 10.1007/s00464-020-07626-0.
29. Byskosh A, Stocker B, Liu DY, Li J, Gastevich B, Devin CL, et al. Subtotal Fenestrating Cholecystectomy: A Safe and Effective Approach to the Difficult Gallbladder. *J Surg Res*. 2023 Feb;282:191-197. doi: 10.1016/j.jss.2022.09.014.
30. Ie M, Katsura M, Kanda Y, Kato T, Sunagawa K, Mototake H. Laparoscopic subtotal cholecystectomy after percutaneous transhepatic gallbladder drainage for grade II or III acute cholecystitis. *BMC Surg*. 2021 Oct 30;21(1):386. doi: 10.1186/s12893-021-01387-w.
31. Abdelrahim WE, Elsidid KE, Wahab AA, Saad M, Saeed H, Khalil EAG. Subtotal laparoscopic cholecystectomy influences the rate of conversion in patients with difficult laparoscopic cholecystectomy: Case series. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017 May 25;19:19-22. doi: 10.1016/j.amsu.2017.04.018.
32. Strasberg SM, Pucci MJ, Brunt LM, Deziel DJ. Subtotal Cholecystectomy — “Fenestrating” vs “Reconstituting” Subtypes and the Prevention of Bile Duct Injury: Definition of the Optimal Procedure in Difficult Operative Conditions. *J Am Coll Surg*. 2016 Jan;222(1):89-96. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.09.019.
33. Ramírez-Giraldo C, Torres-Cuellar A, Van-Londoño I. State of the art in subtotal cholecystectomy: An overview. *Front Surg*. 2023 Apr 21;10:1142579. doi: 10.3389/fsurg.2023.1142579.
34. Srinivasa S, Hammill CW, Strasberg SM. How to do laparoscopic subtotal fenestrating cholecystectomy. *ANZ J Surg*. 2021 Apr;91(4):740-741. doi: 10.1111/ans.16435.
35. Fujiwara S, Kaino K, Iseya K, Koyamada N. Laparoscopic subtotal cholecystectomy for difficult cases of acute cholecystitis: a simple technique using barbed sutures. *Surg Case Rep*. 2020 Sep 29;6(1):238. doi: 10.1186/s40792-020-01026-1.
36. Henneman D, da Costa DW, Vrouenraets BC, van Wagenveld BA, Lagarde SM. Laparoscopic partial cholecystectomy for the difficult gallbladder: a systematic review. *Surg Endosc*. 2013 Feb;27(2):351-8. doi: 10.1007/s00464-012-2458-2.
37. Lunevicius R. Laparoscopic subtotal cholecystectomy: a classification, which encompasses the variants, technical modalities, and extent of resection of the gallbladder. *Ann R Coll Surg Engl*. 2020 Apr;102(4):315-317. doi: 10.1308/rcsann.2020.0007.
38. Lunevicius R. Review of the Literature on Partial Resections of the Gallbladder, 1898–2022: The Outline of the Conception of Subtotal Cholecystectomy and a Suggestion to Use the Terms ‘Subtotal Open-Tract Cholecystectomy’ and ‘Subtotal Closed-Tract Cholecystectomy’. *J Clin Med*. 2023 Feb 3;12(3):1230. doi: 10.3390/jcm12031230.
39. Koo JGA, Chan YH, Shelat VG. Laparoscopic subtotal cholecystectomy: comparison of reconstituting and fenestrating techniques. *Surg Endosc*. 2021 Mar;35(3):1014-1024. doi: 10.1007/s00464-020-08096-0.
40. Nzenwa IC, Mesri M, Lunevicius R. Risks associated with subtotal cholecystectomy and the factors influencing them: A systematic review and meta-analysis of 85 studies published between 1985 and 2020. *Surgery*. 2021 Oct;170(4):1014-1023. doi: 10.1016/j.surg.2021.03.036.
41. Greene B, Tsang M, Jayaraman S. The inferior boundary of dissection as a novel landmark for safe laparoscopic cholecystectomy. *HPB (Oxford)*. 2021 Jul;23(7):981-983. doi: 10.1016/j.hpb.2021.02.004.
42. Shimoda M, Kuboyama Y, Suzuki S. Continuous suture closure using a LapraTy® suture clips is an effective method for reconstruction of

cystic duct stump after laparoscopic subtotal cholecystectomy. *Heliyon*. 2023 Sep 21;9(9):e20043. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20043.

43. Zhu A, Deng S, Greene B, Tsang M, Palter VN, Jayaraman S. Helping the Surgeon Recover: Peer-to-Peer Coaching after Bile Duct Injury. *J Am Coll Surg*. 2021 Aug;233(2):213-222.e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.05.011.

44. Santos BF, Brunt LM, Pucci MJ. The Difficult Gallbladder: A Safe Approach to a Dangerous Problem. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017 Jun;27(6):571-578. doi: 10.1089/lap.2017.0038.

45. Yang J, He Z, Zhang S, Zhao X, Sun J, Mao Z. Implementation of a simplified self-releasing biliary stent in choledocholithiasis: Experience in 150 cases. *Asian J Endosc Surg*. 2020 Apr;13(2):195-199. doi: 10.1111/ases.12713.

46. Yachimski P, Orr JK, Gamboa A. Endoscopic plastic stent therapy for bile leaks following total vs subtotal cholecystectomy. *Endosc Int Open*. 2020 Dec;8(12):E1895-E1899. doi: 10.1055/a-1300-1319.

47. Choi WJ, Mansour M, Gomez D. Falciform Patch for Laparoscopic Subtotal Cholecystectomy to Decrease Biliary Fistulas: A Technique Review. *Ann Surg*. 2021 Jun 1;273(6):e278-e279. doi: 10.1097/SLA.0000000000004827.

48. Matsui Y, Hirooka S, Kotsuka M, Yamaki S, Yamamoto T, Kosaka H, Satoi S. Use of a piece of free omentum to prevent bile leakage after subtotal cholecystectomy. *Surgery*. 2018 Sep;164(3):419-423. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.022.

49. Kato H, Kinoshita H, Kawaguchi M, Yamazaki H, Sakata Y. Successful procedure with additional omentopexy to suture closure of gallbladder stump in laparoscopic subtotal cholecystectomy. *Asian J Endosc Surg*. 2022 Apr;15(2):372-375. doi: 10.1111/ases.13007.

50. Sewefy AM, Hassanen AM, Atyia AM, Gaafar AM. Retroinfundibular laparoscopic cholecystectomy versus standard laparoscopic cholecystectomy in difficult cases. *Int J Surg*. 2017 Jul;43:75-80. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.05.044.

51. Garzali IU, Aburumman A, Alwardia Y, Alabdallat B, Wraikat S, Aloun A. Is fundus first laparoscopic cholecystectomy a better option than conventional laparoscopic cholecystectomy for difficult cholecystectomy? A systematic review and meta-analysis. *Updates Surg*. 2022 Dec;74(6):1797-1803. doi: 10.1007/s13304-022-01403-5.

52. Manatakis DK, Papageorgiou D, Antonopoulou MI, Stamos N, Agalianos C, Ivros N, et al. Ten-year Audit of Safe Bail-Out Alternatives

to the Critical View of Safety in Laparoscopic Cholecystectomy. *World J Surg*. 2019 Nov;43(11):2728-2733. doi: 10.1007/s00268-019-05082-z.

53. Honda G, Hasegawa H, Umezawa A. Universal safe procedure of laparoscopic cholecystectomy standardized by exposing the inner layer of the subserosal layer (with video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016 Sep;23(9):E14-9. doi: 10.1002/jhbp.382.

54. Mishra BM, Guru RN, Kar SK. Advantage of fundus first method over conventional approach in difficult laparoscopic cholecystectomy: a prospective study. *Int Surg J*. 2019 May;6(5):1613-1617. doi: 10.18203/2349-2902.isj20191879.

55. Cengiz Y, Lund M, Jänes A, Lundell L, Sandblom G, Israelsson L. Fundus first as the standard technique for laparoscopic cholecystectomy. *Sci Rep*. 2019 Dec 10;9(1):18736. doi: 10.1038/s41598-019-55401-6.

56. El Boghdady M, Arang H, Ewalds-Kvist BM. Fundus-first laparoscopic cholecystectomy for complex gallbladders: a systematic review. *Heal Sci Rev*. 2022;2:100014. doi: 10.1016/j.hsr.2022.100014.

57. Jearanai S, Wangkulangkul P, Sakolprakaikit K, Cheewatanakornkul S. Laparoscopic modified fundus-down cholecystectomy technique: an alternative method for performing a safe laparoscopic cholecystectomy: how to article. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023 May 3;85(6):3245-3250. doi: 10.1097/MS9.0000000000000733.

58. Weis J, Brunt LM, Madani A, Telem D, Nagaraj M, Asbun H, et al. SAGES safe cholecystectomy modules improve practicing surgeons' judgment: results of a randomized, controlled trial. *Surg Endosc*. 2023 Feb;37(2):862-870. doi: 10.1007/s00464-022-09503-4.

59. Strasberg SM, Gouma DJ. 'Extreme' vasculobiliary injuries: association with fundus-down cholecystectomy in severely inflamed gallbladders. *HPB (Oxford)*. 2012 Jan;14(1):1-8. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00393.x.

60. Iskandar M, Fingerhut A, Ferzli G. Posterior infundibular dissection: safety first in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2021 Jun;35(6):3175-3183. doi: 10.1007/s00464-020-08281-1. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33559056.

61. Handzel RM, Peitzman AB. Laparoscopic cholecystectomy: semi-top-down technique. *Ann Laparosc Endosc Surg*. 2019;4:60. doi: 10.21037/ales.2019.06.01.

Отримано/Received 25.09.2024

Рецензовано/Revised 06.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 15.10.2024

#### 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

### The difficult laparoscopic cholecystectomy: a bailout strategy

**Abstract.** Laparoscopic cholecystectomy is one of the most frequent surgeries today. Given the procedure's extensive adoption by surgeons across all skill levels, from novices to experts, it becomes imperative to develop guidelines to ensure its safety for patients. Since complexity of surgeries differ in each person, ranging from simple to intricate cases involving a frozen Calot's triangle, it is extremely important to perform laparoscopic surgery carefully to avert any potential harm. Given its global prevalence, even a 0.1 % complication rate translates

to a significant figure. Therefore, practicing safe cholecystectomy is advocated strongly. This review presents modern approaches to laparoscopic cholecystectomy in difficult cases — bailout surgery — to prevent damage to the bile ducts and vessels. In particular, the features of subtotal cholecystectomy, fundus-first cholecystectomy, and infundibular dissection are considered.

**Keywords:** laparoscopic cholecystectomy; bailout strategy; subtotal cholecystectomy; fundus-first cholecystectomy

O.V. Kravets, V.V. Yekhalov, V.A. Sedinkin, D.V. Myronov, D.A. Martynenko  
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

## Trigger factors of general body overheating (scientific review)

**Abstract.** Global statistics show that approximately 489,000 people died annually from heat-related causes over the past two decades. Higher temperatures are associated with increased risk of mortality due to general accidents and four main subtypes, including road traffic accidents, falls, drownings, and unintentional injuries. Elevated temperatures and periods of anomalously hot weather already increase the global health hazard and cause significant economic losses. Mortality from general overheating is high and ranges from 33 to 80 %, with terminal events including shock, arrhythmias, myocardial infarction, renal failure, and neurological dysfunction. Residual neurological disorders were observed in 17 % of survivors. General overheating affects military personnel, athletes, workers in hot industries, and civilian populations exposed to or having formed risk factors for general inadvertent body overheating. Therefore, identifying and, where possible, preventing these risk factors is currently relevant. Exogenous hyperthermia contributing and predisposing factors are identified, timely detection and prevention of which will allow medical and social workers to limit the detrimental effects of hot conditions on public health.

**Keywords:** general overheating; contributing factors; predisposing factors; risk groups

*Heat has been bringing chaos to people for millennia.*  
M.N. Kramer, 2021

Global statistics show that approximately 489,000 people die annually from heat-related causes [1]. Higher temperatures are associated with increased risk of mortality due to general accidents and four main subtypes, including road traffic accidents, falls, drownings, and unintentional injuries. Elevated temperatures and periods of anomalously hot weather already increase global health hazard and cause significant economic losses [2]. Mortality from general overheating is high and ranges from 33 to 80 %, with terminal events including shock, arrhythmias, myocardial infarction, renal failure, and neurological dysfunction. Residual neurological disorders were observed in 17 % of survivors. General overheating affects military personnel, athletes, workers in hot industries, and civilian populations exposed to or having formed risk factors for general inadvertent body overheating. Therefore, identifying and, where possible, preventing risk factors for general inadvertent body overheating is currently relevant.

Risk factors for general overheating are divided into contributing and predisposing ones.

### Contributing factors

*Air temperature increase:* < 29 °C — no discomfort; 30–39 °C — some discomfort; 40–45 °C — significant discomfort, avoiding physical exertion is recommended; > 45 °C — dangerous; > 54 °C — heatstroke is inevitable.

*Absolute humidity* is the mass of water vapor contained in 1 cm<sup>3</sup> of air (density) at a given temperature.

*Relative humidity* is the percentage (%) ratio of absolute humidity of air at a certain temperature to the density of saturated water vapor at the same temperature:  $\varphi = \rho/\rho_n \times 100\%$ , where  $\varphi$  is relative humidity;  $\rho$  is partial pressure of water vapor in the air;  $\rho_n$  is pressure of saturated vapor at a given temperature.

*The temperature and humidity index (THI)* is used by Canadian meteorologists to assess the subjective feeling of heat by a person. THI is a magnitude based on relative humidity of air; the THI used in the USA is based on dew point.

*Meteorological threshold for heatstroke:* daily average temperature > 30 °C or relative humidity > 73 % [3]. If environmental humidity exceeds 75 %, evaporative cooling becomes ineffective [4]. At 100% humidity, the critical temperature for



the population is considered to be 31 °C, and at 60% — 38 °C [5]. There is a rapid increase in the number of heatstroke victims when the daytime maximum temperature is  $\geq 37$  °C [3].

*Critical maximum temperature* is the elevated body temperature at which death occurs without rapid therapeutic intervention. The critical maximum temperature for humans is 41.6–42 °C for 45 minutes to 8 hours. Internal body temperature above 41.6 °C leads to rapid multiorgan failure and death [6].

Under the same external temperature, an object under direct sunlight, especially if its surface is non-reflective and dark-colored, heats up significantly more. According to unofficial sources, nearly 750 children died in the US over the past 10 years because they were left in a closed car. A similar situation occurs in summer during the execution of military tasks by tank crews, armored vehicles, self-propelled artillery complexes, etc. [7–9].

*Disadvantages of air conditioning use:* during power outages, air conditioning as a cooling strategy is unavailable, and people accustomed to relying on it or not accustomed to outdoor temperatures may be unable to adequately cool themselves during extreme heat [10].

*Guideline for electric fan use:* fans can be harmful if used to circulate hot air rather than cool air [10].

*Passive overheating factors* affect military personnel during service and combat tasks in ship compartments and engine compartments, tanks and combat vehicles, during duty at posts [11]. Similar situations can arise due to direct (forest fires, heat) or indirect (air pollution) consequences of climate change.

## Predisposing factors

*Disasters occur when danger meets vulnerability.*

**E. Raju, 2022**

*Muscles as heat engines.* The combination of heat with physical work creates a huge load on the human body and can lead to sudden loss of efficiency and health threats. However, the body can also overheat at temperatures below 0 °C. Most of the energy produced in muscles is released in the form of heat ( $> 70$  %). During running (marathons), the mechanically utilized portion of energy accounts for no more than 25 %. During household chores or professional activities (carrying loads or moving in protective clothing), its efficiency is significantly lower. Since humans have a low tolerance to an increase in core temperature ( $T_{co}$ ) (from 37 to approximately 40 °C), even moderate physical work in hot conditions can lead to exertional heat illness (EHI), which can be as severe as heat stroke [7, 8, 12]. Exertional heat stroke (EHS) is one of the three main causes of sudden death in athletes [13, 14].

*Physical activity.* Sweating rate during intense physical activity can reach 2.0 L/h, providing a potential heat loss rate through evaporation exceeding 1 kW (or  $\sim 14$  W/kg), i.e., more than the maximum possible heat production. The body temperature of a marathon runner, measured at the end of a race on a warm day, can rise to 40 °C, and cases of exhaustion are associated with even higher values. The body temperature of an experienced cyclist increases by less than 1 °C during intense cycling at normal ambient temperature,

but much more (by 2.0–2.5 °C, or up to 39.5–40.0 °C) when riding in a waterproof suit, which limits heat loss through the skin surface [15, 16].

*Insulating effect of clothing.* Insulation provided by clothing should be variably adapted to environmental conditions to avoid additional heat stress. Limitations in movement due to sports gear worn by athletes, firefighters, military personnel, medical professionals in protective clothing, etc., can lead to increased muscle work and metabolic heat production [7, 8, 17–20].

*Climate and acclimatization.* Acclimatization (classic signs of adaptation: increased sweating rate, lower heart rate, and body temperature) can improve heat tolerance and facilitate easier compensation for heat stress. However, acclimatization typically requires 7 to 10 days [7, 8, 21]. Heat strokes can develop in non-acclimatized individuals at air temperatures above 45–47 °C within 4–6 hours [17].

*Heat intolerance* means a heightened perception and inability to tolerate higher temperatures, which are well-tolerated by others in the same environment [22]. Previous EHS and genetic predisposition may be associated with increased susceptibility to heat injury. There are reports of a higher frequency of HSP71 heat shock protein antibodies in heat stroke patients than in controls [23].

*Dehydration.* Total water losses in military personnel during intense training ranged from 6.5–6.8 L/day, with extrarenal losses (skin-lung perspiration and sweat loss) accounting for 81–89 %. In the hottest desert conditions, even at relative rest, water losses can reach 5–6 L/day [24]. During physical exercise, due to increased metabolic needs and sweating, plasma volume decreases, increasing its osmolality and blood viscosity, leading to increased production of reactive oxygen species. Increased osmolality causes water to move from the intracellular to extracellular space to overcome the effects of physical exercise [13]. Dehydration is more responsible for heat intolerance than aerobic training [25]. A person is unique in that they exercise in an upright position, and about 70 % of the blood volume is below the heart. Cutaneous vasodilatation reduces total peripheral resistance, and pooling of blood in cutaneous veins reduces venous return to the heart and cardiac filling pressure. Thus, dehydration can potentially increase the risk of EHS [25, 26].

*Body mass.* Absolute metabolism rate at rest and during movement leads to a higher absolute metabolic heat production in people with greater weight. Since heat production and mass independently affect  $T_{co}$  response, both factors should be considered when comparing body  $T_{co}$  between groups that cannot be matched for body size (e.g., children versus adults, men versus women, individuals with and without obesity) [27].

*Body surface area.* With an increase in body mass (volume), body surface area (BSA) proportionally increases, determining the absolute heat exchange rate of the entire body. Thus, for given heat pressure gradients and vapor pressure, the absolute heat exchange rate is higher among individuals with larger body surface areas. A larger body surface area likely contributes to increased internal temperature and decreased heat loss, making heat illness and the development of EHS more likely [25, 28].

*Relationship of body surface area to body mass.* Since the absolute rate of heat loss is proportional to the body surface area, individuals of smaller size with a higher body surface area to mass (BSA/mass) ratio theoretically can dissipate more heat per unit mass. When skin temperature exceeds air temperature, the specific rate of dry heat loss is higher in individuals with a higher BSA/mass ratio, minimizing the need for sweating and evaporative heat loss. With a change in skin-air temperature gradient in hot conditions, the specific mass rate of dry heat gain is higher in those with higher BSA/mass, described as a disruption of thermoregulation in a hot environment [27, 28].

*Body composition.* Body mass index (BMI) = body mass (kg)/height (m)<sup>2</sup>. BMI is classified as underweight, normal weight, overweight, or obese based on tissue mass. Underweight is classified as BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup>, while normal weight is 18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>, overweight is 25–29.9 kg/m<sup>2</sup>, and finally, obesity is 30 kg/m<sup>2</sup> or higher. BMI is also considered a significant contributing factor that may influence heat stroke during physical exertion in both young and elderly individuals. From a biophysical standpoint, living objects with larger size will have a smaller BSA/mass ratio. Metabolic heat is generated based on body mass and dissipated based on BSA. Higher BMI is strongly associated with heat stroke related to physical exertion. Obesity also becomes a common and widespread issue, predominantly affecting the young population [29].

The highest and lowest BMI categories demonstrated relatively strong adjusted associations with each type of heat illness. BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> was associated with nearly double the odds of developing EHS ( $p < 0.001$ ) [30]. The risk of heat exhaustion in individuals with high BMI (32–37 kg/m<sup>2</sup>) was 3.63 times higher than in those with BMI below 27 kg/m<sup>2</sup> [31]. The odds ratio showed that cases of EHS with higher BMI had an increased risk of heat stroke [29].

Nearly 40 % of heat stroke patients had obesity/overweight, indicating that this population group is particularly vulnerable [32]. Due to lower fat density (0.9 kg/L) compared to lean tissue (e.g., muscles 1.1 kg/L), a higher percentage of fat in the body for a given mass leads to a larger body volume and therefore surface area [27]. Due to the difference in water content, fat and lean tissues have different thermodynamic properties. Firstly, fat has lower thermal conductivity than lean tissue (fat:  $0.21 \text{ W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{°C}^{-1}$ ; skeletal muscles:  $0.49 \text{ W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{°C}^{-1}$ ), thus fat provides greater thermal resistance (i.e., insulation) against internal conductive heat transfer when blood flow through fat tissue is minimal (during vasoconstriction). Additionally, fat tissue has lower specific heat capacity than lean tissue; that is, less heat energy is required to raise the temperature of a fixed mass of fat by 1 °C (fat:  $2.065 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{°C}^{-1}$ ; skeletal muscles:  $3.322 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{°C}^{-1}$ ). People with a higher percentage of fat in the body have a lower average specific heat capacity, therefore more heat energy is required to raise the body temperature by 1 °C. As an increase in  $T_{\text{co}}$  is inversely related to the average specific heat capacity, a higher percentage of fat in the body should exacerbate an increase in  $T_{\text{co}}$  for a given mass heat load, unless offset by increased whole-body heat loss [27, 33]. Obesity is associated with decreased cardiovascular function and impaired microvascular skin function,

limiting sweating capacity. A statistically significant difference was observed between obese women and women with normal weight in skin temperature on the thighs and abdomen, where excess adipose tissue is typically found. Lean and slender individuals can wear a bulletproof vest and perform combat tasks in hyperthermic conditions for 18 minutes longer than tall and smooth individuals before reaching  $T_{\text{co}}$  of 38.5 °C, at which 25 % of heat loss occurs [25].

*Age-specific characteristics.* Elderly people are prone to increased risk of thermoregulatory disorders due to decreased intravascular fluid volume and reduced cardiac function [34]. Mechanisms mediating age-related decline in thermoregulatory capacity manifest as disruption of sweat gland secretion and skin blood flow [2, 31, 35]. Older people exhibit impaired cardiovascular response to heat stress, contributing to increased mortality risk during extreme heat. Cutaneous vasodilation, redistribution of blood flow from visceral organs to the skin capillary bed, and increased cardiac output are blunted in elderly individuals during passive heating. Specifically, elderly people receive ~10 W more heat from the environment during passive exposure to hot (36.5 °C) or very hot (44.0 °C) temperatures, resulting in greater body heat accumulation and potentially more dangerous body temperature elevation than in individuals of other age categories [27]. Stroke volume, systolic, and diastolic functions during heat exposure in elderly individuals are preserved [36]. In old age, cutaneous blood flow decreases, and redistribution of blood volume from the retroperitoneal venous plexus to the skin capillary bed decreases due to reduced perception of thermal stimuli [27]. Elderly people also sweat later and less than young people, both during passive heat stress and physical exercise in heat [7, 8, 27].

Elderly individuals are typically more susceptible to classic heat stroke (CHS) than EHS due to decreased levels of physical activity. It's important to note that older adults may drink less water, covertly take medications affecting thermoregulation, and have a harder time acclimatizing [37, 38].

*Children* have a higher BSA/mass ratio compared to adults, allowing them to effectively dissipate heat through dry means. However, when environmental temperature exceeds skin temperature, dry heat loss mechanisms become ineffective and can lead to heat accumulation [39]. Children have lower body mass, indicating lower heat absorption capacity, while their smaller surface area results in lower absolute thermolytic potential, assuming equivalent skin-air temperature gradients and vapor pressure. Whole-body sweat rates were 30 % lower in children than in adults [27, 30]. The lower sweat gland productivity in children is attributed to smaller gland size and lower sensitivity to cholinergic stimulation. Duct length and secretory coil area are on average 27 and 52 % smaller, respectively, in children compared to adolescents and adults. However, since the number of functional sweat glands can be determined by age 2, and children have smaller body surface area, limited sweat gland productivity is compensated by their higher density [27, 30].

*Infants* are prone to hyperthermia. Despite their high capacity for skin vasodilation, they have a higher threshold for vasodilation, limiting the effectiveness of radiant heat loss in hot environments. Evaporative heat loss efficiency is also reduced due to immature sweat gland function, with

infants having a higher sweating threshold than adults [2, 31, 38]. Due to insufficient development of heat-regulating mechanisms, which quickly become exhausted, infants under one year old are particularly susceptible to overheating [17]. Although infants may be less vulnerable to heat stress in some aspects than older children due to their higher BSA/mass ratio, heat stress in this group may be associated with an increased risk of sudden infant death syndrome [2, 31].

The risk of developing mild EHI in military recruits decreased with age, but no differences in the likelihood of CHS (severe form) were noted among different age groups [30].

*Gender differences.* The incidence of heat stroke among women ranges from 0.10 to 0.26 per 1000 person-years, while among men it ranges from 0.22 to 0.48 per 1000 person-years. From 2015 to 2018, the incidence of heat stroke steadily increased among both men and women. The frequency of other heat-related illnesses in women ranged from 1.30 to 2.89 per 1000 person-years, while in men it ranged from 0.98 to 1.98 per 1000 person-years [40].

Thermoregulatory differences exist between men and women in high ambient temperatures under active conditions. Heat illness is more common among women (mild forms), but EHS is most common in men. It is quite difficult to distinguish between behavioral, hormonal, morphological, and physiological differences in males and females. Absolute mass and surface area are generally greater in men, while the surface area-to-mass and fat ratios are higher in women. Behavioral reactions driven by endocrine stimuli may contribute to the higher frequency of EHS in men. Testosterone plays a crucial role in certain behaviors, including aggression and dominance, which may explain men's tendency to ignore heat illness symptoms and protective measures. During physical exertion, women utilize heat behavior to a greater extent than men. Despite men perform military exercises better than women, their incidence of heat stroke is higher, although women in the armed forces may have a higher risk of EHI [40]. Total heat losses were approximately 5 % higher in men during moderate and intense exercises ( $p < 0.05$ ). Subsequently, men accumulated less heat than women during moderate and intense physical exercises [41]. Fluctuations in female sex hormones accompanying the menstrual cycle or use of hormonal contraceptives alter  $T_{co}$  [27]. The influence of regular hormonal cycles on thermoregulation in premenopausal women is overshadowed by menopausal hot flashes, limiting heat dissipation [38]. In response to thermal stress, women exhibit a faster decrease in metabolic heat production than men. Additionally, women demonstrate lower maximum sweating capacity compared to men [27]. Sweating and vasoconstriction thresholds in women are 0.3–0.5 °C higher than in men, even in the follicular phase of the menstrual cycle. Women in the follicular phase (i.e., the longest stage of the menstrual cycle lasting from the first day of menstruation to ovulation, when estrogen levels are high and progesterone levels are low) tolerate heat significantly worse than men, as evidenced by an internal temperature above 38.5 °C, inability to maintain a temperature plateau, or a heart rate frequency above 150 bpm [25]. Fluctuations in estrogen and progesterone levels in the estrous cycle lead to changes in  $T_{co}$  in women during the luteal phase (high progesterone, low estrogen levels), resulting in a 0.3–0.5 °C

increase in central temperature compared to the follicular phase (high estrogen, low progesterone levels). These fluctuations in deep body basal temperature are likely caused by the action of estrogen and progesterone on hypothalamic neurons involved in temperature regulation [27]. The luteal phase of the menstrual cycle does not induce heat intolerance in women using oral contraceptives [16]. Physiological characteristics such as hormones, contraceptive pill use, and lower heat loss through evaporation may make women more susceptible to heat-related illnesses [42]. A higher proportion of women than men did not tolerate heat (45 vs. 18 %) [40].

The impact of pregnancy on temperature regulation during physical exertion in heat has recently received attention, motivating recommendations for pregnant women to avoid physical exertion in warm/humid environments to minimize the risk of complications for the fetus [2, 27, 31, 43].

*Race.* Dark-skinned individuals often exhibit increased heat vulnerability as darker skin absorbs more energy from the visible part of the spectrum [10, 27]. A statistically significant effect on military recruits associated with race was a 72% increase in adjusted odds of EHI in Black soldiers compared to Europeans ( $p < 0.001$ ) [30]. The risk of heat-related mortality was also significantly higher among the Black population.

*Time of day.* Body temperature undergoes significant fluctuations throughout the day, known as the circadian rhythm. Typically,  $T_{co}$  of the body is lowest early in the morning and gradually rises after awakening, peaking during the day. This variation corresponds to the level of metabolic activity, which is lowest during sleep and gradually increases throughout the day.

*Stress.* Body temperature increases in response to stressful situations. Stress hormones such as cortisol and adrenaline contribute to elevated body temperature, which is an adaptive response to perceived threats. Adrenaline, mediating the body's "fight or flight" response, stimulates increased heat production in the liver, in addition to other adaptive changes [44].

*Nutrition.* A slight increase in body temperature is typically observed shortly after eating. If a continuous temperature monitoring device is used, a slight increase in temperature can be noticed 20–30 minutes after eating. This reflects an increase in metabolic rate to facilitate digestion [45].

*Social cohesion.* In many communities, climate change increases the frequency, duration, and severity of extreme heat events, resulting in a greater and prolonged impact on the population [2, 31]. Increased social cohesion is believed to have played a role in the higher heat-related mortality rate among Latin Americans compared to non-Spanish-speaking Whites in Chicago in 1995 [10]. Individuals who were never married had a 29 % higher chance of EHI ( $p = 0.016$ ), and previously married men had a 52 % higher risk of developing EHI ( $p = 0.017$ ) than those living in marriage [30].

*Socio-economic status.* Issues such as poor housing and lack of indoor cooling are currently identified as risk factors for heat stroke [46]. The number of deaths during the 2003 heatwave in France was attributed to the high age of the population and the absence of air conditioning in homes and hospitals [47]. People with low incomes may be reluctant to respond to warnings or pay to relocate to cooler areas [21].



Most patients admitted to the hospital with heat stroke lived alone in private residences and were unable to seek medical help independently [48]. Refugees constitute a particularly vulnerable group in this regard [49]. Being in confinement or self-isolation during the COVID-19 pandemic may expose some individuals to a higher risk of heat stroke, especially if periods of isolation coincide with extreme weather events. People with disabilities (bedridden, musculoskeletal pathology, stroke) constitute a special risk group in this regard [50].

**Educational status.** Higher mortality associated with heat stroke has been found among individuals with lower education in Europe. This is explained by cognitive deficits or lack of knowledge about heat-related health risks [10]. The higher risk of heat-related death for individuals with below-average education is due to differences in the socio-economic status of Black individuals in the United States compared to the white population.

**Perception status.** Underestimation of the risk of heat stroke can lead to overall overheating. Studies conducted in Canada, the United Kingdom, and the United States have found a wide range of attitudes toward heat-related risks among the population of these countries. Respondents in the Australian study expressed ambivalence or adhered to an individual attitude toward heat, reporting the use of air conditioning, swimming, acclimatization, and personal resilience to heat [10].

**Crime rate.** Studies examining the role of crime or safety issues in hindering cooling are limited. Ethnographic studies of the 1995 heatwave in Chicago and qualitative interviews with elderly people in the United States and Australia indicated obstacles to opening windows or traveling to cooler places related to crime and safety concerns, as well as fears of criminal activity [10]. There are documented cases of leaving a child in a locked car, transporting illegal immigrants in an unsuitable vehicle resulting in fatalities [9].

**Occupation.** Environmental circumstances, including heatwaves and sun exposure, have been identified as risks, as well as non-endemic heat due to being in a dry sauna, steam bath, or hammam. Coronary atherosclerosis or acute myocardial infarction were the main causes of death in 78 % of natural deaths in saunas according to a Finnish study. In 36 % of cases, death occurred due to heat stroke or burns.

Heat stress from physical exertion was observed in runners (marathoners), car drivers, participants in the pilgrimage to Mecca during the Hajj [46, 47, 51]. Professional heat stroke has been described in construction workers, firefighters, automotive industry workers, metallurgical plants, glass blowers, heaters, guards, agricultural workers, miners, emergency services personnel, military personnel, cooks, bakers, gold miners, and operators of aluminum smelting plant control room [23, 46, 47, 51, 52].

**Previous heat illness.** Among clinically oriented variables, prior EHI was associated with a fourfold increased chance of recurrent mild heat illness ( $p < 0.001$ ). Previous heatstroke provided a 77% increase in the likelihood of subsequent severe heat stroke with high reliability ( $p = 0.052$ ) [30].

**Psychiatric disorders.** Psychiatric patients are more prone to thermoregulatory disturbances [38]. Stronger stressors induce a longer-lasting effect. Enhanced/chronic stress induces predictable hyperthermia or slightly elevates  $T_{co}$

throughout the day. Patients with psychogenic fever often have concomitant psychiatric disorders and physical illnesses (primary headaches, functional gastrointestinal disorders, and orthostatic intolerance). In such cases, treatment should focus not only on high  $T_{co}$  but also on comorbid psychiatric and physical illnesses [21].

**Immune disorders.** When there is an immunological issue, both the innate and adaptive immune systems are activated. The innate immunity represents non-specific immune defense that is activated immediately after antigen appearance. Adaptive immunity is a form of specific immune response that requires antigen recognition and specific immune cells. Heat stress and EHS disrupt gut integrity and stimulate the immune system with the development of systemic inflammatory response syndrome. Heat exposure induces a set of proteins that modulate the immune response to alleviate systemic inflammation. Cytokines are immunomodulators with dynamic nature and are associated with death from heat stroke. Some cytokines participate in both pro-inflammatory and anti-inflammatory functions. Due to the vast number of cytokines and their diverse functions, understanding which specific set of cytokines can mitigate or exacerbate the consequences of EHS is quite challenging. In classical heat stroke, T-lymphocytes exhibit a decrease in quantity and immunosuppressive function. When lymphocyte production is compromised, the likelihood of heat stroke increases [25].

**Infection-induced fever.** Chronic inflammatory conditions may impede the body's ability to respond to further stress events by inhibiting the corresponding adaptive immune response [47]. Mental disturbances are often accompanied by hypothermia and hyperthermia, and sometimes can be a predominant feature of infection (rather than fever, which is most commonly observed) [38]. Infection-induced fevers are mostly limited or altered by hypothermia [37, 38].

**Skin disorders.** Heat dissipation can be inhibited in large keloid scars, scleroderma, acute sunburn with impaired sweating and reduced ability of the skin to thermoregulate [16, 53].

**Multiple sclerosis (MS).** Significant reduction in sweating is usually associated with more severe disease progression [27]. Anomalies among patients vary by type (thermal sensitivity threshold), quality (warm or cold), localization (left or right side of the body), and extent. Each patient demonstrates unique thermosensory profiles. While some people experience thermosensory loss in both thresholds and sensitivity from both sides of the body, others has it only on one side [54]. Impaired sweating response to heat stress in patients with MS is a consequence of disrupted signaling along thermoeffector loops due to the central nervous system involvement. Demyelination and axonal loss have been identified in the hypothalamus, brainstem, and pathways synapsing on the intermediolateral cell column of the spinal cord, which may disrupt the transmission and integration of thermoafferent information and/or efferent signaling. Thermoregulatory dysfunction may be particularly consequential for 60–80 % of individuals with MS who suffer from Uhthoff's phenomenon (a clinical syndrome characterized by transient worsening of MS-related neurological and cognitive symptoms with increased body or environmental temperature). Even slight elevation in body

temperature caused by physical exertion, hot weather, sunlight, or hot showers and baths can lead to sensorimotor disturbances, most commonly including visual disturbances (reduced color acuity, double vision), loss of sensation, fatigue, muscle weakness, or loss of motor control [27].

*Synucleinopathies* are a group of neurodegenerative diseases that develop in adulthood and include Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies, as well as rarer conditions of multiple system atrophy and pure autonomic failure. The neuropathology underlying them involves abnormal aggregation of  $\alpha$ -synuclein protein in neurons (Lewy bodies) and oligodendroglial cells, leading to dysfunction and loss of cells [27, 55]. Decreased or absent sweating indicates postganglionic sudomotor axon damage or neuropathy [27]. Multiple system atrophy is characterized by motor and autonomic dysfunction (orthostatic hypotension, genitourinary symptoms). Anhidrosis may be caused by preganglionic or postganglionic damage in later stages of the disease. Widespread anhidrosis likely underlies reports of heat intolerance and heat stroke in this risk group. Unlike other synucleinopathies, pure autonomic failure is characterized by autonomic dysfunction without motor disturbances. Sweating is typically observed over a large area of the skin. The causes of such disorders are diverse and include metabolic (e.g., diabetic neuropathy), genetic (e.g., Fabry disease), autoimmune (e.g., Sjögren's syndrome, autoimmune autonomic ganglionopathy), and bacterial or viral infection (human immunodeficiency virus, leprosy, neurosyphilis) [27].

*Hypertension.* Hypertension can affect cutaneous blood flow and sweating through two main mechanisms, preventing constant elevation of internal temperature, facilitating whole-body heat dissipation during exercise-heat stress [56]. Reduced indirect nitric oxide-mediated vasodilation is explained by increased arginase activity and activation of free radical oxidation. Elderly patients (> 64 years) with hypertension demonstrate shortened tolerance time during work in heat compared to healthy individuals [27, 56].

*Chronic heart failure.* Patients with concomitant cardiovascular diseases are more prone to developing HS, as they have increased vulnerability even to minor hemodynamic or respiratory disturbances, such as brief periods of hypotension or hypoxemia [57]. Tolerance to heat stress in patients with cardiovascular diseases is impaired. Attenuated cutaneous vasodilation arises as part of a comprehensive response aimed at preventing blood pressure reduction in patients with chronic heart failure, in whom cardiac output reserve is limited [58]. In patients with heart failure, thermophysiological increase in skin blood flow may be limited, as it requires increased cardiac output while maintaining adequate blood pressure [7, 8]. Insufficient cutaneous vasodilation indicates changes in response to vasodilators and/or microcirculatory vessel structure of the skin [27, 50].

*Endocrine disorders.* Peripheral neuropathy, including sudomotor nerve involvement, which can disrupt sympathetic control of sweating, is a common complication of diabetes mellitus. Patients with diabetic neuropathy often exhibit a distribution of hypohidrosis or anhidrosis in the distal extremities resembling "stocking and glove" patterns. Diabetes mellitus is associated with microvascular dysfunction, which may worsen skin blood flow response to heat stress [27]. During heat stress conditions, hyperglycemia is closely associated with decreased

skin blood flow and sudomotor function, potentially limiting heat loss through evaporation [25]. Hypermetabolic states resulting from thyroid hyperfunction also increase the risk of overheating [17]. Hyperhidrosis (ineffective heat dissipation and exhaustion) refers to sweating, which exceeds that necessary for thermoregulation and may be generalized or focal. Typically affected areas include axillae, palms, soles, forehead, and groin, in that order. Hyperhidrosis may be provoked by certain situations, as well as consumption of specific foods, beverages, and medications. Endocrine causes of hyperhidrosis include hyperthyroidism and excess growth hormone, pheochromocytoma, paraganglioma, carcinoid, premature ovarian failure, and hypoglycemia [22].

*Tobacco and alcohol.* Alcohol, disrupting the nervous system and leading to dehydration due to antidiuretic hormone inhibition, increases the risk of heat stroke [7, 8, 59]. Smoking cigarettes is known to cause fluctuations in body temperature. Tobacco use is associated with a 55% increase in adjusted odds of heat-related illness ( $p < 0.001$ ), although the association did not reach statistical significance for EHI [30].

*Impact of medications on heat stroke development.* The strongest statistically significant effect of a drug was observed for methylphenidate stimulants, which were associated with more than a fivefold increased likelihood of EHI among its users ( $p = 0.015$ ). Opioids nearly doubled the risk of EHI ( $p = 0.027$ ). Use of  $\alpha$ -blockers in the military resulted in a sixfold increase in EHI likelihood [30].  $\beta$ -blockers and nondihydropyridine calcium channel blockers impair the ability to increase cardiac output in response to heat stress and attenuate cutaneous vasodilatory response observed during physical exertion. Diuretics exacerbate the hypovolemic state of heat stroke and increase the risk of electrolyte disturbances. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers increase the risk of acute kidney injury associated with HS. Oral hypoglycemic agents (metformin, sulfonylurea derivatives, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors) also increase the risk of CHS during dehydration [58, 60]. Barbiturates or phenothiazines suppress reflex temperature regulation in general, while anticholinergic agents specifically suppress sweating and vasodilation.

*Genetic disorders* leading to structural malformations or functional deficits in eccrine sweat glands are associated with an increased risk of heat-related illnesses. Two such genetic disorders are discussed below [27].

*Cystic fibrosis* is a lethal autosomal recessive disease. It is caused by a mutation in the gene encoding the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR  $\text{Cl}^-$ ) channel, which facilitates the transport of salts and water across the apical membrane of epithelial cells and also regulates sodium transport. In cystic fibrosis, abnormal expression of CFTR  $\text{Cl}^-$  disrupts the flow of electrolytes through epithelial cells, affecting their secretion from exocrine tissues and ultimately leading to respiratory infections, as well as various gastrointestinal and endocrine disorders. Without functional CFTR, sweat ducts become impermeable to  $\text{Cl}^-$  and  $\text{Na}^+$ , resulting in their abnormally elevated concentrations in sweat. Such "salty" sweat ( $\text{Cl}^- > 60 \text{ mmol/L}$ ) is one of the main symptoms of cystic fibrosis. Disease manifestations include hyperthermia, dehydration, and circulatory collapse with hypochloremia [27].

*Ectodermal dysplasia.* The triad of hypodontia (missing teeth), hypotrichosis (sparse hair), and hypohidrosis is the clinical hallmark of hypohidrotic ectodermal dysplasia, also known as anhidrotic ectodermal dysplasia or Christ-Siemens-Touraine syndrome [27]. Mutations in genes impede the development of eccrine sweat glands. Even under neutral environmental conditions, children and adolescents with hypohidrotic ectodermal dysplasia demonstrate three to four times higher deep body temperature elevation during graded exercise testing [27, 61].

*Spinal cord injury* involves damage to the spinal cord or cauda equina, resulting in temporary or permanent disruption of motor, sensory, and autonomic function in body regions innervated by spinal nerves originating below the level of damage. After spinal cord injury, central thermoreceptors in the spinal cord below the lesion, and peripheral thermoreceptors in the skin, muscles, and internal organs, which transmit thermosensory information via spinal nerves below the injury, are neurologically disconnected from the hypothalamus. Therefore, the amount of thermosensory information received by the hypothalamus decreases proportionally to the level of injury [27].

The authors hope that the literature review of predisposing and contributing factors of inadvertent total body overheating will be useful for anesthesiologists, emergency and sports medicine physicians, rescue workers, specialized services, and social services in planning and implementing measures to prevent exogenous hyperthermic conditions.

## References

1. Laouadi A, Ji L, Shu C, et al. Overheating Risk Analysis in Long-Term Care Homes — Development of Overheating Limit Criteria. *Buildings*. 2023;13(2):390. doi: 10.3390/buildings13020390.
2. Sorensen C, Howard C, Prabhakaran P, et al. Heat illnesses in clinical practice. *BMJ*. 2022 Aug 9;378:e070762. doi: 10.1136/bmj-2022-070762.
3. Song O, Bian Gy, Chen L, et al. Expert consensus on standardized diagnosis and treatment for heat stroke. *People's Liberation Army Professional Committee of Critical Care Medicine. Military Medical Research*. 2016;3:1-10. doi: 10.1186/s40779-015-0056-z.
4. Morris A, Patel G. Heat Stroke. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537135/>.*
5. Fischer EM, Knutti R. Anthropogenic contribution to global occurrence of heavy precipitation and high temperature extremes. *Nature Climate Change*. 2015;5(6):560-564. doi: 10.1038/nclimate2617.
6. Kumar A, Singh DP. Heat stroke-related deaths in India: An analysis of natural causes of deaths, associated with the regional heatwave. *J Therm Biol*. 2021 Jan;95:102792. doi: 10.1016/j.jtherbio.2020.102792.
7. Leyk D. Physical work during heat stress: an often underestimated burden and danger. *Wehrmedizinische Monatsschrift*. 2018;62(10):354-356 (in German).
8. Leyk D, Hoiß J, Becker C, et al. Health Risks and Interventions in Exertional Heat Stress. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 Aug 5;116(31-32):537-544. doi: 10.3238/arztebl.2019.0537.
9. Wahab MA, Ghani ZBA, Shafie HB, et al. *Clinical Guidelines on Management of Heat Related Illness at Health Clinic and Emergency and Trauma Department, Ministry of Health, Emergency Services Unit, Medical Development Division Malaysia Mac*. 2016. 21 p.
10. Gronlund CJ. Racial and socioeconomic disparities in heat-related health effects and their mechanisms: a review. *Curr*

*Epidemiol Rep*. 2014 Sep 1;1(3):165-173. doi: 10.1007/s40471-014-0014-4.

11. Parsons IT, Stacey MJ, Woods DR. Heat Adaptation in Military Personnel: Mitigating Risk, Maximizing Performance. *Front Physiol*. 2019 Dec 17;10:1485. doi: 10.3389/fphys.2019.01485.
12. Dayer MJ, Green I. Mortality during marathons: a narrative review of the literature. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*. 2019;5:e000555. doi: 10.1136/bmjsem-2019-000555.
13. Davis BC, Tillman H, Chung RT, et al. Acute Liver Failure Study Group. Heat stroke leading to acute liver injury & failure: A case series from the Acute Liver Failure Study Group. *Liver Int*. 2017 Apr;37(4):509-513. doi: 10.1111/liv.13373.
14. De Han PJ, Warren KC, Buchanan BK, De Groot DW. Gastrointestinal Associated Exertional Heat Stroke. *Curr Sports Med Rep*. 2023 Apr 1;22(4):117-119. doi:10.1249/JSR.0000000000001054.
15. Kiyatkin EA, Sharma HS. Permeability of the blood-brain barrier depends on brain temperature. *Neuroscience*. 2009 Jul 7;161(3):926-39. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.04.004.
16. Lipman GS, Gaudio FG, Kurt PE, et al. Wilderness Medical Society Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Heat Illness: 2019 Update. *Wilderness & Environmental Medicine*. 2019;30(4S): S33-S46. doi: 10.1016/j.wem.2018.10.004.
17. Nikolayeva OV, Shevchenko OM, Pavlova OO, et al. Exogenous factors of the disease: method. order from the discipline "Pathological Physiology" for the preparation of undergraduate students; specialty "Nursing". Kharkiv: KhNMU; 2016. 12 p. (in Ukrainian).
18. Laitano O, Oki K, Leon LR. The Role of Skeletal Muscles in Exertional Heat Stroke Pathophysiology. *Int J Sports Med*. 2021 Jun;42(8):673-681. doi: 10.1055/a-1400-9754.
19. De Korte JQ, Bongers CCWG, Catoire M, et al. Cooling vests alleviate perceptual heat strain perceived by COVID-19 nurses. *Temperature*. 2022;9(1):103-113. doi: 10.1080/23328940.2020.1868386.
20. Weilhhammer V, Schmid J, Mittermeier I, et al. Extreme weather events in Europe and their health consequences — a systematic review. *Int J Hyg Environ Health*. 2021;233:113688. doi: 10.1016/j.ijheh.2021.113688.
21. Oka K, Honda Y, Phung VLH, Hijioka Y. Prediction of climate change impacts on heatstroke cases in Japan's 47 prefectures with the effect of long-term heat adaptation. *Environ Res*. 2023 Sep 1;232:116390. doi: 10.1016/j.envres.2023.116390.
22. Misra M. Excessive Sweating and Heat Intolerance. *Endocrine Conditions in Pediatrics*. Springer, Cham. 2021:139-141. doi: 10.1007/978-3-030-52215-5\_23.
23. Venugopal V, Krishnamoorthy M, Venkatesan V, et al. Association between occupational heat stress and DNA damage in lymphocytes of workers exposed to hot working environments in a steel industry in Southern India. *Temperature (Austin)*. 2019 Jul 22;6(4):346-359. doi: 10.1080/23328940.2019.1632144.
24. Verbin HB, Zhebrovskiy SB, Petrachkov OV, et al. Endurance and survival on the battlefield tutorial. Kyiv: National Defence University of Ukraine; 2019. 188 p. (in Ukrainian).
25. Garcia CK, Renteria LI, Leite-Santos G, et al. Exertional heat stroke: pathophysiology and risk factors. *BMJ Med*. 2022 Oct 11;1(1):e000239. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000239.
26. Nose H, Kamijo YI, Masuki S. Interactions between body fluid homeostasis and thermoregulation in humans. *Handb Clin Neurol*. 2018;156:417-429. doi: 10.1016/B978-0-444-63912-7.00025-4.
27. Cramer MN, Gagnon D, Laitano O, Crandall CG. Human temperature regulation under heat stress in health, disease, and injury. *Physiol Rev*. 2022 Oct 1;102(4):1907-1989. doi: 10.1152/physrev.00047.2021.



28. Looney DP, Sanford DP, Li P, et al. Formulae for calculating body surface area in modern U.S. Army Soldiers. *J Therm Biol.* 2020 Aug;92:102650. doi: 10.1016/j.jtherbio.2020.102650.
29. Jang FF, Khaskheli MA, Malik A, et al. Body Mass Index Influences on Exertional Heat Stroke Risk in Young Healthy Males and Females. *PJMHS.* 2023 Feb;17(02):247-248. doi: 10.53350/pjmhs2023172247.
30. Nelson DA, Deuster PA, O'Connor FG, Kurina LM. Timing and Predictors of Mild and Severe Heat Illness among New Military Enlistees. *Med Sci Sports Exerc.* 2018 Aug;50(8):1603-1612. doi: 10.1249/MSS.0000000000001623.
31. Sorensen C, Hess J. Treatment and Prevention of Heat-Related Illness. *N Engl J Med.* 2022 Oct 13;387(15):1404-1413. doi: 10.1056/NEJMcп2210623.
32. Yezi S, Yassin Y, Ghallab S, et al. Classic heat stroke in a desert climate: A systematic review of 2632 cases. *J Intern Med.* 2023 Jul;294(1):7-20. doi: 10.1111/joim.13633.
33. Speakman JR. Obesity and thermoregulation. *Handb Clin Neurol.* 2018;156:431-443. doi: 10.1016/B978-0-444-63912-7.00026-6.
34. Osilla EV, Marsidi JL, Shumway KR, et al. Physiology, Temperature Regulation. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507838/.*
35. Kenney WL, Wolf ST, Dillon GA, et al. Temperature regulation during exercise in the heat: insights for the aging athlete. *J Sci Med Sport.* 2021;24:739-746. doi: 10.1016/j.jsams.2020.12.007.
36. Gravel H, Chaseling GK, Barry H, et al. Cardiovascular control during heat stress in older adults: time for an update. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021;320:H411-H416. doi: 10.1152/ajpheart.00536.2020.
37. Bondar MV, Pilipenko MM, Ovsiienko TV, Nevmerzhitskiy IM. Hyperthermic syndromes: etiology, pathogenesis, diagnosis and intensive therapy. *Meditsina nevidkladnikh staniv.* 2018;2(89):7-16. doi: 10.22141/2224-0586.2.89.2018.126596 (in Ukrainian).
38. Székely M, Garai J. Chapter 23: Thermoregulation and age. *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier 2018;156:377-395. doi: 10.1016/B978-0-444-63912-7.00023-0.
39. Arlegui L, Smallcombe JW, Fournet D, et al. Body mapping of sweating patterns of pre-pubertal children during intermittent exercise in a warm environment. *Eur J Appl Physiol.* 2021;121:3561-3576. doi: 10.1007/s00421-021-04811-4.
40. Alele F, Malau-Aduli B, Malau-Aduli A, Crowe M. Systematic review of gender differences in the epidemiology and risk factors of exertional heat illness and heat tolerance in the armed forces. *BMJ Open.* 2020 Apr 6;10(4):e031825. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031825.
41. D'Souza AW, Notley SR, Kenny GP. The Relation between Age and Sex on Whole-Body Heat Loss during Exercise-Heat Stress. *Med Sci Sports Exerc.* 2020 Oct;52(10):2242-2249. doi: 10.1249/MSS.0000000000002373.
42. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, et al. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner J.* 2015 Spring;15(1):58-69.
43. Smallcombe JW, Puhenthirar A, Casasola W, et al. Thermoregulation during pregnancy: a controlled trial investigating the risk of maternal hyperthermia during exercise in the heat. *Sports Med.* 2021;51:2655-2664. doi: 10.1007/s40279-021-01504-y.
44. Kravets OV, Ploshchenko YuO, Yekhalov VV. Stress-induced hyperthermia (literature review). *Pain, Anaesthesia & Intensive Care.* 2024;1(106):32-38. doi: 10.25284/2519-2078.1(106).2024.300622 (in Ukrainian).
45. Muniz-Pardos B, Angeloudis K, Guppy FM, et al. Ethical dilemmas and validity issues related to the use of new cooling technologies and early recognition of exertional heat illness in sport. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine.* 2021;7:e001041. doi: 10.1136/bmjsem-2021-001041.
46. Rublee C, Dresser C, Giudice C, et al. Evidence-Based Heatstroke Management in the Emergency Department. *West J Emerg Med.* 2021 Feb 26;22(2):186-195. doi: 10.5811/westjem.2020.11.49007.
47. Leon LR, Bouchama A. Heat stroke. *Compr Physiol.* 2015 Apr;5(2):611-47. doi: 10.1002/cphy.c140017.
48. Gossack-Keenan K, Yeom DS, Kanu J, et al. Heatstroke presentations to urban hospitals during BC's extreme heat event: lessons for the future. *CJEM.* 2024 Feb;26(2):111-118. doi: 10.1007/s43678-023-00622-y.
49. Christodoulou DK. Exertional heat stroke associated with acute liver failure in a young refugee. Implications in the era of social-economic crisis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2019 Sep;28(3):363-365. doi: 10.15403/jgld-302.
50. Miyake Y. Pathophysiology of Heat Illness: Thermoregulation, risk factors, and indicators of aggravation. *JMAJ.* 2013;56(3):167-173.
51. Alayyannur PA, Ramdhan DH. Relationship of heat stress with acute kidney disease and chronic kidney disease: A literature review. *Journal of Public Health Research.* 2022;11(2). doi: 10.1177/22799036221104149.
52. Wijaya RI, Soemarmo DS. Chronic Kidney Disease in Hospital Cooks. *Case Report. eJKI.* 2022;10(3):271-275. doi: 10.23886/ejki.10.125.271.
53. Chaplik V, Oliynik P, Tsegelskiy A. Emergency military surgery. Kyiv: Nash format; 2015. 355-363 (in Ukrainian).
54. Filingeri D, Chaseling G, Christogianni A, et al. Individualized analysis of skin thermosensory thresholds and sensitivity in heat-sensitive people with multiple sclerosis. *Temperature (Austin).* 2021;8:21-29. doi: 10.1080/23328940.2020.1769007.
55. Paul DA, Qureshi AR, Rana AQ, et al. Peripheral neuropathy in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2020;41:2691-2701. doi: 10.1007/s10072-020-04407-4.
56. Akerman AP, Notley SR, Sigal RJ, et al. Impact of uncomplicated controlled hypertension on thermoregulation during exercise-heat stress. *J Hum Hypertens.* 2021;35:880-883. doi: 10.1038/s41371-020-00402-6.
57. Van den Broecke A, Van Coile L, Decruyenaere A, et al. Epidemiology, causes, evolution and outcome in a single-center cohort of 1116 critically ill patients with hypoxic hepatitis. *Ann Intensive Care.* 2018 Jan 30;8(1):15. doi: 10.1186/s13613-018-0356-z.
58. Cui J, Sinoway LI. Cardiovascular responses to heat stress in chronic heart failure. *Current Heart Failure Reports.* 2014;11(2):139-145. doi: 10.1007/s11897-014-0191-y.
59. De Castro RRT, Filho RC, da Nóbrega ACL. Fulminant liver failure in a street runner: Effects of heat stroke. *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2018;64(3):208-211. doi: 10.1590/1806-9282.64.03.208.
60. Marchand M, Gin K. The Cardiovascular System in Heat Stroke. *Review. CJC Open.* 2022;4:158-163. doi: 10.1016/j.cjco.2021.10.002.
61. Dzyak LA, Klygunenko OM, Yekhalov VV, et al. Mechanical asphyxia. Dnipro: LIRA; 2019. 188 p. (in Ukrainian).

Received 29.09.2024  
 Revised 10.10.2024  
 Accepted 19.10.2024

**Information about authors**

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>

Vasyl Yekhalov, 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: sesualiy@gmail.com; phone: +380 (63) 276-64-35; <https://orcid.org/0000-0001-5373-3820>

Vladyslav 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>

Denys Myronov, PhD in Medicine, Assistant, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: mironoffdv@gmail.com; phone: +380 (66) 726-80-53; <https://orcid.org/0009-0003-3769-7585>

Danylo Martynenko, Internist at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: kubacty@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0003-1265-9438>

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

**Authors' contribution.** O. Kravets, V. Sedinkin — conceptualization, editing; V. Yekhalov — original text writing; D. Myronov, D. Martynenko — editing, translation.

*Кравець О.В., Єхалов В.В., Седінкін В.А., Миронов Д.В., Мартиненко Д.А.*

*Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна*

**Тригерні фактори загального перегрівання організму (науковий огляд)**

**Резюме.** Згідно зі світовою статистикою, протягом останніх двох десятиліть приблизно 489 000 людей щорічно помирають від спеки. Більш високі температури пов'язані з підвищеним ризиком смертності від нещасних випадків загалом та чотирьох основних підтипів (дорожньо-транспортні пригоди, падіння, утоплення й ненавмисні травми). Підвищення температури та періоди аномально спекотної погоди вже збільшують глобальну небезпеку для здоров'я населення й спричиняють значні економічні втрати. Смертність від загального перегрівання висока та коливається від 33 до 80 %, а термінальними станами є шок, аритмія, інфаркт міокарда, ниркова недостатність і неврологічна дисфункція. Залишкові неврологічні розлади спостерігалися в 17 % людей, які

вижили. Загальне перегрівання вражає військових, спортсменів, працівників гарячого виробництва й цивільних громадян, які зазнають ненавмисного перегрівання організму або мають сформовані фактори його ризику. Тому сьогодні визначення факторів ризику загального ненавмисного перегрівання організму та по можливості запобігання їм є актуальним. Своєчасне виявлення та профілактика факторів, що спричиняють екзогенну гіпертермію і сприяють її розвитку, дозволить медичним і соціальним працівникам обмежити ушкоджуючий вплив високих температур на здоров'я населення.

**Ключові слова:** загальне перегрівання; сприятливі фактори; передумови; групи ризику

УДК 616.895.4-616.89-02-042.73:134.9

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.8.2024.1806>Абдулмаєв Р.Я.<sup>1</sup>, Лурін І.А.<sup>2,3</sup>, Гречаник О.І.<sup>4</sup>, Абдулмаєв Р.Р.<sup>1</sup>, Посохов М.Ф.<sup>5</sup>, Ібрагімова К.Н.<sup>1</sup>, Казмірчук К.А.<sup>4</sup><sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна<sup>2</sup>Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна<sup>3</sup>ДНУ «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» ДУС, м. Київ, Україна<sup>4</sup>Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна<sup>5</sup>ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків, Україна

## Ультразвукова діагностика вогнепальних ушкоджень великих артеріальних судин шиї

**Резюме. Актуальність.** Наявність великих судин, безліч життєво важливих структур та незахищеність шиї робить цю ділянку тіла особливо уразливою для різних травм, зокрема вогнепальних поранень. **Мета:** оцінити можливості ультрасонографії в діагностиці вогнепальних ушкоджень великих артеріальних судин шиї. **Матеріали та методи.** Проведено аналіз результатів ультрасонографії у діагностиці вогнепальних ушкоджень великих судин шиї у 53 поранених. Візуалізація великих судин шиї проводилася за допомогою лінійного та мікроконвексного датчиків у частотному діапазоні 5–10 та 4–9 МГц на апараті Philips HD11. **Результати.** Ушкодження загальної сонної артерії зафіксовано у 38 випадках, внутрішньої сонної артерії — у 23, зовнішньої сонної артерії — у 21, підключичної артерії — у 24, хребетної артерії — у 15. Були виявлені такі типи ушкоджень: відрив інтими з формуванням клаптя — у 27 випадках, відшарування інтими — у 45 випадках, псевдоаневризми — у 49 випадках. Статистично вірогідна відмінність ( $P < 0,01$ ) була виявлена між кількістю псевдоаневризм та відривом інтими з формуванням клаптя ( $P < 0,01$ ). Серед ушкоджень загальної сонної артерії псевдоаневризми зустрічалася вірогідно частіше, ніж відрив інтими з формуванням клаптя ( $P < 0,01$ ) та відшарування інтими ( $P < 0,05$ ). Пошкодження загальної сонної артерії діагностувалося статистично вірогідно частіше, ніж внутрішньої сонної артерії ( $P < 0,05$ ) та зовнішньої сонної артерії ( $P < 0,01$ ), підключичної артерії ( $P < 0,05$ ), а також хребетної артерії ( $P < 0,001$ ). **Висновки.** Ультрасонографія дозволяє виявити ушкодження всіх великих артерій шиї, отримані за бойової травми. Псевдоаневризми статистично вірогідно переважають над відривом інтими з формуванням клаптя та розшаруванням шарів стінки артерій шиї. Ультрасонографія має достатню чутливість (87,8%), специфічність (60,9%) і точність (82,6%) у діагностиці вогнепальних пошкоджень великих артерій шиї, а також у діагностиці псевдоаневризми (93, 75, 90,2% відповідно).

**Ключові слова:** ультрасонографія; великі судини шиї; вогнепальне ушкодження судин шиї

### Вступ

Наявність великих судин, безліч життєво важливих структур та незахищеність шиї робить цю ділянку тіла особливо уразливою для різних травм [1]. Ушкодження судинної сітки шиї пов'язані з високим ризиком серйозних ускладнень та смертності. Травма загальної або внутрішньої сонної артерії пов'язана з найвищим ризиком захворюваності [2–4]. Патологічні ефекти вогнепального поранення залежатимуть від кількості

переданої енергії, швидкості передачі та потоку енергії, на які впливають дальність, тип пострілу, розміри уламків [5]. Частота ушкоджень судин варіює залежно від критеріїв і чутливості застосовуваного методу діагностики. За даними U.K. Vodanapally та співавт. (2015), чутливість КТ-ангіографії (КТА) для виявлення артеріальних ушкоджень становила від 75,7 до 82,2%, специфічність — від 96,4 до 98,4%. Результати КТА у діагностиці ушкоджень внутрішньої сонної артерії варіювали

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

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

Для кореспонденції: Абдуллаєв Різван Ягубович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри ультразвукової та функціональної діагностики, ННІ післядипломної освіти, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: rizvanabdullaiev@gmail.com; тел.: +380(97) 237-19-19

For correspondence: Rizvan Ya. Abdullaiev, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: rizvanabdullaiev@gmail.com; phone: +380(97) 237-19-19

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



від 92,8 до 100 %, для ушкоджень хребетної артерії — від 88,9 до 94,4 %. Навпаки, чутливість КТА була обмежена для ушкоджень зовнішньої сонної артерії — від 63,4 до 70 % [6]. При КТА у пацієнтів із закритою травмою голови та шиї ушкодження сонної артерії виявляється у 1,07 %, хребетної артерії — у 0,53 %, а при переломах шийного відділу хребта ушкодження хребетних артерій досягають 53 % [7].

Типи ушкоджень судин шиї включають розшарування стінки з утворенням псевдоаневризми, відрив інтими, артеріальний або венозний тромбоз, утворення артеріовенозної фістули і повний розрив. Артеріовенозна фістула сонної артерії найчастіше виникає внаслідок тупої травми шиї. Вона рідко виявляється в гострій фазі після травми і дуже схильна до ускладнень, як-от тяжка серцева недостатність, миготлива аритмія та дистальна емболія. Наявність постійного відчуття тиску в шиї, перебоїв у роботі серця, уповільнення серцевого ритму є підозрілими клінічними симптомами наявності артеріовенозної фістули [8, 9].

Псевдоаневризма утворюється, коли розрив стінки кровоносних судин призводить до накопичення крові між шарами стінки. Справжня аневризма характеризується випинанням всіх трьох шарів стінки кровоносної судини. Псевдоаневризми, як правило, мають високий ризик розриву, пов'язаний з об'ємом кровотоку між стінкою судини та аневризмою [10].

Ушкодження сонної артерії найчастіше виникає внаслідок проникної травми шиї та несе високий ризик смертності. Було запропоновано класифікацію ушкоджень сонної артерії від ступеня I (мінімальне пошкодження інтими або її нерівність) до ступеня V (повний розрив судини) [11]. У таких ситуаціях потрібна точна діагностика характеру ушкодження. Ультразвукове дослідження в режимі кольорового доплера особливо корисне у випадках, коли КТА неможлива у нестабільних пацієнтів [12, 13]. Ультразвукова доплерографія дозво-

ляє реєструвати кровотік із сонної артерії у яремну вену та спектральну артеріалізацію у яремній вені [5, 13, 14].

Вивчення особливостей ураження судин шиї за допомогою триплексної ультрасонографії, визначення статистичної значущості отриманих результатів є актуальним завданням.

**Мета:** оцінити можливості ультрасонографії в діагностиці вогнепальних ушкоджень великих судин шиї.

## Матеріали та методи

Проведено аналіз результатів ультрасонографії у триплексному режимі у діагностиці вогнепальних ушкоджень великих судин шиї у 63 поранених. Вік пацієнтів варіював у межах 27–46 років, у середньому становив  $31 \pm 4$  роки. Візуалізація великих судин шиї проводилася за допомогою лінійного та мікроконвексного датчиків у частотному діапазоні 5–10 та 4–9 МГц на апараті Philips HD11.

Статистичний аналіз проводився непараметричним методом Манна — Уїтні. При величині  $p < 0,05$  різницю між порівнюваними групами вважали статистично значущою. Визначали чутливість, специфічність і точність ультрасонографії у триплексному режимі у діагностиці вогнепальних ушкоджень великих судин шиї.

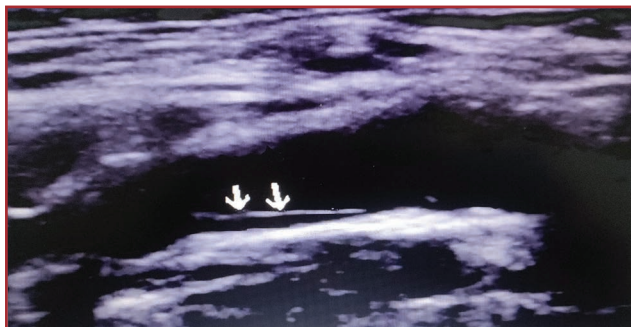
## Результати

Ушкодження загальної сонної артерії зафіксовано у 38 випадках, внутрішньої сонної артерії — у 23, зовнішньої сонної артерії — у 21, підключичної артерії — у 24, хребетної артерії — у 15. Були виявлені такі типи ушкоджень: відрив інтими з формуванням клаптя — у 27 випадках, відшарування інтими — у 45 випадках, псевдоаневризма — у 49 випадках. Як видно з табл. 1, загальна кількість ушкоджень судин шиї у 53 поранених становила 121, з них відшарування інтими з утворенням клаптя — у 27 випадках, розшарування — у 45, псевдоаневризма — у 49.

Таблиця 1. Типи бойових ушкоджень великих артерій шиї, n (%)

Ушкоджені судини	Типи ушкоджень			Усього
	Відрив інтими з формуванням клаптя	Відшарування інтими	Псевдоаневризма	
	1	2	3	
Загальна сонна артерія	8 (6,6 ± 2,3)	9 (7,4 ± 2,4)	21 (17,4 ± 3,4) $P_{3-1} < 0,01$ $P_{3-2} < 0,05$	38 (31,4 ± 4,2)
Внутрішня сонна артерія	6 (5 ± 2)	8 (6,6 ± 2,3)	9 (7,4 ± 2,4)	23 (19 ± 3,6) $P < 0,05^*$
Зовнішня сонна артерія	5 (4,1 ± 1,8)	8 (6,6 ± 2,3)	7 (5,8 ± 2,1)	20 (16,5 ± 3,4) $P < 0,01^*$
Підключична артерія	6 (5 ± 2)	7 (5,8 ± 2,1)	11 (9,1 ± 2,6)	24 (19,8 ± 3,6) $P < 0,05^*$
Хребетна артерія	4 (3,3 ± 1,6)	9 (7,4 ± 2,4)	3 (2,5 ± 1,4)	16 (13,2 ± 3,1) $P < 0,001^*$
Усього	29 (24 ± 3,9)	41 (33,9 ± 4,3)	51 (42,1 ± 4,5) $P_{3-1} < 0,01$	121

Примітки: \* — відмінність порівняно із загальною сонною артерією,  $P_{1-3}$  — між типами ушкоджень.



**Рисунок 1. Відрив інтими внутрішньої сонної артерії з утворенням клаптя (стрілки)**

Як видно з табл. 1, відрив інтими з формуванням клаптя відзначався у 29 (24,0 ± 3,9 %) випадках, відшарування інтими — у 41 (33,9 ± 4,3 %), псевдоаневризми — у 51 (42,1 ± 4,5 %). Відрив інтими з формуванням клаптя загальної сонної артерії спостерігався у 8 (6,6 ± 2,3 %) випадках, внутрішньої сонної артерії — у 6 (5,0 ± 1,9 %), зовнішньої сонної артерії — у 5 (4,1 ± 1,8 %), підключичної артерії — у 6 (5 ± 2 %), хребетної артерії — у 4 (3,3 ± 1,6 %) відповідно. Відшарування інтими загальної сонної артерії спостерігалося у 9 (7,4 ± 2,4 %) випадках, внутрішньої та зовнішньої сонної артерії — у 8 (6,6 ± 2,3 %), підключичної артерії — у 7 (5,8 ± 2,1 %), хребетної артерії — у 9 (7,4 ± 2,4 %) відповідно. Псевдоаневризми загальної сонної артерії спостерігалося у 21 (17,4 ± 3,4 %) випадку, внутрішньої сонної артерії — у 9 (7,4 ± 2,4 %), зовнішньої сонної артерії — у 7 (5,8 ± 2,1 %), підключичної артерії — у 11 (9,1 ± 2,6 %), хребетної артерії — у 3 (2,5 ± 1,4 %) відповідно.

Статистично вірогідна відмінність ( $P < 0,01$ ) була виявлена між кількістю псевдоаневризм та відривом інтими з формуванням клаптя ( $P < 0,01$ ). Серед ушкоджень загальної сонної артерії псевдоаневризми зустрічалася вірогідно частіше, ніж відрив інтими з формуванням клаптя ( $P < 0,01$ ) та відшарування інтими ( $P < 0,05$ ). Як видно з табл. 1, пошкодження загальної сонної артерії діагностувалося статистично вірогідно частіше,

ніж внутрішньої ( $P < 0,05$ ) та зовнішньої ( $P < 0,01$ ) сонної артерії, підключичної ( $P < 0,05$ ), а також хребетної ( $P < 0,001$ ).

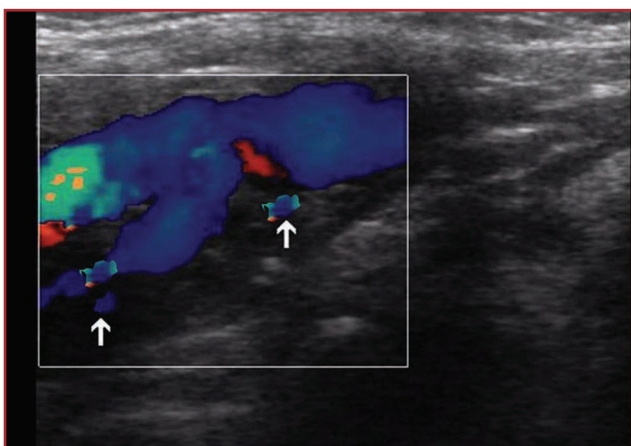
У табл. 2 наведено результати ультразвукової діагностики ушкоджень великих артерій шиї, виявлених при КТ з контрастуванням. У 86 випадках результати УЗД були істинно позитивними (ІП), у 13 — хибнонегативними (ХН), у 14 — істинно негативними (ІН), у 9 — хибнопозитивними (ХП). Чутливість УЗД становила 87,8 %, специфічність — 60,9 %, точність — 82,6 %, позитивна передбачувальна цінність — 90,5 %, негативна передбачувальна цінність — 48,1 % відповідно (табл. 2).

**Таблиця 2. Результати ультразвукової діагностики ушкоджень великих артерій шиї, %**

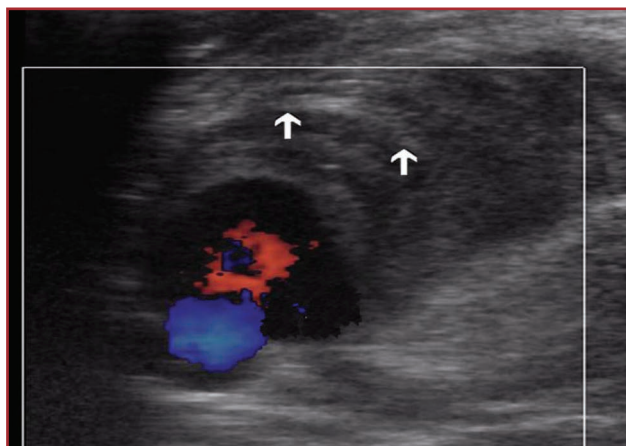
Пошкодження великих артерій шиї, яке діагностовано при контрастній КТ (n = 121)			
Є (n = 98)		Немає (n = 23)	
ІП = 86	ХН = 12	ІН = 14	ХП = 9
Чутливість		87,8	
Специфічність		60,9	
Точність		82,6	
Позитивна передбачувальна цінність		90,5	
Негативна передбачувальна цінність		53,8	

Діагностика ураження артерій за типом відриву інтими з формуванням клаптя ґрунтувалася на візуалізації тонкої гіперехогенної лінійної структури, що флотує (звисає) дистальним кінцем у просвіті судини, здатної викликати турбулентність або нерівномірність потоку при кольоровому доплері за відсутності кольорових сигналів (рис. 1).

Розшарування стінки артерії визначається при УЗД як гіперехогенна рухома ділянка інтими, що розділяє судину на істинний і хибний просвіти. Справжній просвіт розширюється у систолі та звужується в діастолі



**Рисунок 2. Розшарування стінки внутрішньої сонної артерії внаслідок мінно-вибухового поранення. Визначається тромбоз хибного каналу. У режимі кольорового доплера кровотік у просвіті хибного каналу задньої стінки внутрішньої сонної артерії відсутній (стрілки)**



**Рисунок 3. Утворення псевдоаневризми загальної сонної артерії внаслідок мінно-вибухового осколкового поранення (стрілки)**

кровотоку. Хибний просвіт, навпаки, зменшується у систолі та розширюється у діастолі. Швидкість кровотоку в справжньому просвіті вища, ніж у хибному (рис. 2).

Псевдоаневризма формується, коли порушення в стінці кровоносних судин призводить до накопичення крові між шарами стінки. Справжня аневризма характеризується випинанням всіх трьох шарів стінки кровоносних судин. Псевдоаневризма, як правило, має високий ризик розриву, який пов'язаний з об'ємом кровотоку між стінкою судини та стінкою аневризми. При псевдоаневризмі відбувається турбулентний потік усередині стінки судини, який виявляється при ультразвуковому дослідженні в кольоровому режимі (рис. 3).

**Таблиця 3. Результати ультразвукографії в діагностиці псевдоаневризми великих артерій шиї, %**

Псевдоаневризма, яка діагностована при контрастній КТ (n = 51)			
Є (n = 43)		Немає (n = 8)	
ІП = 40	ХН = 3	ІН = 6	ХП = 2
Чутливість		93	
Специфічність		75	
Точність		90,2	
Позитивна передбачувальна цінність		95,2	
Негативна передбачувальна цінність		66,7	

У табл. 3 наведено результати ультразвукографії в діагностиці псевдоаневризм великих артерій шиї, виявлених при КТ з контрастуванням. У 40 випадках результати УЗД були істинно позитивними, у 3 — хибнонегативними, у 6 — істинно негативними, у 2 — хибнопозитивними. Чутливість УЗД становила 93 %, специфічність — 75 %, точність — 90,2 %, позитивна передбачувальна цінність — 95,2 %, негативна передбачувальна цінність — 66,7 % відповідно (табл. 3).

## Обговорення

Вогнепальні поранення — це складні травматичні ушкодження, спричинені проникненням у тіло снарядів різного типу [15]. Лікування травми може бути складним, а іноді і резистентним, оскільки шия містить безліч життєво важливих структур. Вони можуть являти собою діагностичну та терапевтичну дилему у відділенні невідкладної допомоги [15–18].

Вогнепальні поранення є другою за частотою причиною летальних травматичних ушкоджень. У сучасних війнах значна частка ушкоджень великих судин припадає на осколкові та вибухові поранення. У переважній більшості випадків ушкодження артерій відбуваються внаслідок проникної травми. Поверхнєве розташування загальної сонної артерії збільшує ризик ушкодження. Ушкодження хребтної артерії найчастіше відбувається при переломах тіл хребців [3].

У раніше опублікованих роботах наведено дані про ушкодження м'яких тканин і крупних абдомінальних судин при безлічі травм різного генезу, зокрема при бойових пораненнях [19]. В опублікованих роботах з діагностики посттравматичних пошкоджень м'яких тканин і кісткових структур в основному наведені результати комп'ютерної томографії [20].

Нами встановлено, що псевдоаневризма зустрічається значно частіше, ніж відрив інтими з утворенням клаптя та розшарування шарів стінки артерій шиї. Ушкодження загальної сонної артерії трапляються частіше, ніж інших артеріальних судин шиї.

## Висновки

Ультрасонографія дозволяє виявити ушкодження всіх великих артерій шиї, отримані через бойову травму. Псевдоаневризми статистично вірогідно переважають над відривом інтими з формуванням клаптя та розшаруванням шарів стінки артерій шиї. Ультрасонографія має достатню чутливість (87,8 %), специфічність (60,9 %) і точність (82,6 %) у діагностиці вогнепальних ушкоджень великих артерій шиї, а також у діагностиці псевдоаневризми (93, 75, 90,2 % відповідно).

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

**Внесок авторів.** Абдуллаєв Р.Я. — аналіз отриманих результатів і підготовка статті; Лурін І.А. — корекція виконаної роботи і аналіз отриманих результатів; Гречанник О.І. — ультрасонографія пацієнтів, аналіз отриманих результатів і підготовка статті; Абдуллаєв Р.Р. — аналіз літературних джерел і підготовка статті, аналіз отриманих результатів; Посохов М.Ф., Ібрагімова К.Н., Казмірчук К.А. — аналіз літературних джерел.

## Список літератури

1. Strudwick K, McPhee M, Bell A, Martin-Khan M, Russell T. Review article: Best practice management of neck pain in the emergency department (part 6 of the musculoskeletal injuries rapid review series). *Emerg Med Australas*. 2018 Dec;30(6):754-772.
2. Teixeira F, Menegozzo CA, Netto SD. Safety in selective surgical exploration in penetrating neck trauma. *World J Emerg Surg*. 2016;11:32.
3. Wang D, Zhao Yi, Cha D, Fang P, Liu Y. Penetrating neck trauma with common carotid artery injury caused by a percussive drill a case report. *Medicine*. 2019;98:22. doi: 10.1097/MD.00000000000015750.
4. Coleman KC, Hudnall A, Daniel J, Pillai L, Borgstrom DC, Wilson A, Bardes JM. Penetrating Trauma to the Neck: Utilizing Your Vascular Toolkit. *J Trauma Acute Care Surg*. 2021 Aug 1;91(2):e51-e54. doi: 10.1097/TA.0000000000003159. PMID: PMC8369043.
5. Pinto A, Russo A, Reginelli A, Iacobellis F, Di Serafino M, Giovine S, Romano L. Gunshot Wounds: Ballistics and Imaging Findings. *Seminars in Ultrasound CT MR*. 2019 Feb;40(1):25-35.
6. Bodanapally UK, Dreizin D., Sliker CW, Boscak AR, Reddy RP. Vascular Injuries to the Neck After Penetrating Trauma: Diagnostic Performance of 40- and 64-MDCT Angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Oct;205(4):866-872. doi: 10.2214/AJR.14.14161. PMID: 26397338.



7. Klein Y, Arieli I, Sagiv S. Cervical spine injuries in civilian victims of explosions: Should cervical collars be used? *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;80(6):985-988.
8. Lebowitz C, Matzon JL. Arterial Injury in the Upper Extremity: Evaluation, Strategies and Anticoagulation Management. *Hand Clin.* 2018 Feb;34(1):85-95.
9. Abdullaiev RYa, Grechanyk EI, Kulikova FI, Khvisiuk AN, Cherednichenkov NA and Kogut AV. Ultrasonography in the Diagnosis of Gunshot Injuries of the Neurovascular Bundle of the Extremities *EC Neurology* 10.11 (2018).
10. Mahmoud MZ, Saadi MA, Abuderman A et al. "To-and-fro" waveform in the diagnosis of arterial pseudoaneurysms. *World J Radiol.* 2015;7(5):89-99. PMID: 4444605.
11. Foreman PM, Griessenauer CJ, Kicielinski KP et al. Reliability assessment of the Biffl Scale for blunt traumatic cerebrovascular injury as detected on computer tomography angiography. *J Neurosurg.* 2017 Jul;127(1):32-35. PMID: 27767400.
12. Crilly SM, McElroy E, Ryan J. et al. "Mixed" trauma to the carotid artery in a mixed martial arts injury -A case report and review of the literature. *Radiology Case.* 2018 May;12(5):1-11. doi: 10.3941/jrcr.v12i5.3234.
13. DeSouza IS, Benabbas R, McKee S, Zangbar B, Jain A, Paladino L, Boudourakis L, Sinert R. Accuracy of Physical Examination, Ankle-Brachial Index, and Ultrasonography in the Diagnosis of Arterial Injury in Patients With Penetrating Extremity Trauma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2017 Aug;24(8):994-1017.
14. Abdullaiev RYa, Yefimenko AS, Sysun LA, Logvinenko AV, Posokhov NF, Abdullaie RR, Dudnik TA, Kyrychenko AQ, Tomakh NV. Sonographic characteristics of carotid atherosclerosis in patients with ischemic stroke. *Azerbaijan Medical Journal.* 2024;1:5-12.
15. Stefanopoulos PK, Pinalidis DE, Hadjigeorgiou GF, Filippakis KN. Wound ballistics 101: the mechanisms of soft tissue wounding by bullets. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2017 Oct;43(5):579-586.
16. Prichayudh S, Choadrachata-Anun J, Sriussadaporn S. Selective management of penetrating neck injuries using "no zone" approach. *Injury* 2015;49:1720-5.
17. Sandstrom CK, Nunez DB. Head and Neck Injuries: Special Considerations in the Elderly Patient. *Neuroimaging Clin N Am.* 2018 Aug;28(3):471-481.
18. Richard SA, Zhang CW, Wu C, Ting W, Xiaodong X. Traumatic Penetrating Neck Injury with Right Common Carotid Artery Dissection and Stenosis Effectively Managed with Stenting: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Vasc Med.* 2018;2018:4602743.
19. Abdullayev RY, Lurin IA, Bely VYa, Kulikova FI, Zarutski YaL, Solodyanikova OI. Ultrasonographic and X-ray diagnosis of abdominal injuries from gunshot wounds. *Azerbaijan Medical Journal.* 2023;2:21-27.
20. Speelman ES, Brocx B, Wilbers JE. The influence of arm positions on abdominal image quality of whole-body computed tomography in trauma: systematic review. *Emerg. Radiol.* 2020;27:141-150.

Отримано/Received 01.10.2024

Рецензовано/Revised 12.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 21.10.2024

#### Information about authors

Rizvan Ya. Abdullaiev, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: rizvanabdullaiev@gmail.com; phone: +380 (97) 237-19-19; <https://orcid.org/0000-0002-8456-7332>

Ihor A. Lurin, MD, DSc, PhD, Professor, Major General of the Medical Service, Academician and Vice President of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: lurinam@ukr.net, lurin.igor@icloud.com; phone: +380 (50) 135-30-39; Chief Research Fellow, Scientific Department of Medical Care Organization, State Scientific Institution "Center of Innovative Healthcare Technologies" of the State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6280-1725>

Olena I. Grechanyk, PhD in Medicine, Colonel of the Medical Service, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; e-mail: greshanyk@gmail.com; phone: +380 (67) 490-66-35; <https://orcid.org/0000-0002-3427-2843>

Ruslan R. Abdullaiev, PhD in Medicine, Assistant at the Department of X-ray and radiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: rr.abdullaiev@knmu.edu.ua, ry.abdullaiev@knmu.edu.ua; phone: +380 (98) 414-83-45, +380 (96) 095-08-72; <https://orcid.org/0009-0008-1599-1018>

Mykola F. Posokhov, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: mposokhov@gmail.com; phone: +380 (63) 237-06-25; <https://orcid.org/0000-0002-0078-1596>

Konul N. Ibrahimova, PhD in Medicine, Assistant at the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ibragimova.konul1974@gmail.com; phone: +380 (50) 019-87-77; <https://orcid.org/0009-0001-4950-749>

Kateryna A. Kazmirchuk, Physician, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; e-mail: kazmirchukkaterina@gmail.com; phone: +380 (66) 210-09-68; <https://orcid.org/0009-0006-8422-7342>

**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.

**Autors' contribution.** R.Ya. Abdullayev — analysis of the obtained results and preparation of the article; I.A. Lurin — correction of the performed work and analysis of the obtained results; O.I. Grechanyk — USG of patients, analysis of the obtained results and preparation of the article; R.R. Abdullayev — analysis of literary sources and preparation of the article; M.F. Posokhov, K.N. Ibrahimova, K.A. Kazmirchuk — analysis of literary sources.

R.Ya. Abdullaiev<sup>1</sup>, I.A. Lurin<sup>2,3</sup>, O.I. Grechanyk<sup>4</sup>, R.R. Abdullaiev<sup>1</sup>, M.F. Posokhov<sup>6</sup>, K.N. Ibrahimova<sup>1</sup>, K.A. Kazmirchuk<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>State Scientific Institution "Center of Innovative Healthcare Technologies" of the State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine

<sup>4</sup>National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine

<sup>6</sup>State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

### Ultrasound diagnosis of firearm damage to major arteries of the neck

**Abstract. Background.** The presence of large vessels, many vital structures, and the lack of protection make the neck particularly vulnerable to various injuries, including gunshot wounds. The purpose was to evaluate the possibilities of ultrasonography in

the diagnosis of gunshot injuries of the major arteries of the neck. **Materials and methods.** The analysis of the ultrasonography results in diagnosis of gunshot injuries to the large vessels of the neck in 53 injured persons was carried out. Visualization of the large vessels

of the neck was carried out using linear and microconvex sensors in the frequency range of 5–10 and 4–9 MHz on the Philips HD11 device. **Results.** Damage to the common carotid artery was recorded in 38 cases, the internal carotid artery — in 23, the external carotid artery — in 21, the subclavian artery — in 24, the vertebral artery — in 15. The following types of damage were detected: intimal tear with flap formation in 27 cases, detachment of the intima in 45, pseudoaneurysm in 49 cases. A statistically significant difference ( $P < 0.01$ ) was found between the number of pseudoaneurysms and intimal tear with flap formation ( $P < 0.01$ ). Among injuries of the common carotid artery, pseudoaneurysm occurred significantly more often than intimal tear with flap formation ( $P < 0.01$ ) and intimal detachment ( $P < 0.05$ ). Damage

to the common carotid artery was diagnosed statistically significantly more often than to the internal carotid artery ( $P < 0.05$ ) and external carotid artery ( $P < 0.01$ ), subclavian artery ( $P < 0.05$ ), and vertebral artery ( $P < 0.001$ ). **Conclusions.** Ultrasonography makes it possible to detect damage to all major arteries of the neck sustained due to combat trauma. Pseudoaneurysms statistically reliably prevail over intimal tear with flap formation and cervical artery dissection. Ultrasonography has sufficient sensitivity (87.8 %), specificity (60.9 %) and accuracy (82.6 %) in the diagnosis of gunshot injuries of the major arteries of the neck, as well as pseudoaneurysm (93, 75, 90.2 %, respectively).

**Keywords:** ultrasonography; major arteries of the neck; gunshot damage to vessels of the neck

УДК 355.087:615.83:615.89

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.8.2024.1807>Кокун О.М.<sup>1</sup>, Візнюк І.М.<sup>2</sup>, Пайкуш М.А.<sup>3</sup>, Долинний С.С.<sup>2</sup>, Ордатій А.В.<sup>4</sup>, Карімулін Р.Ф.<sup>5</sup><sup>1</sup>Інститут психології імені Г.С. Костюка НАПН України, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Вінницький державний педагогічний університет імені Михайла Коцюбинського, м. Вінниця, Україна<sup>3</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна<sup>4</sup>Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону, м. Вінниця, Україна<sup>5</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

## Ментальне здоров'я волонтерів: генез психосоматичних порушень в умовах ПТСР

**Резюме. Актуальність.** Проблемі ментального здоров'я українців присвячені численні дослідження у різних наукових напрямках: теорії та практиці психолого-педагогічного дослідження, психофізіологічних концепціях і теоріях, системному підході у психології; вивчаються психофізіологічний аспект емоційного фону, а також психосоматичні особливості оптимального функціонування особистості. Збереження ментального здоров'я стало пріоритетом державної політики України для підтримки стійкості та боєздатності країни. Актуальним є дослідження впливу психоемоційних факторів на функціональний стан організму для відновлення й оптимізації життєзабезпечення у волонтерів, які надають безкоштовну психологічну допомогу та підтримують ментальне здоров'я населення. **Мета** дослідження полягає у вивченні генезу психосоматичних порушень у волонтерів у ситуації посттравматичного стресового розладу (ПТСР), а також у визначенні впливу цих порушень на їхнє ментальне здоров'я та психосоціальний статус. **Матеріали та методи.** Використано такий психодіагностичний інструментарій: методику діагностики емоційного вигорання за В. Бойком, опитувальник NEWS, опитувальник PCL-5 та опитувальник посттравматичного зростання. За результатами дослідження визначено, що емоційне вигорання у волонтерів проявляється у трьох фазах: напруження, резистенції та виснаження за показниками високого рівня стресу та вираженої депресії у респондентів з ознаками ПТСР (23,9 %). **Результати.** У всіх групах спостерігаються психічні розлади, такі як астенічний, тривожно-фобічний, істероформний і депресивний синдроми. **Висновки.** Психосоматичний механізм взаємозв'язку психічної діяльності та поведінки при ПТСР включає вплив травматичного психоемоційного чинника, що викликає постійне почуття небезпеки, панічні атаки або страх повторення ситуації, почуття безнадії, зниження настрою, апатію, втрату інтересу до звичайних активностей, агресію, подразливість, часті конфлікти та спалахи гніву, почуття відстороненості, соціальну ізоляцію, проблеми у стосунках і почуття провини за переживання симптомів ПТСР.

**Ключові слова:** волонтери; ментальне здоров'я; психосоматичні порушення; посттравматичний стресовий розлад; посттравматичне зростання

### Вступ

Збереження ментального здоров'я завжди важливе, а з початком повномасштабного вторгнення РФ в Україну проблема стала ще більш актуальною. Постійна небезпека та загроза підвищують рівень тривожності в українців, що посилює ризик переживання наслідків травматичних подій. Воєнні дії негативно впливають на психічне здоров'я, спричиняючи насильство та загрозу

життю. Збереження ментального здоров'я стало нині пріоритетом державної політики України у підтримці стійкості та боєздатності країни.

Проблему ментального здоров'я українців досліджено науковцями таких методологічних напрямів, як теорія та практика психолого-педагогічного дослідження (Г. Балл, Г. Костюк, А. Маслоу); обґрунтування психофізіологічних концепцій і теорій (О. Вейн, В. Кеннон,

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

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

Для кореспонденції: Кокун Олег Матвійович, доктор психологічних наук, професор, член-кореспондент НАПНУ, заступник директора з науково-інноваційної роботи, Інститут психології імені Г.С. Костюка НАПН України, вул. Паньківська, 2, м. Київ, 01033, Україна; e-mail: kokun@voliacable.com, kokun@ukr.net; тел.: +380 (67) 799-35-20

For correspondence: Oleh Kokun, Doctor of Psychological Sciences, Professor, Corresponding member of NAESU, Deputy Director for research and innovation, G.S. Kostyuk Institute of Psychology of the National Academy of Educational Sciences of Ukraine, Pankivska st., 2, Kyiv, 01033, Ukraine; e-mail: kokun@voliacable.com, kokun@ukr.net; phone: +380 (67) 799-35-20

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



Г. Сельє); системний підхід у психології та психофізіології (Л. Бурлачук, С. Максименко, О. Кокун); психофізіологічний аспект емоційного фону (Н. Decker-Voigt, Б. Тітченер, W. Eckhard); психосоматичні особливості оптимального функціонування особистості (Дж. Браун, І. Візнюк, С. Долинний) тощо.

Важливою є об'єктивна оцінка адаптаційних факторів і психофізіологічних чинників, що впливають при посттравматичному синдромі на психосоматичний гомеостаз, зокрема на емоційний фон. Нині актуальним є саме обґрунтування впливу психоемоційних факторів на функціональний стан організму для відновлення й оптимізації життєзабезпечення у волонтерів в умовах посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Волонтери надають безкоштовну психологічну допомогу та підтримують ментальне здоров'я населення. Серед волонтерів є психологи, психотерапевти, соціальні та медичні працівники, студентська молодь, котра навчається на відповідних спеціальностях, а також люди без фахової освіти, які проходять короткострокову підготовку.

**Мета** дослідження полягає у вивченні генезу психосоматичних порушень у волонтерів у ситуації ПТСР, а також у визначенні впливу цих порушень на їхнє ментальне здоров'я та психосоціальний статус.

Тривалі й інтенсивні стреси під час здійснення волонтерської діяльності викликають негативні зміни у психічному здоров'ї, такі як почуття неспроможності, душевні хвилювання, неадекватні психічні реакції, зниження саморегуляції, обмеження усвідомлення часу та втрата гнучкості поведінки, що проявляється у формі нестійкості до змін, труднощів у прийнятті нових рішень, непереносимості невизначеності, а також у повторюванні старих моделей поведінки, навіть коли вони вже не є ефективними. Це може проявлятися у вигляді пригнічення, втоми, тривожності, депресії, апатії та зниження здатності відчувати радість. У таких випадках людина може відчувати труднощі в адаптації до нових умов або проблем, які виникають, що впливає на її здатність ефективно функціонувати у різних життєвих ситуаціях [1, 3, 5, 8, 11, 12].

Забезпечення ментального здоров'я волонтерів є критично важливим для підтримки їхньої ефективності, мотивації та загального благополуччя, що підвищує якість та ефективність волонтерської діяльності. Підтримка ментального здоров'я волонтерів допомагає зберегти їхню мотивацію та запобігти вигоранню. Психологічно стійкі волонтери здатні краще справлятися з викликами, бути більш емоційно доступними для тих, кому допомагають, та ефективніше виконувати свої обов'язки [14, 17, 18].

*Психосоматичний статус* людини визначається нами як стабільність внутрішнього середовища, здатність до оптимального функціонування й адаптації до навколишнього середовища. Це інтегральний комплекс характеристик психічної діяльності, що впливають на поведінку та виконання професійних обов'язків [2, 5, 7].

*Психосоматичний статус волонтера* — це інтегральний показник внутрішнього психофізіологічного стану, який відображає здатність волонтера до оптимального

функціонування, адаптації до стресових умов волонтерської діяльності й ефективного виконання професійних обов'язків. Він включає в себе стабільність фізичного та психологічного здоров'я, рівень стресостійкості та здатність справлятися з емоційними і фізичними навантаженнями [14, 16, 17].

## Матеріали та методи

Дослідження проводилося з волонтерами Київського міського центру «Надія» (м. Київ) і Волонтерського центру «Шахіна» (м. Вінниця) для вивчення зв'язку між емоційним вигоранням, цінностями, життєстійкістю та психосоматичним статусом особистості. Вибірку досліджуваних становлять 120 волонтерів віком від 24 до 56 років (116 чоловіків і 4 жінки), серед них волонтери ( $n_1 = 40$ ), які займаються благодійництвом (координацією акцій збору коштів, поширенням інформації через соціальні мережі, збором та упаковкою гуманітарної допомоги, наданням психологічної підтримки, консультацій або коучингу тощо), та ті, хто нещодавно повернувся із зони конфлікту ( $n_2 = 80$ ). Використано такий психодіагностичний інструментарій: методику діагностики емоційного вигорання за В. Бойком, опитувальник NEWS, опитувальник «Контрольний перелік симптомів посттравматичного стресу» (PCL-5) та опитувальник посттравматичного зростання (Р. Тадеши та Л. Калхаун, модифікація М. Магомед-Емінова), що визначає позитивні зрушення у ставленні до інших, нових можливостях, силі особистості, духовних змінах, підвищенні цінності життя й інтегральний показник посттравматичного зростання.

Проведено ретроспективний аналіз генезу психосоматичних порушень у волонтерів щодо їх повного психоневрологічного обстеження. Усі діагностичні процедури здійснено за інформованою згодою досліджуваних в умовах амбулаторної допомоги та лабораторної діагностики ВМКЦ Центрального регіону. Клінічний діагноз вибірки визначено за Міжнародною класифікацією хвороб 11-го перегляду, код 6B40. Статистичну обробку результатів проведено за допомогою пакета Statistica 17.0 for Windows.

## Результати

За загальними результатами застосування психодіагностичних методик отримано такі показники.

1. У більшості респондентів спостерігалася урівноваженість показників: «піднесеність — пригніченість» (67 %), «енергійність — втома» (52 %), «спокій — тривожність» (44 %). Тривожність домінувала у 33 %, втома — у 31 %, пригніченість — у 16 %. Позитивні емоційні стани: спокій (28 %), енергійність (11 %), піднесеність (18 %). Розподіл емоційних станів подібний у різних групах досліджуваних.

2. У 74,5 % респондентів зниження настрою не спостерігалася, у 19,5 % — незначне зниження, у 7 % — значне зниження. Глибокого зниження настрою не виявлено. Розподіл зниженого настрою подібний у різних підгрупах.

3. У 76 % респондентів збережена здатність отримувати задоволення від життя. Низький рівень ангедонії

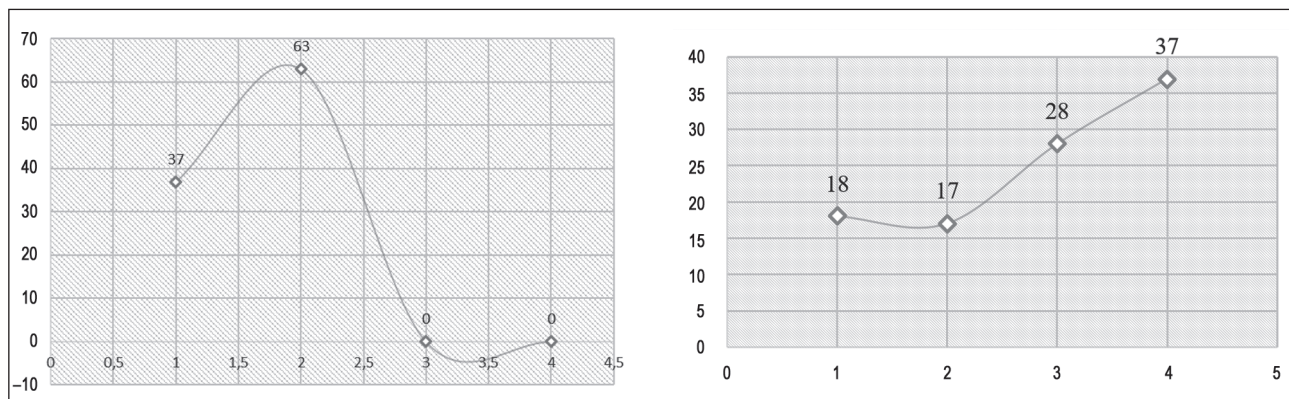


Рисунок 1. Результати дослідження за методикою «Діагностика рівня емоційного вигорання» (В. Бойко)

спостерігався у 9 %, знижений — у 9,5 %, середній — у 3,5 %, підвищений — у 2 %. Високого рівня ангедонії (МКХ-11, MeSH) не виявлено. Розподіл рівнів ангедонії подібний у різних групах досліджуваних.

Результати свідчать, що багато волонтерів вже адаптувалися до стресових умов війни, однак навіть при загальному оптимістичному настрої здатні відчувати тривожність, втому та пригніченість. Наявність у волонтерів показників ПТСР підкреслює необхідність додаткової психологічної підтримки та проведення більш глибокої діагностики у генезі їх розвитку за психосоматичною ознакою.

Результати дослідження за методикою «Діагностика рівня емоційного вигорання» (В. Бойко) показали, що у 63 % випадків підвищене психотравмування стає тривалим і посилюється із часом. Волонтери вважають умови роботи та відносини у професійній сфері психотравмуючими, що негативно впливає на їхній психічний стан. У 37 % випадків досліджувані відчувають тривогу щодо виконання обов'язків, маючи високий рівень депресії та тривожності (рис. 1). Вони часто не можуть сконцентруватися і мають нестабільний настрій (фаза напруження). Попри це, працівники центрів задоволені своєю діяльністю, вважають себе компетентними та цінують спілкування з колегами, не маючи бажання змінювати свою діяльність.

Фаза *резистенції* характеризується редукцією професійних обов'язків, спостерігається зменшення відповідальності у 45 (37 %) волонтерів. У 23 (28 %) осіб — емоційний дефіцит, замкнутість у собі, подібна до відчуження, відсутність бажання спілкуватися (рис. 1). Симптоми неадекватних емоційних реакцій наявні у 15 (18 %) досліджуваних, а емоційно-моральна дезорієнтація — у 14 (17 %) осіб, які проявляють байдужість до виконання професійних обов'язків і втрату контролю над своїм настроєм у професійних відносинах.

Фаза *виснаження* у волонтерів у ситуації ПТСР зумовлена розвитком психосоматичних порушень. Емоційне виснаження у 36 (32 %) досліджуваних проявляється психосоматичними та психовегетативними порушеннями, такими як фізична та психічна перевтома, проблеми у професійних взаємодіях, почуття порожнечі, цинічне ставлення до потерпілих і колег, зниження самооцінки. У 31 (26 %) особи спостерігається

деперсоналізація, особливо коли потрібна співчутливість і підтримка, що веде до емоційного вигорання. У 27 (23 %) спостерігається емоційний дефіцит, втому та почуття пустоти під час виконання завдань. Емоційна відстороненість виявляється у 16 (13 %) респондентів, що проявляється у формуванні захисного бар'єру в комунікаціях.

За показниками *опитувальника «Контрольний перелік симптомів посттравматичного стресу» (PCL-5)* виявлено такі психічні прояви ( $n_1 = 40$ ): астеничний — 15 (38,0 %), тривожно-фобічний — 11 (26,8 %), істероформний — 4 (11,3 %), депресивний — 10 (23,9 %). Серед волонтерів ( $n_2 = 80$ ), що нещодавно повернулися із зони конфлікту, розподіл такий: астеничний — 26 (32,4 %), тривожно-фобічний — 24 (29,7 %), істероформний — 13 (16,2 %), депресивний — 37 (29,6 %).

У волонтерів із *астеничним типом ПТСР* спостерігалися симптоми виснаження нервової системи: вегетативні, сенсомоторні й афективні дисфункції, погіршення розумової діяльності, підвищена втому, знижений настрій, втрата радості від життя та почуття неповноцінності. Вони також проявляли пасивність і мали порушення сну, зокрема гіперсомнію та сонливість протягом дня.

У волонтерів із *тривожно-фобічним типом ПТСР* спостерігалися високі рівні немотивованої тривоги, панічні стани, нав'язливі думки та страхи. Вони також мали невротичні фобії та розлади сну, пов'язані із тривожними думками та страхом перед сновидіннями.

У волонтерів з *істероформним типом ПТСР* спостерігалися порушення вегетативних, сенсорних і моторних функцій, істеричні невротичні розлади, такі як конверсійні симптоми й амнезія. Деякі респонденти відзначали пароксизмальні стани з відчуттям нестачі повітря та серцебиття.

У волонтерів із *депресивним типом ПТСР* спостерігалися невротичні розлади, виражені депресією та загальною загальмованістю. Настрій був зниженим, без вітальних компонентів, що свідчило про повне поглинання досліджуваних саме психотравмуючою ситуацією.

ПТСР у волонтерів виражається через різні психосоматичні прояви, розуміння генезу яких важливе для розробки ефективних стратегій підтримки та втручання під час надання допомоги волонтерам у управлінні

ні симптомами ПТСП і збереженні їхнього психічного здоров'я (табл. 1, рис. 2).

Функціонування вищої нервової системи підтримує гомеостаз, забезпечуючи оптимальні показники рН, артеріального тиску, пульсу та інших фізико-хімічних і метаболічних параметрів (табл. 2). Дисбаланс у цій системі може призвести до значних витрат на підтримку здоров'я. Первинна диференційно-вегетативна діагностика допомагає відновити оптимальне функціонування організму згідно з опитувальником NEWS.

Показники сатурації  $\text{SaO}_2 \geq 98\%$  пов'язані з вищим ризиком середнього ступеня прояву ПТСП ( $\text{OR} = 5,58$ ,  $\text{CI} (1,70-18,39)$ ,  $p = 0,003$ ) і меншим ризиком важких форм ( $\text{OR} = 0,18$ ,  $\text{CI} (0,05-0,59)$ ,  $p = 0,003$ ). Значення  $\text{SaO}_2 95-97\%$  і  $91-94\%$  не впливають на тяжкість перебігу розладів ( $p > 0,05$ ).  $\text{SaO}_2 \leq 91\%$  асоційована

з вищим ризиком важкості стану людини ( $\text{OR} = 5,69$ ,  $\text{CI} (1,85-17,54)$ ,  $p = 0,001$ ).

Таким чином, психосоматичним механізмом взаємозв'язку психічної діяльності та поведінки у ситуації ПТСП є саме вплив травматичного психоемоційного чинника, який спричиняє: постійне почуття небезпеки, панічні атаки або загальний страх, що ситуація може повторитися; почуття безнадії, зниження настрою, апатію, втрату інтересу до звичайних активностей; агресію, подразливість, легкість у виникненні конфліктів або раптові спалахи гніву; почуття відстороненості від оточення, проблеми у стосунках з іншими людьми, соціальну ізоляцію та почуття провини за те, що не вдалося запобігти травмі, або за те, що людина переживає симптоми ПТСП. Інтенсивність посттравматичного синдрому спричиняє збій психо-

Таблиця 1. Характеристика прояву психосоматичних порушень у волонтерів в умовах ПТСП

Основні аспекти	Характеристика
Емоційна втома та вигорання	Волонтери відчувають сильну емоційну втому через постійний контакт із травматичними ситуаціями, що призводить до вигорання і виражених симптомів ПТСП, таких як тривога, депресія та роздратованість
Безперервна експозиція до травматичних ситуацій	Волонтери, які працюють в умовах кризових ситуацій (війни), постійно піддані стресовим і травматичним подіям, що підвищує ризик розвитку ПТСП
Проблеми з концентрацією та продуктивністю	Через постійний стрес волонтери мають труднощі з концентрацією на завданнях, що знижує продуктивність і спричиняє проблеми в організації роботи
Негативні емоції та погіршення стосунків	Почуття безнадії, відчуження та негативне сприйняття світу знижують якість міжособистісних стосунків і соціальної підтримки
Проблеми в управлінні стресом	Волонтери відчувають труднощі в управлінні стресом і негативними емоціями, що впливає на їхню здатність до ефективної діяльності та взаємодії з іншими
Зниження мотивації й інтересу	Зниження мотивації до волонтерської діяльності та втрата інтересу до роботи, яка раніше була значущою для них
Фізичні симптоми	Головний біль, проблеми зі сном і загальна слабкість

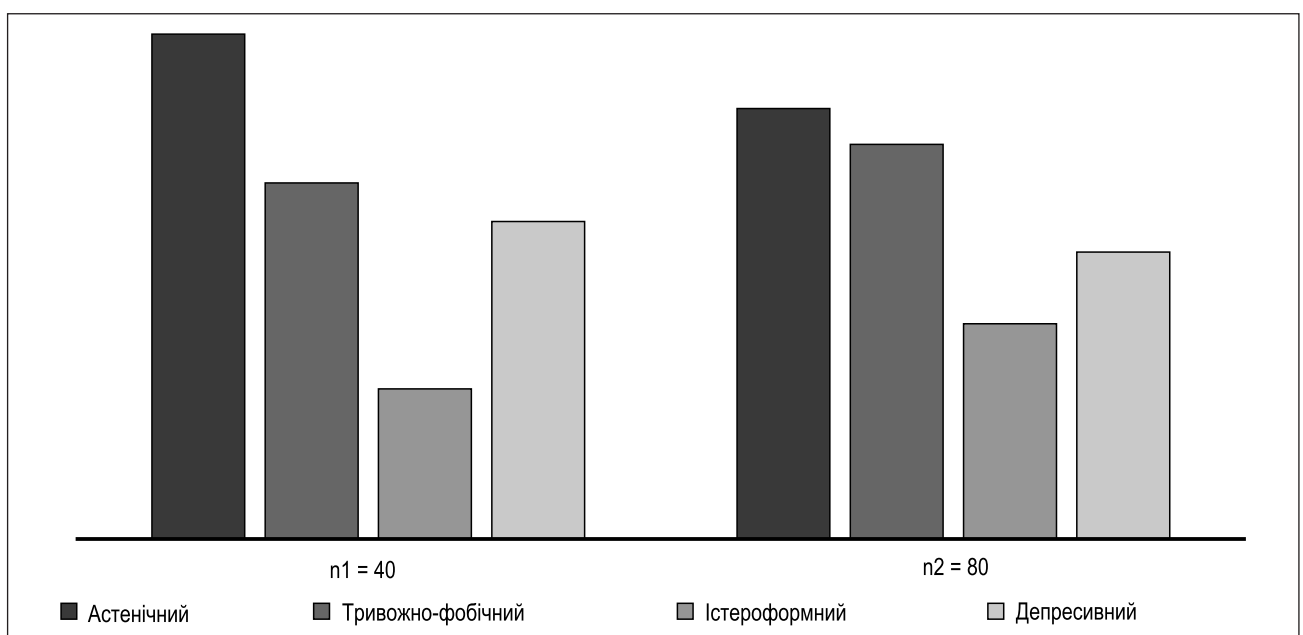


Рисунок 2. Типи проявів ПТСП у волонтерів за опитувальником PCL-5



вегетативних функцій організму (інтенсивні епізоди страху або дискомфорту супроводжуються фізичними симптомами, такими як прискорене серцебиття, затримка дихання), що знижує активацію особистісного розвитку, провідної діяльності й експресію фону емоційної сфери особистості. Тобто вираження емоцій через міміку, жести, тон голосу та інші невербальні способи зумовлене способами та діями, якими індивід або його організм проявляє внутрішні стани чи властивості (зниження або посилення емоційної реакції на події, труднощі у контролі емоцій).

За результатами опитувальника посттравматичного зростання (Р. Тадеши та Л. Калхаун, модифікація М. Магомед-Емінова) спостерігається тенденція до зростання цінності життя (45,4 %) і прагнення нових можливостей (42,6 %), що зумовлено потребою волонтерів у переоцінці своїх життєвих пріоритетів, наданні переваги тим речам, які раніше могли здаватися незначними, а також пошуку нового сенсу та цілей у житті, котрі можуть бути пов'язані з особистим розвитком, допомогою іншим або будь-яким іншим внеском у суспільство. Травматичний досвід зумовлює звертан-

ня до духовності й емпатії як до джерел підтримки та розуміння, що спонукає людину цінувати стосунки із близькими, друзями та підтримувати тісніші соціальні зв'язки (табл. 3).

Науковий інтерес у вивченні генезу психосоматичних порушень у волонтерів у ситуації ПТСР зосереджений на психологічних детермінантах сприйняття й оцінки життєвої ситуації в умовах війни. Це включає вивчення особистісних якостей, які впливають на те, як особа сприймає, інтерпретує й оцінює трагічні події, зокрема загрози безпеці, а також як вона зберігає віру в позитивне майбутнє й уникає відчаю.

Кореляційний аналіз між психодіагностичними методиками підтвердив тісний зв'язок між вигоранням та особистісними якостями ( $p \leq 0,001$  та  $p \leq 0,01$ ). Потреба у комунікаціях і збереження самоконтролю під час ПТСР знижують рівень вигорання, тоді як прояв негативних емоційних якостей прямо корелює із вигоранням. Коефіцієнт детермінації  $R = 0,421$  показує, що 42,1 % дисперсії вигорання можна пояснити трьома основними групами особистісних якостей (комунікативними, емоційними та психосоматичними). Най-

**Таблиця 2. Показники психосоматичного статусу волонтерів за опитувальником NEWS**

Показники	Ступінь тяжкості перебігу ПТСР	
	Тяжкий (n = 78)	Середній (n = 42)
<i>Вік</i>		
До 50 років	$p = 0,12$	
≥ 50 років		
<i>Частота дихання</i>		
13–21/хв	$p = 0,22$	
22–25/хв		
<i>Сатурація, %</i>		
≥ 98	$p = 0,003^*$ OR = 0,18 CI (0,05–0,59)	$p = 0,003^*$ OR = 5,58 CI (1,70–18,39)
95–97	$p = 0,82$	
91–94	$p = 0,28$	
≤ 91	$p = 0,001^*$ OR = 5,69 CI (1,85–17,54)	$p = 0,001^*$ OR = 0,18 CI (0,06–0,54)
<i>ЧСС</i>		
41–50/хв	$p = 0,27$	
51–90/хв		
<i>Свідомість</i>		
Ясна	$p = 0,39$	
Сопор		
<i>Температура, °C</i>		
Субфебрильна (37,1–38,0)	$p = 0,03$ OR = 0,22 CI (0,05–1,11)	$p = 0,03$ OR = 4,47 CI (0,90–21,13)
≥ 38,0 (38,1–40,0)	$p = 0,03$ OR = 4,37 CI (0,89–21,14)	$p = 0,03$ OR = 0,22 CI (0,05–1,09)

Таблиця 3. Частотний аналіз показників посттравматичного зростання у волонтерів

Шкали	Низький рівень	Середній рівень	Високий рівень
Ставлення до інших	36,2	45,5	18,3
Нові можливості	20,9	36,5	42,6
Сила особистості	19,5	57	23,5
Духовні зміни	41,3	42,5	16,2
Зростання цінності життя	17,6	37,1	45,4
Загальне зростання	16,7	40,9	42,4

більший вплив на вигорання має низька здатність до регуляції та саморегуляції.

При аналізі клінічних та експериментальних даних виявлено виражену депресію у 23,9 % пацієнтів із ПТСР, яка виникла через 3–6 місяців після травми. Крім депресії, у багатьох пацієнтів спостерігалася тривожність: середня оцінка за шкалою НАМ-А була 8,3 бала, реактивна тривожність за шкалою Спілбергера — Ханіна — 42,3 бала, а особистісна тривожність — 51,2 бала, що перевищує значення за шкалами Гамільтона.

Математичний аналіз виявив зворотну кореляцію між життєстійкістю та смисложиттєвими орієнтаціями ( $r_{xy} = -0,34$ ;  $p \leq 0,01$ ), що свідчить про неефективний самоконтроль і негативну оцінку ситуації. Це впливає на адаптаційні здібності, психосоматичну цілісність та особистісне зростання. Кореляційний аналіз показав вірогідний взаємозв'язок між об'єктивними та суб'єктивними оцінками депресії та тривожності у пацієнтів із ПТСР, із найвищою кореляцією  $r = 0,766$  при  $p < 0,01$ .

## Обговорення

Пріоритетними напрямками психокорекційної роботи із попередження емоційного вигорання волонтерів І. Візнюк вважає відновлювально-реабілітаційні, організаційно-адміністративні та психолого-педагогічні методи, спрямовані на: формування позитивної самооцінки й усвідомлення унікальності особистості; підтримку особистих переконань і цінностей; створення правил для ефективної роботи у підрозділах; актуалізацію розуміння професійного вигорання та його впливу; розуміння причин вигорання на різних етапах життя; усвідомлення відповідальності за рішення; розвиток активної життєвої позиції й особистісної активності; підвищення креативності та подолання стереотипів мислення; розвиток навичок групової взаємодії; поліпшення навичок аналізу інформації; усвідомлення зв'язку між причинами та проявами; розвиток комунікативних навичок і позитивного клімату в підрозділі; емоційну релаксацію працівників; визначення життєвих цінностей [9, 10, 13, 15, 18].

Для запобігання емоційному вигоранню волонтерів із психосоматичними розладами, як зазначає О. Кокун, потрібно використовувати кілька стратегій: регулярний відпочинок та активне дозвілля; навчання та тренінги з розвитку навичок управління стресом, технік релаксації та самопіклування; психологічну підтримку в наданні доступу до психологічної консуль-

тації та професійної допомоги; розподіл навантаження між волонтерами, аби уникнути перевантаження кожного з них; визнання досягнень, надання похвали та нагороди волонтерам; створення підтримуючого середовища у формуванні команди, у якій волонтери можуть обговорювати свої переживання, підтримувати один одного та ділитися досвідом; заохочення до здорового способу життя, включно з регулярною фізичною активністю, правильним харчуванням і достатнім сном; розвиток особистісних навичок у навчанні саморегуляції й управління емоціями; забезпечення ясності у ролях та очікуваннях в уникненні непорозуміння і надмірного навантаження; підтримку балансу між волонтерською діяльністю й особистим життям у забезпеченні здорового способу життя. Всі ці стратегії можуть допомогти зменшити ризик емоційного вигорання і підтримати психічне здоров'я волонтерів [4–8].

## Висновок

Таким чином, при діагностиці психосоматичних проявів при ПТСР варто зважати на загальні невербальні прояви: вираз обличчя, де приховано тугу, страждання, тривожність, апатію; втрату апетиту та ваги, проблеми зі сном, відсутність покращень після реабілітації, а також нерегулярне дотримання профілактичних рекомендацій фахівців в умовах реабілітації без об'єктивних на те причин. Емоційне вигорання у волонтерів проявляється у трьох фазах: напруження, резистенції та виснаження, що свідчить про високий рівень стресу та виражену депресію у 23,9 % пацієнтів із ПТСР. У всіх групах спостерігаються психічні розлади, такі як астеничний, тривожно-фобічний, істероформний і депресивний синдроми.

Психосоматичні прояви у волонтерів можуть варіюватися залежно від інтенсивності їхньої роботи, стресових умов та особистісних ресурсів. Загалом вони включають: фізичні симптоми стресу (головний біль, часто викликаний тривогою та перенапруженням), проблеми травлення (наприклад, болі у животі, нудоту або проблеми з апетитом), проблеми із серцем (швидке чи знижене серцебиття та болі у грудях); емоційні симптоми (тривожність і страхи, які можуть супроводжуватися панічними атаками), депресивні стани (почуття смутку, безнадії або апатії), виснаження й емоційне вигорання (втому, дратівливість, зниження мотивації); порушення сну (безсоння або гіперсомнію, що зумовлено проблемами із засинанням чи надмірною сонливістю протягом дня); психосоматичні реак-

ції (м'язове напруження чи відчуття напруги), психосоматичні болі, які не мають органічної причини, але викликані психічним стресом; зміну в поведінці; сні, які повторюються у вигляді частих кошмарів і тривожних снів; зниження працездатності, що пов'язано з порушенням концентрації уваги та зниженням продуктивності тощо.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні значимості особистих потенціалів і ресурсних систем для психосоматичного здоров'я волонтерів у їхній професійній діяльності.

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

**Інформація про фінансування.** Робота проведена в рамках науково-дослідної роботи авторів і фінансується за їхні кошти.

**Внесок авторів.** Кокун О.М. — написання та редактування статті; Візніук І.М. — написання тексту, дизайн дослідження; Ордатій А.В. — пошук матеріалів і методів; Карімулін Р.Ф. — аналіз отриманих даних, написання тексту; Долинний С.С. — збирання й обробка матеріалів; Пайкуш М.А. — переклад літератури, анотація.

## Список літератури

1. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington (DC): APA; 2013. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.
2. Fierro-Suero S, Almagro BJ, Sáenz-López P. Validation of the Achievement Emotions Questionnaire for Physical Education (AE-QPE). *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 24;17(12):4560. doi: 10.3390/ijerph17124560.
3. Grub E, Wydra G, Käfer M, Köllner V. Changes of motor balance in the course of an inpatient psychosomatic rehabilitation. *Rehabilitation (Stuttg)*. 2017 Dec;56(6):389-396. German. doi: 10.1055/s-0043-121279.
4. Kokun O, Vizniuk I, Dolynnyi S, Ordatii N, Paikush M, Karimulin R. *Diahnostyka posttravmatychnoho syndromu: funktsionalno-vehetatyvnyi analiz sensorynykh system*. Original Researches. *Emergency Medicine (Ukraine)*. 2024;20(3):193-202.
5. Kokun O, Korniiaka O, Panasenko N. *Promoting the sustainability of specialists in socio-economic professions: methodical recommendations*. Kyiv — Lviv: Publisher Kundelska V; 2021. 84 p. Ukrainian.
6. Kokun O. *Psychophysiology: a study guide*. Kyiv: Center for Educational Literature; 2006. 184 p. Ukrainian.
7. Kokun O, Klochkov V, Moroz V, Pishko I, & Lozinska N. *Zabezpechennia psykholohichnoi stiikosti viskovosluzhbovtiv v umovakh boiovykh dii : metod. posib*. Kyiv — Odesa: Feniks. 2022:46-67.

8. Kokun O, Moroz V, Pishko I, & Lozinska N. *Teoriia i praktyka upravlinnia strakhom v umovakh boiovykh dii: metod. posibnyk*. Kyiv — Odesa: Feniks. 2022:37-87. Retrieved from: <https://lib.iitta.gov.ua/730971>.

9. Puhach S, Vizniuk I, Dolynnyi S, & Breslavska H. *Volonterska diialnist u rozvytku profesiinoi kompetentnosti pratsivnykiv. Aktualni pytannia u suchasni nautsi*. 2023;7(13):673-685.

10. Tsekhmister Ya, Vizniuk I, Humeniuk V, Polishchuk A, Dolynnyi S. *Formation of professional skills of future physicians in the process of professional training*. *Eduweb*. 2022 Apr-Jun;16(2):180-193. doi: 10.46502/issn.1856-7576/2022.16.02.13.

11. Vizniuk I, Bilan L, Tsokur O, Rozheliuk I, Podkovyrov N, Symonenko T. *Psychosomatic health as a factor of human social adaptation in the postmodern society*. *Postmodern Openings*. 2021;12(1):54-73. doi: 10.18662/po/12.1/245.

12. Vizniuk I, Teslenko V, Martyniuk I, et al. *Posttraumatic growth in the context of forming a positive experience of volunteers in the information environment*. *International Journal of Computer Science and Network Security*. 2022 Jun;22(6):562-670. doi: 10.22937/IJCSNS.2022.22.6.70.

13. Vizniuk I, Dolynnyi S, Sorochan M, Martsev O. *pozytyvnyi dosvid posttravmatychnoho zrostantia v orhanizatsii volonterskoi diialnosti*. 2023;2(11):5-14. Retrieved from: [https://doi.org/10.31499/2618-0715.2\(11\).2023.291676](https://doi.org/10.31499/2618-0715.2(11).2023.291676).

14. Vizniuk I, Dolynnyi S, Volokhata K, & Romashchuk O. *Psyhokorektsiina prohrama pidvyshchennia rivnia posttravmatychnoho zrostantia u volonteriv v umovakh voiennoho chasu [Psychocorrective program to increase the level of post-traumatic growth in volunteers in wartime conditions]*. *Visnyk nauky ta osvity*. 2024;1(19):750-759.

15. Viznyuk I, Rokosovyyk N, Vytrykhovska O, Paslavska A, Bielikova O, Radziievska I. *Information support of the educational process in the development of leadership potential of modern university in the conditions of distance learning*. *International Journal of Computer Science and Network Security*. 2022;22(4):209-216. doi: 10.22937/IJCSNS.2022.22.4.26.

16. Vizniuk I, Dolynnyi S, Rabetska N, Ladychenko T, Zagrebela N. *Forming communicative competence in future specialists of the socio-economic sphere*. *Amazonia Investiga*. 2023;12(67):19-29. doi: 10.34069/AI/2023.67.07.2.

17. Vizniuk I, Dzekan O, Dolynnyi S, Fomin O, Fomina N, Ordatii N. *Ukrainian experience of the pedagogical training of medical specialists in the context of European integration processes*. *Revista Eduweb*. 2022;16(4):65-77. doi: 10.46502/issn.1856-7576/2022.16.04.6.

18. Vizniuk I, Puhach S, & Mishchuk S. *Professional Sustainability of Personality: Analysis of Volunteering Activity in Modern Conditions*. *Zbirnyk naukovykh prats "Problemy suchasnoi psykholohii" / za nauk. red. S Maksymenka, L Onufriievoi. Kamianets-Podilskyi*, 2023;61:164-185. doi: <https://doi.org/10.32626/2227-6246.2023-61>.

Отримано/Received 03.10.2024

Рецензовано/Revised 14.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 23.10.2024

## Information about authors

Oleh Kokun, Doctor of Psychological Sciences, Professor, Corresponding member of NAESU, Deputy Director for research and innovation, G.S. Kostyuk Institute of Psychology of the National Academy of Educational Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: kokun@voliacable.com, kokun@ukr.net; phone: +380 (67) 799-35-20; <https://orcid.org/0000-0003-1793-8540>

Inessa Vizniuk, Doctor of Psychological Sciences, Professor at the Department of Psychology and Social Work, Vinnytsia Mykhailo Kotsiubynskiy State Pedagogical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: innavisnyuk@gmail.com; phone: +380 (98) 530-32-98; <https://orcid.org/0000-0001-6538-7742>

Mariana Paikush, Doctor of Pedagogical Sciences, Professor, Department of Biophysics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: marianna.gron@gmail.com; phone: +380 (67) 926-83-76; <https://orcid.org/0000-0003-3637-7902>

Serhii Dolynnyi, PhD in Psychological Sciences, Assistant, Senior Lecturer, Department of Psychology and Social Work, Vinnytsia Mykhailo Kotsiubynskiy State Pedagogical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: dolynnyis@gmail.com; phone: +380 (68) 739-89-33; <https://orcid.org/0000-0003-3555-5818>



Anatolij Ordatii, PhD in Medicine, Military Medical Clinical Center of the Central Region, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: ordatij79@gmail.com; phone: +380 (67) 366-68-89; <https://orcid.org/0009-0007-6657-3812>  
 Ruslan Karimulin, PhD-student, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: dr.karimulin@gmail.com; phone: +380 (97) 749-42-26; <https://orcid.org/0000-0002-6831-4669>

**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 work was carried out as part of the research work of the authors and is financed by their means.

**Authors' contribution.** O.M. Kokun — writing and editing the article; I.M. Vizniuk — text writing, research design; A.V. Ordatii — search for materials and methods; R.F. Karimulin — analysis of received data, text writing; S.S. Dolynnyi — collection and processing of materials; M.A. Paikush — translation of literature, abstract.

O.M. Kokun<sup>1</sup>, I.M. Vizniuk<sup>2</sup>, M.A. Paikush<sup>3</sup>, S.S. Dolynnyi<sup>2</sup>, A.V. Ordatii<sup>4</sup>, R.F. Karimulin<sup>5</sup>

<sup>1</sup>G.S. Kostyuk Institute of Psychology of the National Academy of Educational Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Vinnytsia Mykhailo Kotsiubynskyi State Pedagogical University, Vinnytsia, Ukraine

<sup>3</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

<sup>4</sup>Military Medical Clinical Center of the Central Region, Vinnytsia, Ukraine

<sup>5</sup>Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

### Mental health of volunteers: origin of psychosomatic disorders in PTSD conditions

**Abstract. Background.** Numerous studies in various scientific areas deal with the problem of mental health of Ukrainians: the theory and practice of psychological and pedagogical research, psychophysiological concepts and theories, a systematic approach in psychology, the psychophysiological aspect of the emotional background, as well as psychosomatic features of optimal personality functioning. Preservation of mental health has become a priority of the state policy of Ukraine to support the country's stability and fighting capacity. The study of the impact of psychoemotional factors on the functional state of the body for the restoration and optimization of life support among volunteers who provide free psychological assistance and support the mental health of the population is relevant. The research was aimed at studying the origin of psychosomatic disorders in volunteers with post-traumatic stress disorder (PTSD), as well as determining the impact of these disorders on their mental health and psychosocial status. **Materials and methods.** The following psychodiagnostic tools were used: emotional burnout diagnosis method according

to V. Boyko, NEWS questionnaire, PCL-5 questionnaire and post-traumatic growth questionnaire. According to the results of the study, it was found that emotional burnout in volunteers manifests itself in three phases: tension, resistance, and exhaustion according to indicators of a high level of stress and severe depression in respondents with signs of PTSD (23.9 %). **Results.** Mental disorders such as asthenic, anxiety-phobic, hysteriform and depressive syndromes are observed in all groups. **Conclusions.** The psychosomatic mechanism of the relationship between mental activity and behavior in PTSD includes the influence of a traumatic psycho-emotional factor that causes a constant feeling of danger, panic attacks or fear of repeating the situation, a feeling of hopelessness, low mood, apathy, loss of interest in usual activities, aggression, irritability, frequent conflicts and anger outbursts, feelings of detachment, social isolation, relationship problems and guilt for experiencing PTSD symptoms.

**Keywords:** volunteers; mental health; psychosomatic disorders; post-traumatic stress disorder; post-traumatic growth

E.M. Khoroshun<sup>1,2</sup>, I.P. Khomenko<sup>3,4</sup>, S.A. Shipilov<sup>1,2</sup>, V.V. Makarov<sup>1,2</sup>, V.V. Nehoduiko<sup>1,2</sup>,  
O.H. Petiunin<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>4</sup>Kyiv City Clinical Hospital 8, Kyiv, Ukraine

<sup>5</sup>Kharkiv Institute of Medicine and Biomedical Sciences, Kharkiv, Ukraine

## Experience of surgical treatment of combat pancreatic trauma

**Abstract. Background.** Pancreatic injuries is a complex challenge for trauma surgeons, especially if combat, due to the presence of combined injuries and complications. The aim: to provide a structure, peculiarities of diagnosis and treatment of combat pancreatic trauma. **Materials and methods.** A retrospective analysis was done of medical records of 58 inpatients who sustained combat pancreatic trauma during the war in Ukraine. Their average age was  $37.4 \pm 3.6$  years (range 21–60 years). The mechanism of combat injury included gunshot wounds (87.9 %), explosive (10.3 %) and closed injuries (1.7 %). All the wounded underwent laboratory and instrumental investigations. **Results.** According to the nature of the combat injury, pancreatic injuries were categorised into gunshot shrapnel wounds — 50 (86.2 %), gunshot bullet wounds — 1 (1.7 %), explosive trauma — 6 (10.3 %), and closed combat trauma — 1 (1.7 %) case. Distribution by location of pancreatic injury: tail — 38 (65.5 %), head — 11 (19 %), body — 5 (8.6 %), body and tail — 2 (3.4 %), head and tail — 2 (3.4 %) cases. The following methods of surgical intervention were used: damage control surgery (DCS) — 51 (87.9 %) cases, one-stage surgery — 7 (12.1 %) cases. Distribution by the type of surgical intervention for pancreatic injury: drainage of the parapancreatic space — 45 (77.6 %), pancreatorrhaphy — 4 (6.9 %), distal pancreateosplenectomy — 3 (5.2 %), removal of foreign bodies (metal fragments) — 3 (5.2 %), distal resection of the pancreas with spleen preservation — 1 (1.7 %), pancreatoduodenectomy — 1 (1.7 %), subtotal resection of the body and tail of the pancreas with splenectomy — 1 (1.7 %) case. Common complications ( $n = 42$ ): peritonitis — 9 (21.4 %), acute surgical sepsis — 8 (19 %), acute renal failure — 7 (16.7 %), multiple organ failure syndrome — 7 (16.7 %), pneumonia — 6 (14.3 %), bleeding — 4 (9.5 %), pulmonary embolism — 1 (2.4 %). Organ-specific complications ( $n = 28$ ) were as follows: acute pancreatitis — 21 (75 %), pancreatic fistula — 4 (14.3 %), pseudocysts — 2 (7.1 %), abscess — 1 (3.6 %) case. Treatment outcomes: 33 patients (56.9 %) were transferred to the next stage of treatment, 19 (32.8 %) died, and 6 (10.3 %) were discharged with a definite outcome. Mortality rate: 5 (26.3 %) died in the first 3 days, 14 (73.7 %) cases died in the period from 4 to 15 days. **Conclusions.** The incidence of combat pancreatic trauma among abdominal wounds is 8.7 %. Surgical treatment for combat pancreatic trauma using the DCS is performed in 87.9 % of cases, and in the volume of a single-stage operation, in 12.1 %. The DCS leads to a reduction in the incidence of complications. The overall complication rate for combat pancreatic trauma is 72.4 %, and the incidence of organ-specific complications is 48.3 %. Mortality from pancreatic injuries is 32.8 %. Combat trauma to the head of the pancreas was mainly treated with closed drainage. Distal injuries were treated by resection or drainage.

**Keywords:** pancreatic injury; gunshot wounds; combat trauma; surgical treatment

## Introduction

Pancreatic injuries, especially combat, is a complex challenge for trauma surgeons due to the presence of combined injuries and complications [1–5].

The number of abdominal traumas in the overall structure of combat injuries ranges from 1.9 to 9.8 %, and according to the data of the first year of the Antiterrorist Operation, it was 4–7 %. The incidence of pancreatic injuries ranges from 0.4 to 7.9 % [1, 3]. However, in the context of hostilities, penetrating wounds are the leading mechanism of abdominal injuries. Gunshot wounds of the pancreas have been described in few studies from South Africa, North America and modern military conflicts with a focus on the treatment of long-term complications [6, 7].

Pancreatic injury occurs in less than 1 % of all traumas and in 3.7–11 % of abdominal trauma [8–10]. Closed abdominal trauma is the leading cause of pancreatic injury (61.1–89 %), most frequently resulting from motor vehicle accidents [11].

Classification of pancreatic trauma by the American Association for the Surgery of Trauma (AAST): a) normal anatomy; b) grade I (mild contusion without ductal injury or superficial laceration without ductal injury); c) grade II (major contusion without ductal injury or major laceration without ductal injury or tissue loss); d) grade III (distal transection or parenchymal injury with ductal injury); e) grade IV (proximal transection or parenchymal injury involving the ampulla); and f) grade V (massive disruption of the pancreatic head) [12].

The early diagnosis of pancreatic trauma has always been challenging due to the lack of correlation between initial clinical symptoms, radiological and laboratory findings, and the severity of the injury [13]. Contrast-enhanced multislice computed tomography is an accurate and rapid technique for assessing pancreatic trauma [14].

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is an important test for the diagnosis and treatment of various biliary and pancreatic diseases. ERCP can be safe and useful in the diagnosis and treatment of traumatic pancreatic injuries, and it is necessary to consider actively performing ERCP in cases of ambiguous pancreatic injuries [15].

Videolaparoscopy is a minimally invasive and highly effective method for diagnosing abdominal injuries. A negative videolaparoscopy result can reduce the number of unnecessary laparotomies [16]. However, this method is contraindicated in case of haemodynamic instability of the patient, it increases intraoperative time and has not been studied in detail for the assessment of abdominal injuries.

Selective nonoperative management of pancreatic injuries may be the method of choice for all haemodynamically stable patients with World Society of Emergency Surgery (WSES) class I (AAST grade I and some grade II) pancreatic injuries in the absence of other intraabdominal trauma requiring surgical treatment [17–20]. Concomitant organ damage in case of pancreatic injuries occur in 55–100 % of cases and is more common in patients requiring surgical intervention and having a penetrating nature of the injury. Therefore, selective nonoperative management can be considered only in haemodynamically stable patients with class

II proximal lesions of the body of the pancreas (AAST III) in the absence of other intraabdominal injuries requiring surgical intervention [17].

In class II (AAST-OIS grade III) WSES injuries in haemodynamically stable patients, the location of the pancreatic injury determines the optimal treatment. Class II WSES injuries distal to the superior mesenteric vein (AAST-OIS grade III) are an indication for surgical treatment in the form of resection with or without splenectomy, as it is associated with shorter recovery time and reduced morbidity [21].

The optimal management of haemodynamically stable patients with WSES class III (AAST grade IV) pancreatic injury is controversial.

Class I (AAST grade I and some grade II) pancreatic injuries identified during diagnostic laparotomy can be treated with closed drainage.

Patients with distal pancreatic injury with WSES grade II (AAST grade III) undergo distal pancreatectomy (with or without splenectomy). Pancreaticoduodenectomy may be indicated in patients with complex duodenal-pancreatic injuries [22].

Treatment with the technique of damage control surgery (DCS) is reported in 20–63 % of cases, especially in patients with concomitant vascular injuries and severe duodenopancreatic lesions. DCS is associated with improved survival and equivalent or improved complication rates [23].

WSES class III injuries with massive AAST-OIS grade IV–V damage to the pancreas are rare and require complex reconstruction. When the head of the pancreas is severely devitalised or devascularised, there are indications for pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure). Associated trauma and severe physiological disorders are common in these injuries [24].

The optimal treatment of WSES grade III (AAST-OIS grade IV–V) pancreatic injury with parenchyma/ductal transection proximal to the SMV remains controversial. Subtotal and total pancreatectomy for proximal lesions can lead to endocrine and exocrine dysfunction. In this regard, the initial treatment includes surgical treatment of the wound, suturing of the proximal part of the pancreatic stump and drainage of the distal part of the duct by pancreatojejunostomy [25].

The reported mortality rate from pancreatic lesions ranges from 12 to 46 % [9, 26].

**The purpose** was to provide a structure, peculiarities of diagnosis and treatment of combat injuries of the pancreas.

## Materials and methods

A retrospective analysis of medical records of inpatients treated at the Military Medical Clinical Center of the Northern Region of the Armed Forces of Ukraine, Kharkiv, who sustained combat pancreatic injury during the war in Ukraine was done. Pancreatic injuries occurred in 58 out of 667 (8.7 %) patients who had penetrating wounds or explosive or closed abdominal trauma. The average age was  $37.4 \pm 3.6$  years (range 21–60 years). The mechanism of combat trauma included gunshot (87.9 %), explosive (10.3 %) and closed injuries (1.7 %).

All patients were examined and underwent laboratory tests: general clinical blood tests, urinalysis, blood biochemistry, blood coagulation study performed on the Respons



920 (Germany) and LabAnalyt (China), HumaClot Duo Plus (Germany), Labline 40 and Sunrise (Austria) with additional Bio-Rad and Biosan equipment. Blood group and Rh factor were determined using standard sera. To control the assessment of the haemostatic system, thromboelastography was performed using a CPS11UM-IE(AA) (Germany). Blood electrolytes were evaluated using an E-lyte Plus Electrolyte Analyzer Type C (USA). The acid-base balance and blood gas composition were determined using a GEM Premier 3500 (USA). Ultrasound examination of the chest and abdominal organs according to the FAST protocol was performed on the SonoSite microMAXX (2017). Multislice spiral computed tomography of the head, chest, abdomen, pelvis was carried out on the Revolution EVO (2021) with a tomographic step of 0.5 mm.

Radiographic examinations of the head, chest and abdominal cavity were done using the radiographic diagnostic complex KRD-50 INDIascop-01 (Ukraine). Electrocardiography was performed using a XAI ReoCom electrocardiograph (Ukraine).

Severe injuries of the distal pancreas were treated with distal pancreatectomy (8.6 %) or drainage (91.4 %). Combat trauma to the pancreatic head was managed with closed drainage. One patient underwent an urgent staged pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure) (1.7 %).

## Results and discussion

By the nature of the combat injury, pancreatic injuries were categorised into gunshot shrapnel wounds — 50 (86.2 %), gunshot bullet wounds — 1 (1.7 %), explosive trauma — 6 (10.3 %), and closed combat trauma — 1 (1.7 %) case.

The distribution of patients by severity of condition: extremely severe — 15 (25.9 %), severe — 37 (63.8 %) and moderate — 6 (10.3 %) cases. Distribution by injury severity (ISS): 9–15 points, moderately severe — 1 (1.7 %), 16–24 points, severe — 15 (25.9 %), 25 points and more, extremely severe — 42 (72.4 %) cases. The average ISS is 28.8.

The distribution of injuries was as follows: abdomen — 13 (22.4 %), chest + abdomen — 12 (20.7 %), chest + abdomen + limbs — 9 (15.5 %), abdomen + limbs — 6 (10.3 %), head + chest + abdomen — 5 (8.6 %), abdomen + pelvis + limbs — 5 (8.6 %), head + chest + abdomen + limbs — 2 (3.4 %), head + abdomen + limbs — 2 (3.4 %), head + neck + chest + abdomen + pelvis + limbs — 2 (3.4 %), head + neck + chest + abdomen + limbs — 1 (1.7 %), chest + abdomen + pelvis — 1 (1.7 %) case.

Distribution by location of pancreatic injury: tail — 38 (65.5 %), head — 11 (19 %), body — 5 (8.6 %), body and tail — 2 (3.4 %), head and tail — 2 (3.4 %) cases.

Severity of pancreatic injury according to AAST-OIS: grade I — 21 (36.2 %), grade II — 15 (25.9 %), grade III — 12 (20.7 %), grade IV — 7 (12.1 %), grade V — 3 (5.2 %) cases. Grades III–V accounted for 38 %.

Distribution by damage to the chest, abdomen and large blood vessels (n = 170): liver — 23 (13.5 %), spleen — 23 (13.5 %), colon — 22 (12.9 %), kidney — 20 (11.8 %), stomach — 20 (11.8 %), lungs — 15 (8.8 %), small intestine — 13 (7.6 %), duodenum — 7 (4.1 %), superior mesenteric vein — 6 (3.5 %), adrenal gland — 5 (2.9 %), heart — 5 (2.9 %),

femoral artery and vein — 3 (1.8 %), diaphragm — 3 (1.8 %), gallbladder — 2 (1.2 %), bladder — 1 (0.6 %), inferior vena cava — 1 (0.6 %), left gonadal vein — 1 (0.6 %) case. The patient's condition, laboratory and instrumental indicators, and additional data were taken into account during intensive care and when determining the volume of surgical treatment.

The number of surgical interventions (n = 133) was as follows: suturing of hollow organs — 31 (23.3 %), thoracocentesis, video-assisted thoracic surgery, lung resection — 19 (14.3 %), obstructive resection of small and large intestine — 15 (11.3 %), diaphragm suturing — 3 (2.2 %), terminal colostomy, enterostomy, gastrostomy — 12 (9 %), splenectomy — 10 (7.5 %), suturing and coagulation of the liver — 9 (6.8 %), entero-entero anastomosis — 9 (6.8 %), suturing of the kidney, adrenal gland, nephrectomy — 5 (3.8 %), gastric and duodenal resection — 4 (3 %), gastroenterostomy — 2 (1.5 %), omentectomy — 10 (7.5 %), appendectomy — 1 (0.8 %), endoscopic retrograde cholangiopancreatography, biliary stenting — 1 (0.8 %), cholecystostomy — 1 (0.8 %), cholecystectomy — 1 (0.8 %) case.

The following methods of surgical intervention were used: damage control surgery — 51 (87.9 %) cases, one-stage surgery — 7 (12.1 %) cases. Distribution by the type of surgical intervention for pancreatic injury: drainage of the parapancreatic space — 45 (77.6 %), pancreatorrhaphy — 4 (6.9 %), distal pancreatectomy — 3 (5.2 %), removal of foreign bodies (metal fragments) — 3 (5.2 %), distal resection of the pancreas with spleen preservation — 1 (1.7 %), pancreatoduodenectomy — 1 (1.7 %), subtotal resection of the body and tail of the pancreas with splenectomy — 1 (1.7 %) case. Distribution by the number of VAC therapy sessions (n = 14): one session — 2 (14.3 %), two sessions — 3 (21.4 %), three sessions — 3 (21.4 %), four sessions — 2 (14.3 %), five sessions — 4 (28.6 %) cases. The average frequency of using VAC therapy was 24.1 %.

General complications (n = 42): peritonitis — 9 (21.4 %), acute surgical sepsis — 8 (19 %), acute renal failure — 7 (16.7 %), multiple organ failure syndrome — 7 (16.7 %), pneumonia — 6 (14.3 %), bleeding — 4 (9.5 %), pulmonary embolism — 1 (2.4 %). The total number of complications was 72.4 %.

Organ-specific complications (n = 28) were as follows: acute pancreatitis — 21 (75 %), pancreatic fistula — 4 (14.3 %), pseudocysts — 2 (7.1 %), abscess — 1 (3.6 %) case.

Treatment outcomes: 33 (56.9 %) patients were transferred to the next stage of treatment, 19 (32.8 %) died, and 6 (10.3 %) were discharged with a definite outcome. In terms of mortality: 5 (26.3 %) died in the first 3 days, 14 (73.7 %) cases in the period from 4 to 15 days. The factors that influenced mortality were age, haemodynamic instability, closed abdominal trauma, combined abdominal injuries, pancreatic duct injury, and late diagnosis of pancreatic injuries.

Combat pancreatic injury is rarely described [27]. Current guidelines for combat pancreatic injury are limited, focusing on strategies for the management of long-term complications. Bleeding control, moderate debridement of devitalised tissue, and drainage of the parapancreatic space have been the predominant recommendations for pancreatic injuries [28].

Because of the anatomical location of the pancreas, isolated pancreatic injuries are almost never seen [7]. Damage to several abdominal organs and the pancreas in the presence of haemodynamic instability leads to the use of DCS, which reduces the number of complications and mortality [29]. The volume of surgical intervention on the pancreas depends on the type of the injury, location and damage to the duct [3].

## Conclusions

The incidence of combat pancreatic trauma among abdominal injuries during the initiation of hostilities is 8.7 % (according to our data). The frequency of concomitant intra-abdominal injuries in gunshot penetrating abdominal wounds is 100 %. Due to the high percentage of concomitant intra-abdominal injuries in patients with pancreatic trauma, 25.9 % of them have haemodynamic instability, which requires other tactical decisions (DCS). Surgical treatment for combat pancreatic trauma using the DCS technique is performed in 87.9 % of cases, and in the volume of a single-stage operation, in 12.1 %. The DCS in the treatment of combat pancreatic trauma leads to a reduction in the incidence of complications. The overall incidence of complications in combat pancreatic trauma is 72.4 %, and the rate of organ-specific complications is 48.3 %. Mortality from pancreatic injuries does not tend to decrease and is 32.8 %. Treatment of combat pancreatic trauma depends on the anatomical location of the injury. Combat trauma to the head of the pancreas was mainly treated with closed drainage. Distal injuries were treated by resection or drainage.

## References

1. Атлас бойової хірургічної травми (досвід Антитерористичної Операції/Операції Об'єднаних Сил). Під заг. ред. В.І. Цимбалюка. Харків: Колегіум, 2021. 385 с.
2. Гречаник О.І., Абдуллаєв Р.Я., Лурін І.А., Гуменюк К.В., Негодуйко В.В., Слесаренко Д.О. Сучасні аспекти діагностики вогнепальних поранень живота. Досвід гібридної війни на сході України. *Клінічна хірургія*. 2021;88(5–6):42–52. doi: 10.26779/2522-1396.2021.5-6.42.
3. Лікування поранених з бойовими ушкодженнями живота (за досвідом АТО/ООС): монографія / За ред. К.В. Гуменюка, І.П. Хоменка, І.А. Луріна та ін.; за заг. ред. В.І. Цимбалюка. Херсон: Олді+, 2022. 194 с.
4. Agarwal H, Gupta A, Kumar S. An overview of Pancreatic Trauma. *J Pancreatol*. 2020;3:139–146. doi: 10.1097/JP9.0000000000000044.
5. Niwano F, Babaya N, Hiromine Y, Matsumoto I, Kamei K, et al. Glucose Metabolism After Pancreatectomy: Opposite Extremes Between Pancreaticoduodenectomy and Distal Pancreatectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Apr 23;106(5):e2203–e2214. doi: 10.1210/clinem/dgab036.
6. Alzerwi NAN. Injury characteristics and predictors of mortality in patients undergoing pancreatic excision after abdominal trauma: A National Trauma Data Bank (NTDB) study. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jun 16;102(24):e33916. doi: 10.1097/MD.00000000000033916.
7. Tuşat M, Özmen İ, Demirtaş MS, Ateş C, Öztürk AB, Kankılıç NA, Başar D. Risk factors for mortality and morbidity in Syrian refugee children with penetrating abdominal firearm injuries: an 1-year experience. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2023 Sep;29(9):1051–1060. doi: 10.14744/tjtes.2023.70658.
8. Belhadj A, Saidani A, Touati MD, et al. Case series: Management and outcomes of five cases of blunt and open pancreatic trauma. *F1000Research*. 2024;13:573. doi: 10.12688/f1000research.152067.1.
9. Kuza CM, Hirji SA, Englum BR, Ganapathi AM, Speicher PJ, Scarborough JE. Pancreatic Injuries in Abdominal Trauma in US Adults: Analysis of the National Trauma Data Bank on Management, Outcomes, and Predictors of Mortality. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2020;109(3):193–204. doi: 10.1177/1457496919851608.
10. Menahem B, Lim C, Lahat E, Salloum C, Osseis M, Lacaize L, et al. Conservative and surgical management of pancreatic trauma in adult patients. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2016;5:470–477. doi: 10.21037/hbsn.2016.07.01.
11. Addison P, Iurcotta T, Amodu LI, Crandall G, Akerman M, Galvin D, et al. Outcomes following operative vs. non-operative management of blunt traumatic pancreatic injuries: a retrospective multi-institutional study. *Burn Trauma*. 2016;4:39. doi: 10.1186/s41038-016-0065-5.
12. Farrell RJ, Krige JE, Bornman PC, Knottenbelt JD, Terblanche J. Operative strategies in pancreatic trauma. *Br J Surg*. 1996;83:934–937.
13. Arvieux C, Guillon F, Létoublon Ch, Oughriss M. Pancreatic trauma. *J Chir (Paris)*. 2003 Oct;140(5):261–9 (in French).
14. Cinquantini F, Tugnoli G, Piccinini A, Coniglio C, Mannone S, Biscardi A, et al. Educational review of predictive value and findings of computed tomography scan in diagnosing bowel and mesenteric injuries after blunt trauma: correlation with trauma surgery findings in 163 patients. *Can Assoc Radiol J*. 2017;68:276–285. doi: 10.1016/j.carj.2016.07.003.
15. Gong SC, An S, Shin IS, Jung PY. Usefulness of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in the Diagnosis and Treatment of Traumatic Pancreatic Injury in Children. *Diagnostics*. 2023;13(12):2044. doi: 10.3390/diagnostics13122044.
16. Zantut LF, Ivatury RR, Smith RS, Kawahara NT, Porter JM, Fry WR, et al. Diagnostic and therapeutic laparoscopy for penetrating abdominal trauma: a multicenter experience. *J Trauma*. 1997;42:825–829. doi: 10.1097/00005373-199705000-00012.
17. Coccolini F, Kobayashi L, Kluger Y, Moore EE, Ansaloni L, et al.; WSES-AAST Expert Panel. Duodeno-pancreatic and extrahepatic biliary tree trauma: WSES-AAST guidelines. *World J Emerg Surg*. 2019 Dec 11;14:56. doi: 10.1186/s13017-019-0278-6.
18. Haroon HM, Aljoufi A, Khudhayr E, Shamshad H. Penetrating Abdominal Injuries in War Victims Challenges and Management Controversies. *Genesis J Surg Med*. 2023;2(2):1–8.
19. Hecker A, Hecker M, Riedel JG, Hecker B, Doppstadt C, et al. New WSES-AAST guideline on duodeno-pancreatic and extrahepatic biliary tree trauma: summary and comments. *Chirurg*. 2020 Aug;91(8):681–684 (in German). doi: 10.1007/s00104-020-01236-1.
20. Kanlerd Amonpon, Auksornchart Karikarn, Boonyasatid Piyaopong. Non-operative management for abdominal solid organ injuries: A literature review. *Chinese Journal of Traumatology*. 2022;25(5):249–256. doi: 10.1016/j.cjtee.2021.09.006.
21. Lin B-C, Chen R-J, Fang J-F, Hsu Y-P, Kao Y-C, Kao J-L. Management of blunt major pancreatic injury. *J Trauma*. 2004;56:774–778. doi: 10.1097/01.TA.0000087644.90727.DF.
22. De Carvalho Maria Eduarda, Alonso Joaquim, et al. Pancreaticoduodenectomy in trauma: One or two stages? *Injury*. 2020;51(3):592–596. doi: 10.1016/j.injury.2020.01.018.
23. Seamon MJ, Kim PK, Stawicki SP, Dabrowski GP, Goldberg AJ, Reilly PM, et al. Pancreatic injury in damage control lapar-

rotomies: Is pancreatic resection safe during the initial laparotomy? *Injury*. 2009;40:61-65. doi: 10.1016/j.injury.2008.08.010.

24. Ordoñez C, García A, Parra MW, Scavo D, Pino LF, Milán M, et al. Complex penetrating duodenal injuries: less is better. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76:1177-1183. doi: 10.1097/TA.0000000000000214.

25. Krige J EJ, Kotze UK, Setshedi M, Nicol AJ, Navsaria PH. Prognostic factors, morbidity and mortality in pancreatic trauma: a critical appraisal of 432 consecutive patients treated at a Level 1 Trauma Centre. *Injury*. 2015;46:830-836. doi: 10.1016/j.injury.2015.01.032.

26. Vengail S, Ajmeera R, Jha RK, Sethi AK, Francis M, Syed AK. Evaluation of the Blunt Pancreatic Injury, a Long-Term Tertiary Care

Center Study: An Original Research. *J Pharm Bioallied Sci*. 2023 Jul;15(Suppl 1):S277-S280. doi: 10.4103/jpbs.jpbs\_494\_22.

27. Krige JE, Beningfield SJ, Nicol AJ, Navsaria P. The management of complex pancreatic injuries. *S Afr J Surg*. 2005;43:92-102.

28. Kumar A, Panda A, Gamanagatti S. Blunt pancreatic trauma: a persistent diagnostic conundrum? *World J Radiol*. 2016;8:159-173. doi: 10.4329/wjr.v8.i2.159.

29. Vertrees A, Elster E, Jindal R, Ricordi C, Shriver C. Surgical management of modern combat-related pancreatic injuries: traditional management and unique strategies. *Mil Med*. 2014;179:315-319. doi: 10.7205/MILMED-D-13-00375.

Received 28.09.2024

Revised 09.10.2024

Accepted 18.10.2024

#### Information about authors

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

Ihor P. Khomenko, MD, DSc, PhD, Professor, Major General of the Medical Service, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head Doctor of the Kyiv City Clinical Hospital 8, Kyiv, Ukraine; e-mail: hip65@ukr.net; phone: +380 (50) 358-02-79; National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8199-5083>

Serhii A. Shipilov, PhD in Medicine, Colonel of the Medical Service, Deputy Unit Commander — Leading Surgeon, Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; e-mail: drshipilov@ukr.net; phone: +380 (50) 195-83-71; Assistant at the Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1689-2213>

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

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

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

**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.** E.M. Khoroshun, I.P. Khomenko — concept and design, critical revision of the article; S.A. Shipilov, V.V. Makarov — acquisition of data; V.V. Nehoduiko, O.H. Petiunin — analysis, interpretation of data, drafting the article.

Хорошун Е.М.<sup>1,2</sup>, Хоменко І.П.<sup>3,4</sup>, Шипілов С.А.<sup>1,2</sup>, Макаров В.В.<sup>1,2</sup>, Негодуйко В.В.<sup>1,2</sup>, Петюнін О.Г.<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

<sup>2</sup>Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, м. Харків, Україна

<sup>3</sup>Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна

<sup>4</sup>Київська міська клінічна лікарня № 8, м. Київ, Україна

<sup>5</sup>Харківський інститут медицини та біомедичних наук, м. Харків, Україна

### Досвід оперативного лікування бойової травми підшлункової залози

**Резюме. Актуальність.** Поранення підшлункової залози, особливо бойові, є складним завданням для хірургів-травматологів через наявність поєднаних ушкоджень та ускладнень. **Мета:** надати структуру, особливості діагностики й лікування бойової травми підшлункової залози. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз медичних карт 58 пацієнтів, які отримали бойову травму підшлункової залози під час війни в Україні. Їхній середній вік становив  $37,4 \pm 3,6$  року (діапазон 21–60 років). Механізм бойової травми: вогнепальні поранення — 87,9 %, вибухові — 10,3 %, закриті травми — 1,7 %. Усім хворим виконували лабораторні й інструментальні дослідження. **Результати.** За характером бойової травми розподіл ушкоджень підшлункової залози наступний: вогнепальні осколкові — 50 (86,2 %), вогнепальні кульові — 1 (1,7 %), вибухові — 6 (10,3 %), закриті — 1 (1,7 %). Розподіл за локалізацією ушкодження підшлункової залози: хвіст — 38 (65,5 %), голівка — 11 (19 %), тіло — 5 (8,6 %), тіло й хвіст — 2 (3,4 %), голівка та хвіст — 2 (3,4 %). Проведені оперативні втручання: за методикою DCS — 51 (87,9 %), одноетапна операція — 7 (12,1 %). Розподіл за видом оперативного втручання: дренажування парапанкреатичного простору — 45 (77,6 %), панкреаторакія — 4 (6,9 %), дистальна панкреатоспленектомія — 3 (5,2 %), видалення сторонніх тіл (металевих осколків) — 3 (5,2 %), дистальна резекція підшлункової залози зі збереженням селезінки — 1 (1,7 %), панкреатодуоденектомія — 1

(1,7 %), субтотальна резекція тіла й хвоста підшлункової залози зі спленектомією — 1 (1,7 %). Загальні ускладнення (n = 42): перитоніт — 9 (21,4 %), гострий хірургічний сепсис — 8 (19 %), гостра ниркова недостатність — 7 (16,7 %), синдром поліорганної недостатності — 7 (16,7 %), пневмонія — 6 (14,3 %), кровотеча — 4 (9,5 %), тромбоемболія легеневої артерії — 1 (2,4 %). Органоспецифічні ускладнення (n = 28): гострий панкреатит — 21 (75 %), панкреатичні норичі — 4 (14,3 %), псевдокісти — 2 (7,1 %), абсцес — 1 (3,6 %) випадок. Результати лікування: переведені на наступний етап лікування — 33 (56,9 %), померли — 19 (32,8 %), виписані з визначеним результатом — 6 (10,3 %) пацієнтів. За летальністю: померли в перші 3 доби — 5 (26,3 %), у період від 4 до 15 днів — 14 (73,7 %) осіб. **Висновки.** Частота бойового ушкодження підшлункової залози серед абдомінальних травм становить 8,7 %. Хірургічне лікування бойової травми підшлункової залози за методикою DCS проводиться у 87,9 % випадків, а в обсязі одноетапної операції — у 12,1 %. Використання методики DCS приводить до зниження частоти ускладнень. Загальна частота ускладнень становить 72,4 %, органоспецифічних — 48,3 %. Летальність зафіксовано в 32,8 % випадків. Бойову травму голівки підшлункової залози лікували переважно за допомогою закритого дренажування, дистальні травми — резекції або дренажування.

**Ключові слова:** ушкодження підшлункової залози; вогнепальні поранення; бойові травми; оперативне лікування



UDC 616-001-005.6-039.71

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.8.2024.1809>

A. V. Ryzhkovskyi

Yuri Semenyuk Rivne Regional Clinical Hospital, Rivne, Ukraine

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

## Use of the ESP block as a component of blended anesthesia in abdominal hysterectomy surgeries

**Abstract. Background.** Fascial plane blocks can provide effective analgesia for abdominal surgeries. The purpose of our study was to assess whether adding erector spinae plane (ESP) block preoperatively could reduce pain after abdominal hysterectomy, compared with no regional analgesia. **Materials and methods.** We conducted a prospective cohort observational study that included 50 patients aged 40–55 years with complicated symptomatic fibroids. They were divided into 2 groups. Both of them underwent general anesthesia, but the group II additionally received ESP block bilaterally. Stages of the study: intraoperative stage (h0), 30 minutes (m30), 6 (h6), 12 (h12), 24 (h24), 48 (h48), 72 hours (h72) after the surgery. We analyzed the pain level, intraoperative need for fentanyl, the daily requirement of morphine, heart rate and mean arterial pressure. **Results.** It was found that the level of pain according to visual analog scale in the group I reached its maximum values at the stages m30 and h6 and was 6.5 [3.0; 8.5] and 5.5 [3.0; 7.0] points, while in the II group — 4.0 [3.0; 8.5] and 3.0 [2.0; 8.0] points, respectively ( $p < 0.05$ ). The daily requirement of morphine at the h24 stage was 7.5 [2.5; 7.0] mg/day in the group I, and 5.0 [2.5; 10.0] mg/day in the group II ( $p < 0.05$ ). There were differences in heart rate between the groups I and II at m30, h6 and h24 stage of study — the values were higher in the group I ( $p > 0.05$ ). **Conclusions.** Adding ESP block was associated with a lower need for fentanyl during surgery, pain level, and need for morphine after the surgery.

**Keywords:** ERAS recommendations; hysterectomy; regional anesthesia; ESP block; multimodal analgesia

### Introduction

Adequate pain management for major gynecologic surgery is a key factor to decrease postoperative morbidity and increase patient satisfaction [5]. Pain can modify a patient's endocrine response by increasing catecholamines and cortisol levels and may amplify autonomic reflexes, triggering hypertensive crises or vagal syndromes which may result in severe complications during and after surgery [5]. Uncontrolled postoperative pain in this setting could result in a broad spectrum of harmful consequences, including increased morbidity, delayed hospital discharge and a higher incidence of persistent chronic pain [6, 7]. On the other hand, side effects of pain treatments (e.g., nausea and

vomiting, paralytic ileus and delirium) are common in the immediate postoperative period. They can be severe and adversely affect postoperative recovery quality and patients' satisfaction [5].

Nowadays, one of the methods to avoid such effects are regional technologies which are widely used. Studies on enhanced recovery after gynecologic surgery are limited but seem to report outcome benefits similar to those reported after colorectal surgery [1]. Regional anesthesia is recommended in enhanced recovery protocols [1]. Effective regional anesthetic techniques in gynecologic surgery include spinal anesthesia, epidural analgesia, transversus abdominis plane (TAP) blocks, local anesthetic wound infusions and intraperitoneal instillation catheters [1].

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

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

Для кореспонденції: Рижковський Андрій Володимирович, асистент, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: [Andreylight93@gmail.com](mailto:Andreylight93@gmail.com); тел.: +380 (97) 925-86-18; лікар-анестезіолог, відділення анестезіології та інтенсивної терапії, відділення гінекології, Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка, вул. Київська, 78-г, м. Рівне, 33007, Україна

For correspondence: Andrii Ryzhkovskyi, Assistant, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: [Andreylight93@gmail.com](mailto:Andreylight93@gmail.com); phone: +380 (97) 925-86-18; Anesthesiologist, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Department of Gynecology, Yuri Semenyuk Rivne Regional Clinical Hospital, Kyivska st., 78-g, Rivne, 33007, Ukraine

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

TAP block, several other fascial plane blocks can be used to combat intraoperative and postoperative pain after abdominal hysterectomies. Fascial plane blocks are regional anesthesia techniques in which the space (“plane”) between two discrete fascial layers is the target of needle insertion and injection [12]. The examples of fascial plane blocks that can be used to relieve pain during and after abdominal hysterectomies are: TAP block, quadratus lumborum block of different approaches, erector spinae plane (ESP) block, rectus sheath block. It is important to note that the data from the trials is controversial and insufficient yet, consequently more studies are needed to evaluate the significance of the fascial plane blocks in abdominal hysterectomy perioperative analgesia.

ESP block is a newer regional anesthetic technique that can be used to provide analgesia for a variety of surgical procedures or to manage acute or chronic pain [2]. It is relatively easy to perform, with minimal or no sedation in the pre-operative holding area [2]. ESP block is possible either using a single-injection technique or via catheter placement for continuous infusion [2]. The first report of the successful use of this procedure was in 2016; the block was used to manage thoracic neuropathic pain in a patient with metastatic disease of the ribs and rib fractures [2, 3]. Perioperative analgesia is very important during abdominal hysterectomy [10]. ESP block can be used with few new indications, and it is effective for major abdominal surgery when is applied to the lower vertebral levels [4].

Nowadays, general anesthesia is still the most widely used technique for abdominal hysterectomy [5]. But in case of comorbidity, especially cardiovascular diseases, according to the ERAS guidelines and providing patient safety, various regional anesthesia techniques can be used to manage perioperative pain, in particular ESP block. Moreover, fascial plane blocks under the ultrasound navigation appear to be safer than neuraxial blockade and don't lead to typical central blocks' cardiovascular effects — hypotension and bradycardia. Furthermore, fascial plane blocks can be used for anticoagulated patients. Considering that ESP block is a relatively novel technology, more clinical trials are required to explore its efficacy, spread and effects. Now, the indications to ESP block are also debatable. According to recent reports, ESP block can also be used to provide analgesia for laparoscopic abdominal surgery by injection at a lower thoracic level of T7-T9 [13, 14], but the injection site for abdominal hysterectomy is debatable as well considering the cephalocaudal spread of the local anesthetic. The present data suggest that the optimal level to perform ESP block for lower abdominal surgeries is Th8-L2. More trials are needed to confirm or reject the efficacy of ESP block as the component of multimodal analgesia for abdominal hysterectomies.

**The purpose** of our study was to assess whether adding ESP block preoperatively could decrease intraoperative and postoperative opioid consumption and reduce pain after abdominal hysterectomy, compared with no regional analgesia. The study hypothesis was that the use of

ESP block as a component of multimodal analgesia has no impact on perioperative pain relief and can't reduce the need for intraoperative opioids.

## Materials and methods

We conducted a prospective cohort observational study in Yuri Semenyuk Rivne Regional Clinical Hospital, at the Department of Anesthesiology and Intensive Care and the Department of Gynecology (Ukraine). The study included patients aged 40–55 years with symptomatic fibroids, complicated by bleeding from the genital tract, who required abdominal hysterectomy (supravaginal uterine amputation with or without ovaries). Exclusion criteria were refusal to participate in the study at any of its stages, ASA class > IV, body mass index > 40 kg/m<sup>2</sup>, use of opiate receptor agonists/antagonists before surgery, uncontrolled hypertension, heart rhythm disorders.

Fifty patients were included in the data analysis. The group I of patients underwent general anesthesia with muscle relaxation and mechanical ventilation, the group II in addition to the above-described technology received ultrasound-assisted ESP block bilaterally at the level of the transverse processes of the tenth thoracic vertebrae with 25 ml of 0.25% bupivacaine and 4 mg of dexamethasone on each side. At postoperative stage, patients of both groups received multimodal analgesia: dexketoprofen (150 mg/day), acetaminophen (3000–4000 mg/day). In addition, in case of severe pain, morphine was added (5–10 mg/day).

Stages of the study: intraoperative stage (h0), 30 minutes (m30), 6 (h6), 12 (h12), 24 (h24), 48 (h48), 72 hours (h72) after the surgery. We analyzed pain level (using visual analogue scale — VAS), intraoperative need for fentanyl, daily requirement of morphine after surgery, heart rate and mean arterial pressure. Statistical analysis was performed using MS Excel 2017 with the calculation of frequency (%), median [interquartile range], mean value with standard deviation ( $M \pm \sigma$ ), the level of significance *p*.

## Results

It was found that the level of pain according to VAS (Fig. 1) in the group I reached maximum values at the stages m30 and h6 and was 6.5 [3.0; 8.5] and 5.5 [3.0; 7.0] points, while in the group II — 4.0 [3.0; 8.5] and 3.0 [2.0; 8.0] points, respectively, and minimum values were recorded at the stage h72 ( $p < 0.05$ ). The hemodynamic effects we have observed intraoperatively after ESP block were sometimes similar to those with epidural anesthesia (tendency to the bradycardia and hypotension).

The daily requirement of morphine (Fig. 2) at the stage h24 was 7.5 [2.5; 7.0] mg/day in the group I, and 5.0 [2.5; 10.0] mg/day in the group II ( $p > 0.05$ ). We have seen minimum need in fentanyl at the stage h48 in both groups (2.5 mg/day) and no need in opioids at the stage h72, neither in the group I nor in the group II. The total amount of fentanyl perioperatively during abdominal hysterectomy was higher in the group I — 700 mcg [500; 850] mcg, while in the group II, it was 500 [400; 750] mcg ( $p < 0.05$ ).

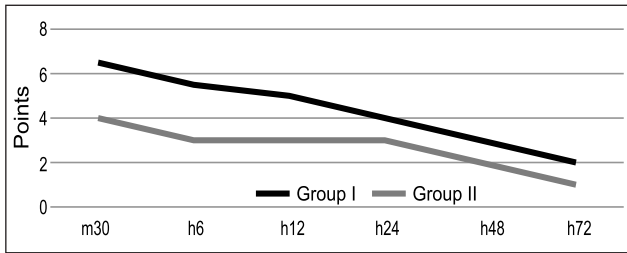


Figure 1. Visual analogue scale score at different stages of the study

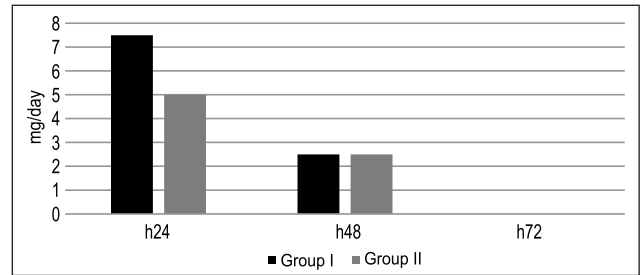


Figure 2. Need for opioids at different stages of the study

Of note, there were no significant differences in the duration of anesthesia in the groups I and II. It was found that 68.6 % of patients in the group I received a combination of paracetamol, dexketoprofen and morphine at a dose of 5 mg/day, in the group II — 43.6 % ( $p > 0.05$ ). Paracetamol, dexketoprofen and morphine 10 mg/day for acute pain control were administered to 71.4 % of cases in the group I and 33.8 % in the group II ( $p > 0.05$ ). Thus, we see a higher need for opioids in the group without a regional component.

There were differences in heart rate between the groups I and II at m30, h6 and h24 stage of study — the values were higher in the group I ( $p > 0.05$ ). At the stages m30, h6, h12, and h24, mean arterial pressure was higher in the group I (without ESP block). Generally, we have seen the hemodynamic equality after stage h24 due to ESP block stopped working (Table 1).

To sum up, ESP block is a reasonable fascial plane block for abdominal hysterectomy, although it is important to emphasize that in case of abdominal surgery, it can be used as a component of multimodal analgesia only, not for surgical anesthesia.

## Discussion

Abdominal hysterectomy is the most common gynecologic surgical procedure. Today, abdominal, vaginal, laparoscopic, robot-assisted, and a combination of vaginal and laparoscopic techniques are utilized for hysterectomy

[15]. The surgical approach to hysterectomy depends on the clinical indication, the technical experience of the surgeon, the resources available, the general health status of the patient, and her preference [15]. Abdominal hysterectomy involves the removal of the uterus through an incision in the abdominal wall [15]. Although the laparoscopic approach has obvious benefits, abdominal hysterectomy remains the most appropriate management option for many patients [16, 17]. Uncontrolled postoperative pain, characteristic of abdominal hysterectomy, results in multiple complications: longer hospital stay, pain chronification, a decrease in patient satisfaction, late verticalization, increasing risk of venous thrombosis and bigger financial load for a healthcare system. That is why the best anesthetic technique in abdominal hysterectomy is still arguable. According to P. Mathew et al. [8], parenteral analgesics, epidural analgesia and fascial plane blocks are three standard options to treat postoperative pain after total abdominal hysterectomy. S. Catarci et al. found the advantages of blended (spinal and general anesthesia) compared to balanced general anesthesia. They note that balanced general anesthesia needed additional methods of analgesia: patients who had general anesthesia alone received several additional techniques to achieve sufficient postoperative pain control, including intraoperative opioids, abdominal wall blocks and wound infiltration [5].

Besides other blockades, a bilateral postoperative ultrasound-guided ESP block can result in a good sensory

Table 1. Hemodynamic parameters in the postoperative period, Me [Q1; Q3]

Value	Stages	Group I	Group II	p
Heart rate, beats/min	m30	74 [64; 90]	70 [60; 88]	0.07
	h6	83 [68; 98]	72 [58; 88]	0.06
	h12	80 [70; 91]	74 [62; 88]	0.09
	h24	76 [87; 98]	72 [63; 80]	0.31
	h48	75 [66; 81]	76 [65; 78]	0.46
	h72	72 [58; 83]	74 [64; 75]	0.52
Mean arterial pressure, mm Hg	m30	70 [64; 78]	66 [60; 80]	0.08
	h6	72 [66; 77]	67 [60; 72]	0.09
	h12	75 [62; 77]	71 [62; 76]	0.10
	h24	69 [62; 73]	68 [58; 68]	0.23
	h48	67 [60; 75]	70 [58; 74]	0.50
	h72	64 [58; 75]	68 [61; 74]	0.54



blockade and visceral analgesia after open abdominal hysterectomy according to the data collected by E.Y. Altinpulluk et al. (2019) [4].

Few studies compared different fascial plane blocks in terms of the quality of analgesia for abdominal hysterectomy. According to the conclusions made by A.A.F. Kamel et al. (2020) [9], bilateral ultrasound-guided ESP block provides more potent and longer postoperative analgesia with less morphine consumption than TAP block after open total abdominal hysterectomy.

M.A. Hamed et al. [10] note that bilateral erector spinae plane block can be utilized as an adjuvant method to reduce intraoperative fentanyl consumption and enhance postoperative pain control in patients undergoing open total abdominal hysterectomy under general anesthesia. ESP block is effective, secure, and little obtrusive. We can see that the above-mentioned studies results are similar to those of our study.

## Conclusions

Adding ESP block before the abdominal hysterectomy was associated with a lower need for fentanyl during surgery, lower pain level, and lower need for morphine after it. Heart rate and blood pressure were higher in the group where no ESP block was performed before the surgery. These effects last until ESP block finished. Summing up, these results give us an opportunity to state that ESP block is safe, effective and simple technique to improve clinical outcomes after abdominal hysterectomies.

## References

1. Bauchat JR, Habib AS. Evidence-based anesthesia for major gynecologic surgery. *Anesthesiol Clin*. 2015 Mar;33(1):173-207. doi: 10.1016/j.anclin.2014.11.011.
2. Krishnan S, Cascella M. Erector Spinae Plane Block. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545305/>.
3. Forero M, Adhikary SD, Lopez H, Tsui C, Chin KJ. The Erector Spinae Plane Block: A Novel Analgesic Technique in Thoracic Neuropathic Pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2016 Sep-Oct;41(5):621-7. doi: 10.1097/AAP.0000000000000451.
4. Altinpulluk EY, Ozdilek A, Colakoglu N, Beyoglu CA, Ertas A, et al. Bilateral postoperative ultrasound-guided erector spinae plane block in open abdominal hysterectomy: a case series and cadaveric investigation. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2019 Apr;26(1):83-88. doi: 10.2478/rjaic-2019-0013.
5. Catarci S, Zanfini BA, Capone E, Vassalli F, Frassanito L, et al. Blended (Combined Spinal and General) vs. General Anesthesia for Abdominal Hysterectomy: A Retrospective Study. *J Clin Med*. 2023 Jul 19;12(14):4775. doi: 10.3390/jcm12144775.
6. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009 Oct;22(5):588-93. doi: 10.1097/ACO.0b013e328330373a.
7. Nelson G, Bakkum-Gamez J, Kalogera E, Glaser G, Altman A, et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations-2019 update. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 May;29(4):651-668. doi: 10.1136/ijgc-2019-000356.
8. Mathew P, Aggarwal N, Kumari K, Gupta A, Panda N, Bagga R. Quality of recovery and analgesia after total abdominal hysterectomy under general anesthesia: A randomized controlled trial of TAP block vs epidural analgesia vs parenteral medications. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019 Apr-Jun;35(2):170-175. doi: 10.4103/joacp.JOACP\_206\_18.
9. Kamel AAF, Amin OAI, Ibrahim MAM. Bilateral Ultrasound-Guided Erector Spinae Plane Block Versus Transversus Abdominis Plane Block on Postoperative Analgesia after Total Abdominal Hysterectomy. *Pain Physician*. 2020 Jul;23(4):375-382.
10. Hamed MA, Boules ML, Mahmoud MAEM, Abdelghafar RA. The effect of erector spinae plane block on fentanyl consumption during open abdominal hysterectomy: a randomised controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2023 Jun 5;23(1):194. doi: 10.1186/s12871-023-02156-3.
11. Bai G, Tsai M, Hung T, et al. 198 fascial plane blocks in total abdominal hysterectomy: a systematic review and network meta-analysis. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2021;70:A103.
12. Chin KJ, Versyck B, Elsharkawy H, Rojas Gomez MF, Sala-Blanch X, Reina MA. Anatomical basis of fascial plane blocks. *Reg Anesth Pain Med*. 2021 Jul;46(7):581-599. doi: 10.1136/rapm-2021-102506.
13. Chin KJ, Malhas L, Perlas A. The Erector Spinae Plane Block Provides Visceral Abdominal Analgesia in Bariatric Surgery: A Report of 3 Cases. *Reg Anesth Pain Med*. 2017 May/June;42(3):372-376. doi: 10.1097/AAP.0000000000000581.
14. Chin KJ, Adhikary S, Sarwani N, Forero M. The analgesic efficacy of pre-operative bilateral erector spinae plane (ESP) blocks in patients having ventral hernia repair. *Anaesthesia*. 2017 Apr;72(4):452-460. doi: 10.1111/anae.13814.
15. Carugno J, Fatehi M. Abdominal Hysterectomy. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564366/>.
16. Laberge P, Leyland N, Murji A, Fortin C, Martyn P, et al.; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Endometrial ablation in the management of abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015 Apr;37(4):362-79. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30288-7.
17. Marshburn PB, Matthews ML, Hurst BS. Uterine artery embolization as a treatment option for uterine myomas. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006 Mar;33(1):125-44. doi: 10.1016/j.ogc.2005.12.009.

Received 30.09.2024

Revised 11.10.2024

Accepted 20.10.2024

### Information about author

Andrii Ryzhkovskiy, Assistant, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: Andreylight93@gmail.com; phone: +380 (97) 925-86-18; Anesthesiologist, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Department of Gynecology, Yuri Semenyuk Rivne Regional Clinical Hospital, Rivne, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2897-7211>

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

Рижковський А.В.

Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка, м. Рівне, Україна

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

### Застосування ESP-блокади як компонента поєднаної анестезії при абдомінальній гістеректомії

**Резюме. Актуальність.** Блокади фасціальних площин можуть забезпечити ефективне знеболювання при операціях на черевній порожнині. **Мета:** оцінити, чи може додавання блокади егестог спінає плане (ESP) зменшити біль після абдомінальної гістеректомії порівняно з відсутністю регіонарної анестезії. **Матеріали та методи.** Проведено проспективне когортне обсерваційне дослідження, що включало 50 пацієнок віком 40–55 років з ускладненими симптомними фіброміомами матки. Їх було розділено на дві групи, в обох виконували загальну анестезію, а в II групі ще й двосторонню ESP-блокаду. Етапи дослідження: інтраопераційний (h0), 30 хвилин (m30), 6 (h6), 12 (h12), 24 (h24), 48 (h48), 72 години (h72) після операції. Аналізували рівень болю, інтраопераційну потребу у фентанілі, добову потребу в морфії, частоту серцевих скорочень

і середній артеріальний тиск. **Результати.** Встановлено, що рівень болю за візуальною аналоговою шкалою в I групі сягав максимальних значень на етапах m30 та h6 і становив 6,5 [3,0; 8,5] та 5,5 [3,0; 7,0] бала, тоді як у II групі — 4,0 [3,0; 8,5] та 3,0 [2,0; 8,0] бала відповідно ( $p < 0,05$ ). Добова потреба в морфії на стадії h24 становила 7,5 [2,5; 7,0] мг/добу в I групі та 5,0 [2,5; 10,0] мг/добу в II групі ( $p < 0,05$ ). Зареєстровано відмінності в частоті серцевих скорочень між I та II групами на етапах дослідження m30, h6 та h24 — показники були вищими в I групі ( $p > 0,05$ ). **Висновки.** Додавання ESP-блокади асоціювалося з меншою потребою у фентанілі під час втручання, нижчим рівнем болю, меншою потребою в морфії після операції.

**Ключові слова:** рекомендації ERAS; гістеректомія; регіонарна анестезія; ESP-блокада; мультимодальна аналгезія

Целуйко В.Й.<sup>1</sup>, Курінна М.В.<sup>1,2</sup>, Кіношенко Є.І.<sup>3</sup><sup>1</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна<sup>2</sup>КНП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради, м. Харків, Україна<sup>3</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

## Вплив ранолозину на ремоделювання серця та тиск в легеневій артерії у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії

**Резюме. Актуальність.** Розвиток дисфункції правого шлуночка (ПШ) є найбільш значущим предиктором внутрішньогоспітальної летальності та одним із найвагоміших факторів, що впливають на короткостроковий та віддалений прогноз тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). Тому опрацювання схем лікування, які спрямовані на гальмування прогресування дисфункції ПШ та найшвидше відновлення його функції, а також запобігання розвитку та прогресуванню легеневої гіпертензії, є важливим напрямком зниження летальності при гострій ТЕЛА. Одним із перспективних препаратів, який теоретично може зменшити як пошкодження ПШ, так і легень, є ранолозин. **Мета:** вивчити доцільність та ефективність призначення ранолозину хворим з ТЕЛА на підставі оцінки впливу на показники ехокардіографії. **Матеріали та методи.** В роботу включено 70 хворих з діагнозом гострої ТЕЛА, верифікованим на МСКТ-ангіографії легеневої артерії (ЛА), з результатами ехокардіографії в перші 1–2 дні та через 8–10 діб лікування. Пацієнти були поділені на дві групи: в групу 1 увійшло 29 хворих, до стандартного лікування яких був доданий ранолозин в дозі 500 мг двічі на добу з 1–2-го дня лікування і протягом місяця, групу 2 становили 49 хворих, які ранолозин не отримували. Всім було проведено стандартне загальноклінічне обстеження з оцінкою факторів ризику ТЕЛА та ранньої смерті згідно з рекомендаціями ESC (2019), з подальшою статистичною обробкою отриманих результатів. **Результати.** При аналізі динаміки показників в групах отримали статистично значуще зниження розміру правого передсердя (ПП) ( $p = 0,0009$ ), ПШ ( $p = 0,046$ ), середнього тиску в ЛА (РсерЛА) ( $p = 0,027$ ), систолічного тиску в ЛА (СТЛА) ( $p = 0,00004$ ) у групі 1; у групі без ранолозину також відзначалося зниження розміру ПП ( $p = 0,002$ ), РсерЛА ( $p = 0,009$ ), СТЛА ( $p = 0,03$ ), однак відсутній вплив на розмір ПШ. При порівнянні різниці показників в перший день та на 8–10-й, тобто вираженості зміни показника за час лікування, отримали статистично значуще зниження СТЛА в групі ранолозину порівняно з групою без його використання ( $p = 0,03$ ). **Висновки.** Доповнення стандартної терапії ТЕЛА ранолозином забезпечує зменшення ремоделювання правого шлуночка і передсердя та тиску в ЛА.

**Ключові слова:** тромбоемболія легеневої артерії; ранолозин; ремоделювання правого шлуночка; систолічний легеневий тиск

### Вступ

Незважаючи на значні досягнення в діагностиці, лікуванні та профілактиці тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), вона продовжує займати провідні позиції за захворюваністю та смертністю серед серцево-судинних хвороб [1–5]. Захворюваність на ТЕЛА сягає 39–115 випадків на 100 000 населення за даними європейських реєстрів [1,

2, 6] і має тенденцію до зростання за останні роки [3, 7]. Смертність же, навпаки, має тенденцію до зниження, однак досі залишається значною: госпітальна летальність становить від 7,8 до 13,9 %, а при ТЕЛА високого ризику сягає 65 %; тримісячна летальність — від 8,65 до 15 %, протягом року — 20 % [2, 3]. Тому питання вдосконалення підходів до лікування досі лишаються актуальними [8].

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

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

Для кореспонденції: Целуйко Віра Йосипівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики, медичний факультет, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Майдан Свободи, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: viratseluyko@ukr.net; tel.: +380 (50) 382-44-22

For correspondence: Vira Y. Tseluyko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics, Medical Faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Maidan Svobody sq., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: viratseluyko@ukr.net; phone: +380 (50) 382-44-22

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



Стандартом лікування ТЕЛА є антикоагулянтна терапія, спрямована на зменшення розміру тромбу та відновлення кровотоку в легених артеріях (ЛА) [1, 4]. Однак на вираженість клінічних проявів та прогноз при ТЕЛА впливає не тільки розмір тромбу та рівень тромбозу, а й сукупність інших факторів, що можуть змінювати перфузію легень, а саме: функція ендотелію судин легень, розвиток вазоспазму мікроvasкулярного русла, компресії судин в результаті набряку ішемізованої ділянки, які в кінцевому результаті ведуть до підвищення тиску в ЛА, перевантаження правого шлуночка (ПШ) та його дисфункції [3, 5]. Таким чином, впливаючи на ці фактори, можна очікувати додатковий позитивний ефект від лікування, покращення клінічної картини та, можливо, прогнозу.

Одним з перспективних препаратів, який може вплинути на наведені фактори, є ранолазин.

Ранолазин є препаратом другої лінії в лікуванні стабільної стенокардії, однак доказова база щодо застосування ранолазину при різних інших захворюваннях швидко збільшується, а саме вивчається ефективність при фібриляції передсердь, діастолічній дисфункції та кардіотоксичності, спричиненій хіміотерапією, при цукровому діабеті, захворюванні периферичних артерій, а також є повідомлення про позитивний вплив на ПШ при легеневій гіпертензії (ЛГ) [9–12].

Ранолазин є селективним інгібітором постійного струму іонів натрію в кардіоміоцитах і, як відомо, знижує залежне від натрію перевантаження кальцієм клітин міокарда, яке виникає під час ішемії, що, у свою чергу, зменшує напругу та споживання кисню в серцевому м'язі [9, 10, 13]. На додаток до захисту серця від наслідків ішемії нещодавні дані свідчать про те, що ранолазин також покращує регіонарний коронарний кровотік і чинить судинно-релаксаційний ефект, порівнянний з ефектом нітрогліцерину за величиною, але більш стійкий. Вазорелаксаційний ефект ранолазину в артеріях включає антагонізм  $\alpha 1$ -адренергічних рецепторів і інгібування Na-каналів на рівні гладкої мускулатури [9, 11, 13].

Крім того, було показано, що ранолазин може мати антиаритмічну та протизапальну дію на ліві відділи серця [9]. Хоча лівий і правий шлуночки мають фізіологічні відмінності, такі патологічні процеси, як ішемія, діастолічне перевантаження кальцієм, окиснювальний стрес і фіброз, є однаковими як у лівій, так і у правій камерах серця. Це спонукало появу робіт з оцінки потенційної ролі ранолазину в лікуванні легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ).

Лі та ін. (2016) виявили, що лікування ранолазином зменшувало гіпертрофію ПШ і фіброз при монокроталіновій ЛГ у щурів. Вони також виявили знижені рівні натрійуретичного пептиду В-типу (BNP) у щурів, які отримували ранолазин. Крім того, ранолазин запобігав смерті від серцево-судинних захворювань у моделі ЛАГ у щурів [14].

В пілотному дослідженні, проведеному Ханом та ін. (2015), було встановлено, що лікування ранолазином є безпечним і добре переноситься пацієнтами з ЛАГ. Після 3 місяців лікування ранолазином у пацієнтів

спостерігалось поліпшення функціонального класу, зменшення розміру та покращення функції ПШ. Незважаючи на ці сприятливі дії, ранолазин не продемонстрував поліпшення гемодинамічних параметрів [9, 20].

Таким чином, в багатьох роботах, присвячених вивченню ефективності ранолазину при різних захворюваннях, показаний його позитивний антиішемічний, антиаритмічний, протизапальний вплив на міокард, а також вазодилатуючий ефект на коронарних та периферичних судинах, що дає підстави припустити його перспективність в лікуванні гострої ТЕЛА.

**Метою дослідження** було вивчити доцільність та ефективність призначення ранолазину хворим з ТЕЛА на підставі оцінки впливу на показники ехокардіографії.

## Матеріали та методи

У дослідження були включені 70 пацієнтів, які були госпіталізовані в КНП «МКЛ № 8» ХМР за період з 1 січня 2023 року по 1 серпня 2024 року з діагнозом ТЕЛА, верифікованим за даними мультиспіральної комп'ютерної томографічної (МСКТ) ангіографії ЛА, яким була проведена ехокардіографія (ЕхоКГ) в перші 1–2 дні після госпіталізації та через 8–10 днів лікування. Критеріями виключення були надходження пацієнта пізніше 14 днів від початку симптомів, відсутність повторної ЕхоКГ.

У всіх хворих стандартно було проведено збір скарг, анамнезу, фізикальний огляд та лабораторно-інструментальні дослідження. Також за рекомендаціями ESC (2019) всім була проведена оцінка факторів ризику ТЕЛА та ризику ранньої смерті [1].

Середній вік хворих загальної групи становив  $64,16 \pm 11,83$  року, серед яких було 32 (45,7 %) чоловіки та 38 (54,3 %) жінок. За даними доплерівського ультразвукового дослідження (ДУЗД), у половини хворих — 36 (51,4 %) — було виявлено тромбоз вен нижніх кінцівок. Перші місця серед факторів ризику ТЕЛА посіли артеріальна гіпертензія — 52 (74,3 %), похилий вік — 49 (70,0 %) та ожиріння — 39 (55,7 %). За ризиком ранньої смерті найбільше було хворих помірно високого — 22 (31,4 %) та високого ризику — 21 (30,1 %), за класами PESI — III та II класу, по 21 (42,9 %) та 14 (28,6 %) відповідно (табл. 1).

Ультразвукове дослідження серця проводили в 1-шу – 2-гу добу після госпіталізації на апараті Acuson X300 US PE (Siemens, Німеччина), використовувався датчик із частотою ультразвуку 3,5 МГц. За стандартним протоколом визначалися розміри лівого передсердя (ЛП) та правого (ПП), кінцевий діастолічний (КДРЛШ) та систолічний (КСРЛШ) розмір лівого шлуночка, фракція викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном, розмір ПШ. Перевантаження ПШ визначалося як діаметр ПШ більше за 30 мм у парастернальній позиції та/або систолічне згладжування міжшлуночкової перегородки (МШП); та/або наявність ознаки Мак-Конела — гіпо- або акінезії середніх та базальних сегментів ПШ при нормо- або гіперкінезії апікального сегменту ПШ, та/або градієнт тиску недостатності тристулкового клапана (ТК), більший за 30 мм рт.ст. при відсутності гіпертрофії ЛШ або

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих загальної групи

Показник	Загальна група (n = 70)
Вік (M ± σ), роки	64,16 ± 11,83
Чоловіки, n (%)	32 (45,7)
Жінки, n (%)	38 (54,3)
Тромбоз вен нижніх кінцівок, n (%)	36 (51,4)
<i>Фактори значного ризику (ВШ &gt; 10%), n (%)</i>	
Переломи нижніх кінцівок	2 (2,9)
Протезування колінного чи стегнового суглобів	1 (1,4)
Шпиталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс.)	1 (1,4)
VTE в анамнезі	14 (20,0)
<i>Фактори помірною ризику (ВШ 2–9 %), n (%)</i>	
Автоімунні захворювання	6 (8,60)
Гемотрансфузія	1 (1,40)
Центральний венозний катетер	1 (1,40)
Хіміотерапія	7 (10,00%)
Застійна СН та ДН	13 (18,60)
Гормонотерапія	2 (2,90)
Інфекції	5 (7,15)
Запальні захворювання кишечника	2 (2,90)
Онкологія	11 (15,70)
Тромбоз поверхневих вен	1 (1,40)
<i>Фактори низького ризику (ВШ &lt; 9 %), n (%)</i>	
Ліжковий режим > 3 дб	1(1,40)
Цукровий діабет	9 (12,90)
Артеріальна гіпертензія	52 (74,30)
ФП	7 (10,00)
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	3 (4,30)
Похилий вік <sup>1</sup>	49 (70,00)
Лапароскопічні операції	1 (1,40)
Ожиріння <sup>2</sup>	39 (55,70)
Варикозне розширення вен	13 (18,60)
<i>Ризик ранньої смерті від ТЕЛА<sup>3</sup>, n (%)</i>	
Високий	21 (30,10)
Помірно високий	22 (31,40)
Помірно низький	15 (21,40)
Низький	12 (17,10)
<i>Клас за PESI (n = 49), n (%)</i>	
Клас I	4 (8,20)
Клас II	14 (28,60)
Клас III	21 (42,90)
Клас IV	9 (12,90)
Клас V	1 (1,40)
<i>Ризик за sPESI (n = 49), n (%)</i>	
Низький	12 (24,50)
Високий	37 (75,50)
<i>Бали за PESI<sup>4</sup> (n = 49), M ± σ</i>	
Бали	90,86 ± 18,50

**Примітки:** тут і у табл. 2: VTE — венозна тромбоемболія; ВШ — відношення шансів; ДН — дихальна недостатність; ІМ — інфаркт міокарда; ЛА — легенева артерія; ПШ — правий шлуночок; СН — серцева недостатність; ФП — фібриляція передсердь; PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) — індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів); sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) — спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів); <sup>1</sup> — вік старше 60 років; <sup>2</sup> — індекс маси тіла > 30 кг/м<sup>2</sup>; <sup>3</sup> — за класифікацією тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої (госпітальної або протягом 30 днів) смертності на підставі рекомендацій ESC (2019); <sup>4</sup> — кількість балів за шкалою PESI.

час прискорення менший, ніж 90 мс; та/або наявність ознаки «60/60» — градієнт тиску на ТК, менший за 60 та більший за 30 мм рт.ст., та час прискорення в ЛА (менший 60 мс); також визначався середній тиск у легеневої артерії (РсерЛА) по відношенню часу прискорення потоку в вихідному тракті ПШ до часу вигнання.

ДУЗД вен нижніх кінцівок виконували на апараті S20Pro.

МСКТ-ангіографію ЛА за стандартним протоколом проводили на комплексі SOMATOM Definition AS 64 (Siemens, Німеччина). Томогексол 350 в дозі 50 мл використовували для внутрішньовенного контрастування. При знаходженні дефектів контрастування хоча б в одній з гілок ЛА виставлявся діагноз ТЕЛА.

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета статистичних програм Statistica 12,0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel 2013. Кількісні ознаки представлялися як середнє  $\pm$  стандартне відхилення ( $M \pm \sigma$ ) або як медіана (міжквартильний діапазон). Для аналізу середніх двох вибірок використовували критерій Стьюдента. Медіани двох вибірок оцінювали за допомогою непараметричного U-критерію Манна — Утні. Якісні ознаки аналізували з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона. Відмінності вважалися статистично значущими при  $p < 0,05$ .

## Результати

Усі хворі отримували стандартно антикоагулянтну терапію згідно з рекомендаціями ESC (2019) [1, 15, 16]. 7 (33 %) хворим високого ризику після оцінки факторів ризику кровотечі та протипоказань до фібринолізу [1, 5] була проведена тромболітична терапія (ТЛТ), у всіх випадках застосовували тканинний активатор плазміногену (Актилізе). Після ТЛТ вводився еноксапарин в рекомендованих дозах протягом 5 діб, з подальшим переходом на пероральну антикоагулянтну терапію рівороксабаном, апіксабаном, дабігатраном, едоксакордом (дозування згідно з рекомендаціями) або варфарином (на другу добу після ТЛТ на тлі введення еноксапарину двічі на добу у дозі 1 мг/кг до досягнення цільового значення міжнародного нормалізованого відношення), або терапія еноксапарином продовжувалась далі.

Пацієнтам, яким ТЛТ не проводилася, розпочиналась терапія низькомолекулярними гепаринами (НМГ) у рекомендованих дозах [1] протягом 5–7 діб [1, 7], в подальшому призначалися ривароксабан, або апіксабан, або дабігатран, або варфарин в дозах, визначених в рекомендаціях ESC (2019) [1].

Далі хворі були поділені на дві групи. У групу 1 (29 осіб) увійшли пацієнти, які отримували ранолазин, у групу 2 (41 пацієнт) — хворі, у схему лікування яких ранолазин не входив (табл. 2). Ранолазин (Ранекса) пацієнти отримували в дозі 500 мг двічі на добу з 1–2-го дня лікування і продовжували приймати протягом місяця. Враховуючи економічну складову, ми не мали змоги провести рандомізацію хворих відповідно до сучасних вимог, однак суттєвих відмінностей між групами не отримали (табл. 3). Статистично значуща різниця отримана тільки при порівнянні хворих за ризиком ранньої смерті, в групі 1 переважали паці-

єнти високого ризику 13 (44,8 %) проти 8 (19,5 %) в групі 2 ( $p = 0,044$ ).

Не виявлено статистично значущої різниці і при порівнянні терапії пацієнтів обох груп (табл. 3).

Порівняння початкових значень показників ЕхоКГ статистично значущої різниці також не виявили (табл. 4).

Для оцінки впливу проведеного лікування порівнювали показники ЕхоКГ у 1–2-й та 8–10-й день після госпіталізації.

При аналізі динаміки показників у групах отримали статистично значуще зниження розміру ПП ( $p = 0,00090$ ), ПШ ( $p = 0,04600$ ), РсерЛА ( $p = 0,02700$ ), СТЛА ( $p = 0,00004$ ) у групі 1, в групі без ранолазину також отримано статистично значуще зниження розміру ПП ( $p = 0,00200$ ), РсерЛА ( $p = 0,00900$ ), СТЛА ( $p = 0,03000$ ), однак відсутній вплив на розмір ПШ (табл. 5).

Вивчення ефективності використання ранолазину додатково до стандартної терапії хворих на ТЕЛА ми проводили шляхом порівняння різниці показників у перший день та на 8–10-й, тобто відсотка зміни показника за час лікування. У результаті отримали статистично значуще зниження СТЛА в групі ранолазину порівняно з групою без його використання ( $p = 0,03$ ) (табл. 6).

## Обговорення

Епідеміологічні дослідження за останні два десятиліття показали тенденцію до зниження смертності від гострої ТЕЛА в Європі та США [3, 5, 17, 18], однак рівень смертності, пов'язаної з емболією легеневої артерії, все одно залишається вищим, ніж в групі багатьох інших захворювань, включно з раком молочної залози та ВІЛ [17], а також, за даними В. Bikdeli et al. (2020), вищим серед молодих [17].

Систематичні огляди та метааналізи свідчать, що розвиток дисфункції ПШ є найбільш значущим предиктором внутрішньогоспітальної летальності та одним із найвагоміших факторів, що впливають на короткостроковий та віддалений прогноз ТЕЛА [1]. Отже, одним із шляхів поліпшення виживаності хворих на ТЕЛА може бути додаткове лікування препаратами, що можуть покращити функцію ПШ.

Перспективним в цьому напрямку може бути використання ранолазину, який за рахунок блокади потенціалзалежних  $Na^+$ -каналів у кардіоміоцитах, гладкій мускулатурі легеневих артерій, пригнічення окиснення жирних кислот, блокування  $\alpha 1$ -адренорецепторів здатний зменшувати ішемію міокарда, проявляти антиаритмічну дію, сприяти зниженню проникності ендотелію легеневих судин, поліпшувати регіонарний коронарний кровотік та чинити судинно-релаксаційний ефект [9, 10, 19].

Наше дослідження було спрямовано на вивчення ефективності призначення ранолазину на підставі аналізу показників ЕхоКГ у хворих на гостру ТЕЛА.

За результатами нашої роботи ми отримали статистично значуще зниження розміру ПП, РсерЛА, СТЛА в обох групах, однак динаміка зменшення розміру ПП



Таблиця 2. Клініко-анамнестична характеристика хворих досліджуваних груп

Показник	З ранолозином (n = 29)	Без ранолозину (n = 41)	p
Вік (M ± σ), роки	65,72±10,44	63,05±12,72	0,355
Чоловіки, n (%)	13 (44,80)	19 (46,30)	0,900
Жінки, n (%)	16 (55,20)	22 (53,70)	
Тромбоз вен нижніх кінцівок, n (%)	15 (51,70)	21 (51,20)	0,966
<i>Фактори значного ризику (ВШ &gt; 10 %), n (%)</i>			
Переломи нижніх кінцівок	0	2 (4,90)	0,340
Протезування колінного чи стегнового суглобів	0	1 (2,40)	0,586
Шпиталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс.)	0	1 (2,40)	0,586
ВТЕ в анамнезі	4 (13,80)	10 (24,40)	0,217
<i>Фактори помірної ризику (ВШ 2–9 %), n (%)</i>			
Автоімунні захворювання	3 (10,30)	3 (7,30)	0,486
Гемотрансфузія	0	1 (2,40)	0,586
Центральний венозний катетер	1 (3,40)	0	0,414
Хіміотерапія	3 (10,30)	4 (9,80)	0,619
Застійна СН та ДН	5 (17,20)	8 (19,50)	0,533
Гормонозамісна терапія	0	2 (4,90)	0,340
Інфекції	0	5 (12,20)	0,062
Запальні захворювання кишечника	1 (3,40)	1 (2,40)	0,661
Онкологія	5 (17,20)	6 (14,60)	0,970
Тромбоз поверхневих вен	0	1 (2,40)	0,586
<i>Фактори низького ризику (ВШ &lt; 9 %), n (%)</i>			
Ліжковий режим > 3 дб	1 (3,40)	0	0,414
Цукровий діабет	4 (13,80)	5 (12,20)	0,559
Артеріальна гіпертензія	26 (89,70)	26 (63,40)	0,012
ФП	2 (6,90)	5 (12,20)	0,381
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	1 (3,40)	2 (4,90)	0,629
Похилий вік	23 (79,30)	26 (63,40)	0,244
Лапароскопічні операції	1 (3,40)	0	0,414
Ожиріння	17 (58,60)	22 (53,70)	0,681
Варикозне розширення вен	7/24,10	6/14,60	0,487
<i>Ризик ранньої смерті від ТЕЛА<sup>3</sup>, n (%)</i>			
1 — високий	13/44,80	8/19,50	0,044
2 — помірно високий	6/20,70	16/39,00	0,172
3 — помірно низький	7/24,10	8/19,50	0,866
4 — низький	3/10,30	9/22,00	0,173
<i>Клас за PESI (n = 235), n (%)</i>			
Клас I	1/6,30	3/9,10	0,605
Клас II	5/31,20	9/27,30	0,512
Клас III	6/37,50	15/45,40	0,826
Клас IV	4/25,00	5/15,20	0,322
Клас V	0	1/3,00	0,674
<i>Ризик ранньої смерті від ТЕЛА<sup>3</sup>, n (%)</i>			
Низький	3/18,80	9/27,30	0,392
Високий	13/81,20	24/72,70	
<i>Бали за PESI<sup>4</sup></i>			
Бали	89,75 ± 18,17	91,39 ± 18,92	0,774

Таблиця 3. Порівняльна характеристика терапії досліджуваних груп

Показник	З ранолозином (n = 29), %	Без ранолозину (n = 41), %	P
ТЛТ	2 (6,90)	5 (12,20)	0,381
НМГ	29 (100)	41 (100%)	0,951
АВК	0	1 (2,40)	0,586
Ривороксабан	8 (27,60)	14 (34,10)	0,560
Апіксабан	3 (10,30)	1 (2,40)	0,189
Дабігатран	2 (6,90)	1 (2,40)	0,371
Едоксабан	13 (44,80)	18 (43,90)	0,939
β-блокатори: - бисопролол	7 (24,10)	11 (26,80)	0,799
- небіволлол	9 (31,00)	16 (39,00)	0,492
- карведилол	5 (17,20)	4 (9,80)	0,285
Без β-блокаторів	8 (27,60)	9 (22,00)	0,588
Івабрадин	4 (13,80)	5 (12,20)	0,559
Кордарон	1 (3,40)	1 (2,40)	0,661
Розувастатин	6 (20,70)	12 (29,30)	0,300
Аторвастатин	9 (31,00)	12 (29,30)	0,874
іАПФ	5 (17,20)	7 (17,10)	0,762
АРА	5 (17,20)	9 (22,00)	0,856
Еплеренон/верошпірон	1 (3,40)	2 (4,90)	0,629
Сакубітрілу вальсартан	0	1 (2,40)	0,586
ІНЗКТГ-2	1 (3,40)	4 (9,80)	0,305
Петльові діуретики	6 (20,70)	8 (19,50)	0,856
Тіазидоподібні діуретики	4 (13,80)	5 (12,20)	0,559
Дігосин	0	1 (2,40)	0,586
Антибіотик	8 (27,60)	11 (26,80)	0,839

**Примітки:** АВК — антагоністи вітаміну К; іАПФ — інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; АРА — антагоністи рецепторів ангіотензину II; ІНЗКТГ 2 — інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2.

Таблиця 4. Аналіз вихідних показників ЕхоКГ

Показник	Група 1	Група 2	p
ПП, мм	45,07 ± 5,28	44,20 ± 6,10	0,343
ЛП, мм	38,14 ± 5,05	39,15 ± 4,69	0,403
іКСОпп	34,28 ± 9,35	30,55 ± 7,99	0,301
ПШ, мм	33,43 ± 5,41	33,80 ± 6,12	0,912
ФВ ЛШ, %	61,21 ± 6,89	60,90 ± 7,94	0,932
РсередЛА, мм рт.ст.	37,40 ± 16,92	39,50 ± 15,41	0,737
СТЛА, мм рт.ст.	51,93 ± 15,08	53,68 ± 24,11	0,872
TAPSE, мм	18,60 ± 4,28	21,92 ± 5,32	0,053

**Примітки:** тут і у табл. 5: іКСОпп — індекс об'єму правого передсердя; РсередЛА — середній тиск у легеневій артерії; СТЛА — систолічний тиск у легеневій артерії; TAPSE — систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця.

та рівня СТЛА була більш виражена в групі з додатковим призначенням ранолазину, крім того, в групі з ранолазином отримано статистично значуще зниження розміру ПШ, чого не було виявлено у групі порівняння.

Позитивний вплив ранолазину на ремоделювання та функцію ПШ було показано в пілотному дослідженні S.S. Khan et al. (2015) [20] та в більш пізньому поздовжньому, рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому, багатоцентровому дослідженні Q.J. Han et al. (2023) [10, 11]. Роботи були присвячені вивченню впливу ранолазину на функцію ПШ у пацієнтів з прекапілярною ЛГ (групи I, III та IV) і дисфункцією ПШ (ФВ < 45 %). У першій роботі показано, що через 3 місяці лікування ранолазином у пацієнтів спостерігалось зменшення розміру та поліпшення функції ПШ (підвищення показників TAPSE та ФВ ПШ), збільшення відстані при проведенні тесту 6-хвилинної ходьби. У нашому дослідженні значення TAPSE також зростало, однак динаміка не була статистично значуща, що може бути пояснено меншим терміном спостереження та, можливо, недостатнім розміром вибірки. У другому дослідженні, період спостереження якого становив вже 6 місяців, а оцінку функції ПШ проводили за допомогою мультимодальної візуалізації (МРТ, ПЕТ) та біохімічних маркерів [10, 11], отримали статистично значуще зростання ФВ ПШ та ударного об'єму ПШ.

Також нами було отримано статистично значуще зниження СТЛА у групі прийому ранолазину при порівнянні груп між собою за динамікою показників ЕхоКС

за час лікування, тобто за відсотком зміни показників від вихідного рівня. Подібні результати були отримані в експериментальному дослідженні V.I. Evlakhov et al. (2024) [19], яке вивчало зміни легеневої мікрогемодинаміки при моделюванні тромбоемболії легеневої артерії на перфузованих ізольованих легенях кроликів після попереднього лікування ранолазином та івабрадином. Вони отримали менш виражене підвищення тиску у легеневій артерії, опору легеневих судин, пре- і посткапілярної резистентності, ніж у контрольних тварин. У дослідженні S.S. Khan et al. (2015) [20] впливу ранолазину на легеневу гемодинаміку виявлено не було, що може бути пояснено тим, що аналізувалися хворі на ЛАГ, а не на гостру ТЕЛА.

Таким чином, незважаючи на клінічно більш тяжку, за рахунок переважання хворих високого ризику, групу 1 на вихідному етапі, у них отримано статистично більш виражений позитивний вплив доповнення терапії ранолазином на ремоделювання правих відділів серця та тиск в ЛА. Однак отримані результати потребують подальшої перевірки у дослідженнях з більшою вибіркою та рандомізацією за всіма сучасними вимогами.

## Висновки

Доповнення стандартної терапії ТЕЛА, направленої на відновлення кровотоку в легеневій артерії, препаратами, які можуть сприяти поліпшенню кровопостачання серця та легень в умовах ішемії та перевантаження, як-от ранолазин, забезпечує зменшення ремоделювання ПШ і передсердя та тиску в легеневій артерії ( $p = 0,03$ ).

Таблиця 5. Порівняння динаміки показників ЕхоКС до та після лікування

Показник	Група 1 до лікування	Група 1 через 8–10 діб	p	Група 2 до лікування	Група 2 через 8–10 діб	p
ПП, мм	45,07 ± 5,28	41,21 ± 3,85	0,00090	44,20 ± 6,10	42,05 ± 5,84	0,00200
ЛП, мм	38,14 ± 5,05	39,86 ± 4,45	0,05500	39,15 ± 4,00	40,02 ± 4,30	0,30000
іКСОпп	34,28 ± 9,35	31,28 ± 8,62	0,07000	30,55 ± 7,99	26,27 ± 5,40	0,04000
ПШ, мм	33,43 ± 5,41	30,64 ± 6,17	0,04600	33,80 ± 6,12	32,15 ± 5,64	0,30000
ФВ ЛШ, %	61,21 ± 6,89	63,28 ± 6,39	0,10000	60,90 ± 7,94	61,63 ± 6,64	0,90000
РсередЛА, мм рт.ст.	37,40 ± 16,92	28,60 ± 11,43	0,02600	39,5 ± 15,41	32,78 ± 16,99	0,01000
РсистЛА, мм рт.ст.	51,90 ± 15,08	38,30 ± 10,89	0,00004	53,60 ± 24,11	46,82 ± 20,17	0,0300
TAPSE, мм	18,60 ± 4,28	21,07 ± 3,45	0,26000	21,92 ± 5,32	23,00 ± 5,32	0,80000

Таблиця 6. Порівняльний аналіз динаміки показників ЕхоКГ (%) за час лікування пацієнтів з ТЕЛА

Показник	Група 1	Група 2	P
ДПП	10,00 [2,50–16,33]	4,29 [0–10,00]	0,20
ДЛП,	6,06 [4,35–10,53]	2,78 [2,78–8,82]	0,30
ДіКСОпп	4,04 [2,60–10,84]	10,51 [4,56–19,30]	0,50
ДПШ	4,37 [1,61–17,80]	7,14 [8,33–13,33]	0,60
ДФВ ЛШ	5,63 [1,72–8,93]	2,64 [4,25–6,77]	0,70
ДРсередЛА	27,92 [18,18–33,33]	17,07 [6,67–27,66]	0,60
ДРсистЛА	19,44 [4,00–36,54]	12,86 [0–26,19]	0,03
ДTAPSE	7,28 [2,91–30,61]	2,22 [8,00–23,81]	0,40

Примітка: показники наведені у вигляді медіани [МКД], де МКД — міжквартильний діапазон.



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

**Інформація про фінансування.** Дослідження не має окремого додаткового фінансування.

**Внесок авторів.** Целуйко В.Й. — концепція і дизайн дослідження, редагування тексту; Курінна М.В. — збір та опрацювання матеріалу, статистичне опрацювання даних, написання тексту; Кіношенко Є.І. — написання тексту.

## Список літератури

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;41(4):543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
2. Aghajani H, Hashemi S, Karimi A, Yadangi S, Jalali A, Jenab Y. Predictors and mortality of patients with delayed pulmonary embolism diagnosis: A cohort study. *Caspian J Intern Med*. 2022;13(4):757-764. doi: 10.22088/cjim.13.4.757.
3. Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, Tripathi N, Horowitz JM. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Semin Intervent Radiol*. 2018;35(2):92-98. doi: 10.1055/s-0038-1642036.
4. Chen AC, Rao AS, Oropallo A et al. Comparing U.S. and Canadian treatment patterns on venous thromboembolism outcomes in the GARFIELD-VTE registry. *Thromb Res*. 2023;232:123-132. doi: 10.1016/j.thromres.2023.11.008.
5. Glazier CR, Baciewicz FA. Epidemiology, Etiology, and Pathophysiology of Pulmonary Embolism. *Int J Angiol*. 2024;33(2):76-81. doi: 10.1055/s-0044-1785487.
6. Payne JG, Tagalakis V, Wu C, Lazo-Langner A. Current estimates of the incidence of acute venous thromboembolic disease in Canada: A meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2021;197:8-12. doi: 10.1016/j.thromres.2020.10.030.
7. Zhao Y, Cheng Y, Yao Q et al. Optimal initial duration of low molecular weight heparin lead-in before direct oral anticoagulants for short-term outcomes of hospitalized patients with non-high-risk acute pulmonary embolism. *QJM*. Published online June 26, 2024:hcae123. doi: 10.1093/qjmed/hcae123.
8. Giannakoulas G, Klok FA. The ESC working group on pulmonary circulation and right ventricular function. *European Heart Journal*. 2024;45(31):2805-2807. doi: 10.1093/eurheartj/ehae297.
9. Ghosh GC, Ghosh RK, Bandyopadhyay D, Chatterjee K, Aneja A. Ranolazine: Multifaceted Role beyond Coronary Artery Disease, a Recent Perspective. *Heart Views*. 2018;19(3):88-98. doi: 10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS\_18\_18.

10. Han QJ, Forfia P, Vaidya A et al. Effects of ranolazine on right ventricular function, fluid dynamics, and metabolism in patients with precapillary pulmonary hypertension: insights from a longitudinal, randomized, double-blinded, placebo controlled, multicenter study. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1118796. doi: 10.3389/fcvm.2023.1118796.

11. Han Y, Forfia P, Vaidya A et al. Ranolazine Improves Right Ventricular Function in Patients With Precapillary Pulmonary Hypertension: Results From a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Card Fail*. 2021;27(2):253-257. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.10.006.

12. Banerjee K, Ghosh RK, Kamatam S, Banerjee A, Gupta A. Role of Ranolazine in cardiovascular disease and diabetes: Exploring beyond angina. *Int J Cardiol*. 2017;227:556-564. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.102.

13. Virsolvy A, Farah C, Pertuit N et al. Antagonism of Nav channels and  $\alpha$ 1-adrenergic receptors contributes to vascular smooth muscle effects of ranolazine. *Sci Rep*. 2015;5:17969. doi: 10.1038/srep17969.

14. Lee JC, Kim KC, Choe SY, Hong YM. Reduced immunoreactivities of B-type natriuretic peptide in pulmonary arterial hypertension rats after ranolazine treatment. *Anat Cell Biol*. 2016;49(1):7-14. doi: 10.5115/acb.2016.49.1.7.

15. Klok FA, Huisman MV. How I assess and manage the risk of bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Blood*. 2020;135(10):724-734. doi: 10.1182/blood.2019001605.

16. Klok FA, Ageno W, Ay C et al. Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society. *Eur Heart J*. 2021;43(3):183-189. doi: 10.1093/eurheartj/ehab816.

17. Bikdeli B, Monreal M, Jiménez D. Pulmonary embolism in Europe remains a cause of concern despite declining deaths. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):222-224. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30360-1.

18. Barco S, Valerio L, Ageno W et al. Age-sex specific pulmonary embolism-related mortality in the USA and Canada, 2000-18: an analysis of the WHO Mortality Database and of the CDC Multiple Cause of Death database. *Lancet Respir Med*. 2021;9(1):33-42. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30417-3.

19. Evlakhov VI, Berezina TP, Pasatetskaya NA. Effects of Ranolazine and Ivabradine on Pulmonary Microhemodynamics in Experimental Model of Pulmonary Thromboembolism. *Bull Exp Biol Med*. 2024;177(2):203-206. doi: 10.1007/s10517-024-06156-2.

20. Khan SS, Cuttica MJ, Beussink-Nelson L et al. Effects of ranolazine on exercise capacity, right ventricular indices, and hemodynamic characteristics in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Pulm Circ*. 2015;5(3):547-556. doi: 10.1086/682427.

Отримано/Received 07.10.2024

Рецензовано/Revised 18.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.10.2024

## Information about authors

Vira Tseluyko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics, Medical Faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: viratseluyko@ukr.net; phone: +380 (50) 382-44-22; <http://orcid.org/0000-0003-4105-1915>

Maryna Kurinna, PhD-student, Assistant, Department of Cardiology and Functional Diagnostics, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: mrsq1008@gmail.com; phone: +380 (96) 591-02-18; Cardiologist, Cardiology Department, Communal non-profit enterprise "City Clinical Hospital 8" of the Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine; <http://orcid.org/0009-0006-0278-4832>

Yevhenia Kinoshenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Emergency Medicine and Disaster Medicine, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: yi.kinoshenko@knu.edu.ua; phone: +380 (50) 652-80-59; <https://orcid.org/0000-0002-5024-1561>

**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 does not have any additional funding.

**Authors' contribution.** V.Y. Tseluyko — concept and design of research, text editing; M.V. Kurinna — collection and processing of material, statistical data processing; Y.I. Kinoshenko — writing the text.

V.Y. Tseluyko<sup>1</sup>, M.V. Kurinna<sup>1,2</sup>, Ye.I. Kinoshenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Communal Non-Profit Enterprise "City Clinical Hospital 8" of the Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

### Effect of ranolazine on cardiac remodeling and pulmonary artery pressure in patients with acute pulmonary embolism

**Abstract. Background.** The development of right ventricular (RV) dysfunction is the most significant predictor of in-hospital mortality and one of the most important factors affecting the short- and long-term prognosis of pulmonary embolism (PE). Therefore, the development of treatment regimens aimed at inhibiting the progression of RV dysfunction and the fastest possible restoration of its function, as well as preventing the development and progression of pulmonary hypertension, is an important area of reducing mortality in acute PE. One of the most promising drugs that can theoretically reduce both RV and pulmonary damage is ranolazine. The purpose of the study was to evaluate the feasibility and efficacy of prescribing ranolazine to patients with PE, focusing on its impact on echocardiographic parameters. **Materials and methods.** The study included 70 patients diagnosed with acute PE verified by CT pulmonary artery angiogram performed on the first 1–2 days and after 8–10 days of treatment. Patients were divided into two groups: group 1 consisted of 29 people who received ranolazine at a dose of 500 mg twice daily starting from day 1–2 of standard treatment, for 1 month; group 2 included 49 patients who did not receive ranolazine.

All patients underwent a standard general clinical examination with an assessment of risk factors for PE and early death according to the 2019 European Society of Cardiology guidelines, with subsequent statistical processing of the data. **Results.** When analyzing the dynamics of indicators in the groups, a statistically significant decrease was found in the size of the right atrium ( $p = 0.0009$ ), RV ( $p = 0.046$ ), mean pulmonary artery pressure (mPAP) ( $p = 0.027$ ), pulmonary artery systolic pressure (sPAP) ( $p = 0.00004$ ) in the group 1. In the group without ranolazine, there also was a decrease in the size of the right atrium ( $p = 0.002$ ), mPAP ( $p = 0.009$ ), and sPAP ( $p = 0.03$ ), but with no effect on the size of the RV. When comparing the difference in parameters on day 1 and 8–10, i.e., the shift of the parameters during treatment, a statistically significant decrease in sPAP was obtained in the ranolazine group compared to the group without its use ( $p = 0.03$ ). **Conclusions.** Adding ranolazine to standard therapy for pulmonary embolism reduces right ventricular and atrial remodeling, as well as pulmonary artery pressure.

**Keywords:** pulmonary embolism; ranolazine; right ventricular remodeling; pulmonary artery systolic pressure

УДК 616.126-002-022:616.12-008.46]-036

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.8.2024.1811>

Собіров Барно Бобір огли

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

## Внутрішньосерцеве абсцедування у клінічному перебігу інфекційного ендокардиту, ускладненого гострою серцевою недостатністю

**Резюме. Актуальність.** Інфекційний ендокардит (ІЕ) залишається серйозною проблемою з високою захворюваністю, яка коливається від 2,6 до 7 випадків на 100 000 осіб і зростає протягом останніх десятиліть. Внутрішньосерцевий абсцес (ВСА) є одним із найсерйозніших ускладнень ІЕ, трапляючись у 30–40 % випадків при нативних клапанах серця. Серцева недостатність, що є найпоширенішим ускладненням, спостерігається у 19–73 % пацієнтів і часто потребує термінового хірургічного втручання. **Мета:** визначити оптимальний алгоритм ранніх діагностично-лікувальних заходів за наявності ІЕ, ускладненого гострою серцевою недостатністю (ГСН) і внутрішньосерцевим абсцедуванням. **Матеріали та методи.** У період із 2010 по 2023 рік в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» виконано 473 операції на серці при активному ІЕ з ВСА, що становить 15 % від усіх випадків ІЕ. Застосовано комплексний підхід, включаючи автоперикардальні латки, санацію абсцесів, пластику фіброзних кілець клапанів, протезування та методи профілактики рецидивів. **Результати.** Досліджувані були розділені на дві групи: ВСА з ГСН ( $N = 135$ , 28,5 %) і ВСА без ГСН ( $N = 338$ , 71,5 %). Середній вік досліджуваних пацієнтів становив  $49,2 \pm 1,2$  року. У загальній групі для характеристики запального процесу оцінювали рівні прокальцитоніну та С-реактивного білка. Маркерами запального процесу були: рівень лейкоцитів, підвищення швидкості осідання еритроцитів, рівні С-реактивного білка та прокальцитоніну. Високі рівні цих маркерів свідчать про наявність ознак синдрому персистенції інфекції, імуносупресії та катаболізму. Підвищений рівень лактату в крові вказує на гіпоксію тканин і дисфункцію органів. ГСН характеризувалася високими рівнями NT-proBNP, тропоніну та креатинфосфокінази МВ фракції. Клінічні дані хворих на ІЕ з ВСА та ознаками ГСН на доопераційному етапі ІV ФК становили 135 (28,5 %) випадків і сформували досліджувану групу. **Висновки.** Успішне лікування ІЕ залежить від раннього хірургічного втручання й ефективної антибіотикотерапії. Раннє виявлення ускладнень, таких як ГСН і ВСА, є критично важливим. Автоперикардальні латки та сучасні хірургічні методи значно покращують стан пацієнтів. Підвищені маркери, як NT-proBNP, тропонін, С-реактивний білок, прокальцитонін і лактат, свідчать про тяжкість процесу.

**Ключові слова:** автоперикард; сепсис; фістулізація; реконструкція клапанів серця; реконструкції зруйнованих фіброзних кілець клапанів; критеріїв Duke University

### Вступ

Інфекційний ендокардит (ІЕ) є тяжким захворюванням, яке асоціюється з високою захворюваністю та смертністю. Частота виникнення ІЕ становить 2,6–7 випадків на 100 000 осіб і зростає протягом останніх десятиліть [1]. Навіть із найкращою доступною терапією при ІЕ внутрішньосерцевий абсцес (ВСА) був визначений як аномальна ехопозитивна чи ехонегативна зона у ділянці фіброзного клапанного кільця або у періанулярних тканинах, що оточують уражений клапан, підтверджена у більш ніж одній ехопроекції. Внутрішньосерцеве абсцедування є одним із найбільш тяжких ускладнень, при цьому його частота при ІЕ нативних клапанів серця становить 30–40 %.

Внутрішньосерцеве абсцедування є одним із найбільш тяжких ускладнень, при цьому його частота при ІЕ нативних клапанів серця становить 30–40 %.

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

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

Для кореспонденції: Собіров Барно Бобір огли, лікар-хірург, аспірант, відділення хірургічного лікування інфекційного ендокардиту, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», вул. Миколи Амосова, 6, м. Київ, 03038, Україна; e-mail: sobirov94barno@gmail.com

For correspondence: Sobirov Barno Bobir ugli, Surgeon, PhD-student, Department of Surgical Treatment of Infectious Endocarditis, State Institution "Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Mykola Amosov st., 6, Kyiv, 03038, Ukraine; e-mail: sobirov94barno@gmail.com

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



При ураженні штучних клапанів серця найбільші труднощі пов'язують із обширним абсцедуванням фіброзного кільця та залученням у процес аорти й аорто-лівошлуночкового з'єднання, яке реєструється у 56–100 % випадків [3].

Серцева недостатність є найчастішим ускладненням ІЕ й основним показанням до невідкладної й екстреної хірургії. Основні причини проведення операції при гострому ІЕ: серцева недостатність, ВСА, неконтрольована інфекція та профілактика септичної емболії. Поширеність серцевої недостатності при ІЕ з ВСА коливається від 19 до 73 % [4]. Незважаючи на те, що показники внутрішньолікарняної смертності зростають зі збільшенням ступеня тяжкості гострої серцевої недостатності (ГСН), переваги хірургічного лікування порівняно з медикаментозною терапією більш виражені серед пацієнтів із симптомами III–IV функціонального класу за Нью-Йоркською асоціацією серця (NYHA) і такими біомаркерами, як натрійуретичний пептид В-типу (NT-proBNP) і тропонін [5]. Успішне лікування ІЕ залежить як від раннього хірургічного лікування з видаленням уражених структур серця та санацією абсцесів, так і від ефективної етіотропної антибіотикотерапії. Передопераційна діагностика абсцесів серця становить значні труднощі та базується переважно на ехокардіографічному обстеженні та комп'ютерній томографії (КТ). При цьому точність діагностики зростає із 68,4 % при трансторакальній ехокардіографії (ТТЕ) до 90,9 % при трансезофагальній ехокардіографії (ТЕЕ).

**Мета:** визначити оптимальний алгоритм ранніх діагностично-лікувальних заходів за наявності ІЕ, ускладненого ГСН і внутрішньосерцевим абсцедуванням.

## Матеріали та методи

За період із 2010 по 2023 рік в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» 473 пацієнтам (ГСН реєструвалася у 135 (28,5 %) випадках) було виконано оперативне втручання в умовах штучного кровообігу із приводу активного ІЕ, ускладненого внутрішньосерцевим абсцедуванням. Це становило 15 % від усіх випадків ІЕ. У кожному випадку було виконано комплекс заходів, спрямованих на радикальність втручання, з використанням автоперикардіальної латки: методику усунення абсцесів, санацію їх порожнин і камер серця розчином антисептика, пластику порожнини абсцесу з відновленням внутрішньосерцевої анатомії, пластику зруйнованих фіброзних кілець клапанів, протезування або пластику клапанів серця, а також методику профілактики рецидивів ІЕ. В основі вивчення клінічних даних пацієнтів із діагнозом «ІЕ, ускладнений ВСА та ГСН», лежать модифіковані критерії Duke University.

ГСН була визначена як клінічний синдром, що характеризується типовими симптомами (раптовою появою задишки, набряками гомілок, втомою тощо) і супроводжується ознаками, які виникають внаслідок структурних і/або функціональних серцевих порушень, що призводить до зниження серцевого викиду і/або під-

вищення внутрішньосерцевого тиску у спокої та під час фізичного навантаження, згідно із критеріями European Society of Cardiology [6]. Для діагностики серцевої недостатності рекомендовано використовувати біохімічний маркер N-кінцевий мозковий натрійуретичний пропептид В-типу (NT-proBNP), із граничним значенням понад 300 пг/мл.

Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням стандартного статистичного пакета IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp. Проводили визначення розподілу даних із використанням критерію Шапіро — Уїлка, вказували обсяг аналізованої групи (n). Порівняння двох груп із параметричним розподілом проводили за допомогою критерію Стьюдента. При розподілі, відмінному від нормального, аналізували за допомогою непараметричних тестів (метод Манна — Уїтні). За рівень статистичної значущості (p) приймали рекомендований для медико-біологічних досліджень нижче ніж 0,05.

## Результати

Оснoву цього дослідження становили клінічні дані 473 госпіталізованих пацієнтів із діагнозом: активний ІЕ з ускладненим перебігом, які перенесли операцію на серці з 2010 по 2023 роки. Досліджувані були розділені на дві групи: ВСА з ГСН (N = 135, 28,5 %) і ВСА без ГСН (N = 338, 71,5 %). Середній вік досліджуваних пацієнтів становив  $49,2 \pm 1,2$  (20–77) року.

У загальній групі для характеристики запального процесу оцінювали рівні прокальцитоніну та С-реактивного білка. Маркерами запального процесу були: рівень лейкоцитів —  $10,5 \pm 0,3$  ( $4,1$ – $31,3$ )  $\times 10^9$ /л зі збільшенням паличкоядерних нейтрофілів —  $15,3 \pm 0,5$  ( $1,0$ – $41,0$ ) %, лімфоцити  $23,6 \pm 0,6$  ( $2,0$ – $66,0$ ) % і підвищення швидкості осідання еритроцитів —  $24,8 \pm 0,8$  ( $2,0$ – $9,0$ ) мм за 1 год. Рівні С-реактивного білка та прокальцитоніну становили  $71,3 \pm 6,5$  ( $0,25$ – $316,5$ ) мг/л та  $2,34 \pm 0,50$  ( $0,01$ – $19,03$ ) нг/мл відповідно. Все вищевказане свідчить про наявність ознак синдрому персистенції інфекції, імуносупресії та катаболізму. Рівень гемоглобіну досягав  $110,4 \pm 0,9$  ( $54,0$ – $163,0$ ) г/л, еритроцитів —  $3,90 \pm 0,03$  ( $1,7$ – $5,5$ )  $\times 10^{12}$ /л, тромбоцитів —  $258,5 \pm 4,7$  ( $36,0$ – $641,0$ )  $\times 10^9$ /л. Підвищений рівень лактату в крові —  $1,79 \pm 0,2$  ( $0,9$ – $26,3$ ) ммоль/л — вказує на гіпоксію тканин і дисфункцію органів, що часто супроводжує неконтрольований інфекційний процес. Це відбувається через недостатнє кровопостачання тканин і органів, що призводить до збільшення анаеробного метаболізму та, відповідно, до зростання концентрації лактату.

ГСН характеризувалася високими рівнями NT-proBNP —  $6187,0 \pm 1201,1$  ( $154,0$ – $33350,1$ ) пг/мл, тропоніну —  $0,30 \pm 0,04$  ( $0,1$ – $2,8$ ) нг/мл і креатинфосфокінази МВ-фракції —  $34,7 \pm 2,8$  ( $4,0$ – $166,0$ ) Од/л. За критеріями серцевої недостатності Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) усі пацієнти були віднесені до відповідних функціональних класів (ФК): II ФК — 73 (15,5 %), III ФК — 265 (56,0 %),

VI ФК — 135 (28,5 %) хворих відповідно. Клінічні дані хворих на ІЕ з ВСА й ознаками ГСН на доопераційному етапі IV ФК становили 135 (28,5 %) випадків і сформували досліджувану групу. Контрольна група — 338 (71,5 %) хворих на ІЕ з ВСА та без ознак ГСН до операції (табл. 1).

При дослідженні ТТЕ, ТЕЕ та КТ особливостей кардіогемодинамічних пошкоджень і локалізації вегетаций, абсцесів при ІЕ з ВСА після кількісного аналізу функцій серця отримали такі дані: ударний індекс —  $57,5 \pm 0,8$  (19,6–115,8) мл/м<sup>2</sup>, серцевий індекс —  $5,26 \pm 0,08$  (1,08–11,8) мл/м<sup>2</sup>, фракція викиду лівого шлуночка —  $58,7 \pm 0,4$  (24,3–69,1) %, кінцево-діастолічний індекс становив  $99,3 \pm 1,4$  (36,2–215,7) мл/м<sup>2</sup>, кінцево-систолічний індекс —  $41,7 \pm 0,8$  (4,5–133,4) мл/м<sup>2</sup>. Також ми спостерігали високий рівень тиску в легеневій артерії —  $49,2 \pm 0,7$  (25–100) мм

рт.ст., що належить до клінічних маркерів правошлуночкової недостатності на фоні фістулізації абсцесів у праві відділи серця (табл. 2).

У структурі органної дисфункції на фоні емболічних ускладнень дихальна недостатність внаслідок пневмонії або гострої інфекційної деструкції легень становила 245 (51,8 %) випадків. Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі — 87 (18,4 %) випадків. У 40 (8,5 %) пацієнтів виявлено абсцес селезінки та першим етапом виконано спленектомію, інші втручання — емболектомія з периферичних артерій — були виконані у 23 (4,8 %) випадках. У 14 (3 %) пацієнтів був імплантований штучний водій ритму серця до госпіталізації (табл. 3).

При аналізі локалізації вегетаций було виявлено масивні та дрібні вегетации на нативному аортальному клапані (АК) у 269 (56,8 %) і 92 (19,5 %) випадках, на

**Таблиця 1. Оцінювання маркерів системної запальної відповіді та показників органної дисфункції у хворих на ІЕ з ВСА у передопераційному періоді**

Показники	ІЕ ВСА без ГСН		ІЕ ВСА з ГСН		P
	М	m	М	m	
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	10,7	0,2	11,8	0,4	0,242
Паличкоядерні нейтрофіли, %	15,3	0,6	15,5	0,8	0,601
Лімфоцити, %	25,4	0,7	18,9	0,9	0,054
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	23,4	0,9	26	1,4	0,222
С-реактивний білок, мг/л	65,6	8,8	81,4	8,5	0,188
Прокальцитонін, нг/мл	2,2	0,6	2,7	0,8	0,157
Еритроцити, $\times 10^{12}$ /л	3,8	0,04	3,5	0,06	0,044
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	256	5,5	262	9,2	0,108
Гемоглобін, г/л	113	1,1	103	1,8	0,281
Гематокрит, %	0,37	0,004	0,33	0,006	0,107
Загальний білірубін, ммоль/л	16,6	0,5	21,2	1,6	< 0,001
Сечовина, ммоль/л	7,64	0,3	11,7	0,8	< 0,001
Креатинін, мкмоль/л	113	3,2	136	8	< 0,001
Лактат, ммоль/л	1,08	0,055	3,06	0,4	< 0,001
МВ-КФК, Од/л	33	3,5	37,8	4,8	< 0,001
Тропонін I, нг/мл	0,2	0,04	0,4	0,08	< 0,001
NTproBNP, пг/мл	5443,2	1462	9412,9	2100	< 0,001

**Примітки:** МВ-КФК — креатинфосфокіназа МВ-фракції; NTproBNP — натрійуретичний пептид В-типу.

**Таблиця 2. Оцінювання кількісних показників ТТЕ та ТЕЕ у хворих на ІЕ залежно від наявності ГСН**

Показники	ІЕ ВСА без ГСН		ІЕ ВСА з ГСН		P
	М	m	М	m	
Кінцево-діастолічний індекс, мл/м <sup>2</sup>	98,8	1,6	100	2,6	0,124
Кінцево-систолічний індекс, мл/м <sup>2</sup>	41,4	0,9	42,6	1,6	0,110
Ударний індекс, мл/м <sup>2</sup>	57,3	0,9	57,9	1,4	0,074
Серцевий індекс, мл/м <sup>2</sup>	5,2	0,09	5,4	0,1	0,120
Фракція викиду, %	58,8	0,5	50,6	0,7	< 0,001
Систолічний тиск у легеневій артерії, мм рт.ст.	47,1	0,8	54,5	1,4	< 0,001

протезованому АК — 50 (10,6 %) випадків, масивні та дрібні вегетації на нативному мітральному клапані (МК) у 127 (26,8 %) і 76 (16,1 %), на протезованому МК — 19 (4 %), масивні та дрібні вегетації на тристулкового клапані (ТК) у 44 (9,3 %) та 31 (6,5 %) випадках. При багатоклапанному ураженні вегетації були виявлені у 202 (42,7 %) випадках. Локалізація абсцесів: абсцес нативний АК у 159 (33,6 %), абсцес нативний МК — у 43 (9,1 %) випадках. Множинне поширення абсцесу: при поєднаному абсцедуванні АК та МК (із залученням у процес мітрального-аортального фіброзного з'єднання) у 127 (26,8 %), абсцес штучних клапа-

нів серця (із залученням у процес аорти й аорто-лівошлуночкового з'єднання) у 69 (14,6 %), фістулізація абсцесу фіброзного кільця АК у правій відділі серця у 75 (15,8 %) випадках. Панкардит реєструвався у 104 (22 %) випадках, ураження вінцевих артерій було виявлено у 47 (9,9 %) пацієнтів (табл. 4).

При хірургічному лікуванні ІЕ, ускладненого ВСА, було використано комплекс заходів, які забезпечували радикальність втручання: видалення ВСА, санацію їх порожнин і камер серця розчином антисептика, протезування та/або пластику клапанів серця. Хірургічне відновлення тканин серця здійснювали за раху-

Таблиця 3. Загальна характеристика пацієнтів

Показники	Загальна група	ІЕ ВСА без ГСН		ІЕ ВСА з ГСН		$\chi^2$	p
	N	N	%	N	%		
Стать: Ч Ж	394 79	283 55	83,7 16,3	111 24	82,2 17,8	0,156	0,691
Запальна патологія легень	245	161	47,6	84	62,2	10,6	< 0,001
Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі	87	48	14,2	39	28,9	13,8	< 0,001
Абсцес селезінки	40	26	7,7	14	10,4	21,8	< 0,001
Емболічні ускладнення периферичних артерій	23	10	2,9	13	9,6	23,7	< 0,001
ФК за NYHA: II III IV	473	73 265	21,6 78,4	135	100	106,8	< 0,001
Штучний водій ритму серця в анамнезі	14	5	1,5	9	6,7	10,04	< 0,001

Таблиця 4. Аналіз локалізації уражень

Показники	Загальна група	ІЕ ВСА без ГСН		ІЕ ВСА з ГСН		$\chi^2$	p
	N	N	%	N	%		
Веgetації на АК: дрібні масивні (> 1 см)	92 319	73 219	21,6 64,8	19 100	14,1 74,1	4,44	0,108
Веgetації на МК: дрібні масивні (> 1 см)	76 146	56 98	16,6 29	20 48	14,8 35,6	1,92	0,382
Веgetації на ТК: дрібні масивні (> 1 см)	31 44	20 31	5,9 9,2	11 13	8,2 9,6	0,807	0,668
Веgetації при багатоклапанному ураженні	202	131	38,7	71	52,6	13,24	< 0,001
Абсцес нативного АК	159	125	37	34	25,2	11,81	< 0,001
Абсцес нативного МК	43	33	9,7	10	7,4	6,260	0,099
Множинне абсцедування нативного АК та МК	127	85	25,2	42	31,1	15,75	< 0,001
Абсцеси з фістулізацією в правій відділі серця	75	46	13,6	29	21,5	10,78	< 0,001
Абсцес штучних клапанів серця	69	44	13	25	18,5	7,174	0,047
Панкардит	104	68	20,1	36	26,7	2,348	0,125
Ураження вінцевих артерій	47	24	7,1	23	17	9,746	< 0,001



нок використання автоперикардіальних латок, спектр втручань із їх використанням складався із пластики порожнин абсцесу, пластики зруйнованих фіброзних кілець клапанів, пластики клапанів і виниклих дефіцитів тканин.

При абсцедуваннях на рівні АК було виконано протезування клапана — 353 (74,6 %), репротезування АК — 50 (10,6 %), пластику АК — 10 (2,1 %), пластику абсцесів кореня аорти за допомогою автоперикардіальних латок — у 233 (49,3 %) випадках, закриття фістули у правій відділі серця за допомогою автоперикардіальних латок — у 75 (15,8 %) випадках, пластику абсцесів мітрально-аортального фіброзного з'єднання за допомогою автоперикардіальних латок — 83 (17,5 %), бандаж висхідної аорти за допомогою автоперикардіальних латок — 52 (11 %).

При абсцедуваннях на рівні МК було виконано протезування клапана 46 (9,7 %), репротезування — 19 (4 %), пластику МК — 175 (37 %), пластику абсцесів за допомогою автоперикардіальних латок — 170 (36 %), пластику ТК — 120 (25,4 %), за допомогою автоперикардіальних латок — 65 (13,7 %) (табл. 5).

## Результати та обговорення

Наше дослідження охоплює пацієнтів з активним ІЕ, ускладненим внутрішньосерцевим абсцедуванням, у період із 2010 по 2023 рік та підкреслює критичну важливість своєчасної й ефективної діагностики та лікування цього захворювання. Зокрема, наші дані показують, що із 473 пацієнтів у 135 (28,5 %) було діагностовано ГСН. Цей високий відсоток свідчить про значну частоту тяжких ускладнень при ІЕ, що вимагає особливої уваги, своєчасного виявлення і комплексного підходу в лікуванні. Діагностика ГСН у пацієнтів з ІЕ здійснювалася

на основі клінічних симптомів, біохімічних досліджень і ехокардіографії. Виявлено, що NTproBNP є високоточним біомаркером для підтвердження ГСН із рівнями понад 300 пг/мл. Показники запального процесу, такі як С-реактивний білок і прокальцитонін, разом із підвищеними рівнями NTproBNP і тропоніну ефективно відображають тяжкість стану пацієнта. Підвищені показники лактату вказували на гіпоксію тканин та органну дисфункцію, що є наслідком неконтрольованого інфекційного процесу. Це спричиняло недостатнє кровопостачання тканин і збільшення анаеробного метаболізму.

Внутрішньосерцеве абсцедування та ГСН — це небезпечні ускладнення, що потребують негайного втручання. Лікування має бути спрямоване на ліквідацію інфекції, збереження функції серця й усунення механічних ускладнень. Ми стандартно використовуємо сувору резекцію всіх інфікованих тканин у всіх випадках ІЕ. Значна частина пацієнтів потребувала реконструкції серцевих структур (мітрально-аортального фіброзного з'єднання, аорти й аортолівошлуночкового з'єднання, закриття фістули) за межами клапанів за допомогою автоперикардіальних латок. Також було виконано реконструкцію клапанів серця автоперикардіальними латками. Представлені дані демонструють, що відновлення МК можливе навіть у дуже тяжких випадках ІЕ з ВСА [7]. Відповідно до нашого досвіду санація інфікованих тканин повинна бути обережною, радикальною і досить великою, як і лікування злоякісних пухлин — краще все або нічого. Це важливіше, ніж тип матеріалу латки або клапана, використаного під час операції. У нашому дослідженні не було рецидивів інфекції [8]. Невідкладне хірургічне втручання (протягом 24 годин) показано пацієнтам із

**Таблиця 5. Перелік маніпуляцій, виконаних під час проведення оперативних втручань**

Показники	N	%
Панкардит	104	22
Пластика абсцесів на рівні АК за допомогою автоперикардіальних латок	233	49,3
Пластика АК	10	2,1
Протезування АК	353	74,6
Репротезування АК	50	10,6
Закриття фістули у правій відділі серця за допомогою автоперикардіальних латок	75	15,8
Пластика абсцесів мітрально-аортального фіброзного з'єднання за допомогою автоперикардіальних латок	83	17,5
Бандаж висхідної аорти за допомогою автоперикардіальних латок	52	11
Пластика абсцесів МК за допомогою автоперикардіальних латок	170	36
Пластика МК	175	37
Протезування МК	46	9,7
Репротезування МК	19	4
Протезування АК та пластика МК	157	33,2
Двоклапанне протезування АК та МК	36	7,6
Пластика ТК за допомогою автоперикардіальних латок	65	39,3

ВСА, серцевою недостатністю середнього та важкого ступеня, неконтрольованою інфекцією, високим ризиком емболічних ускладнень і великими вегетаціями, пов'язаними з тяжким ураженням клапанів. Хірургічне втручання слід відкласти на 2–4 тижні у пацієнтів із великим інфарктом мозку та принаймні на 4 тижні у пацієнтів із внутрішньомозковим крововиливом, якщо це можливо [9]. У нашому дослідженні були виявлені значні органи дисфункції на фоні емболічних ускладнень. Найбільш поширеними ускладненнями були дихальна недостатність, спричинена пневмонією або гострою інфекційною деструкцією легень, яка спостерігалася у 245 (51,8 %) пацієнтів. Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі було виявлено у 87 (18,4 %) випадках. Абсцес селезінки виявлявся у 40 (8,5 %) пацієнтів, що вимагало проведення спленектомії як першого етапу лікування. Інші емболічні ускладнення, такі як емболектомія з периферичних артерій, були виконані у 23 (4,8 %) випадках. У 14 (3 %) пацієнтів до госпіталізації було імплантовано штучний водій ритму серця. Ці дані підкреслюють високий ризик мультиорганних ускладнень при активному ІЕ, що потребує комплексного підходу до лікування та своєчасного втручання [10].

## Висновки

1. *Важливість раннього хірургічного втручання й етіотропної антибіотикотерапії.* Успішне лікування ІЕ значною мірою залежить від раннього хірургічного втручання й ефективної етіотропної антибіотикотерапії. Передопераційна діагностика абсцесів серця на основі ехокардіографічного обстеження та КТ значно підвищує точність діагностики, особливо з використанням ТТЕ.

2. *Ефективність ранньої діагностики й агресивного лікування.* Раннє виявлення й агресивне комплексне лікування ІЕ, ускладненого ГСН і ВСА, є критично важливими для покращення клінічних результатів. Застосування автоперикардальних латок і сучасних хірургічних методик продемонструвало високу ефективність у покращенні стану пацієнтів, підкреслюючи важливість своєчасного й адекватного лікування.

3. *Частота ускладнень і необхідність спеціалізованого підходу.* ГСН спостерігалася у 28,5 % пацієнтів з ІЕ з ВСА, що вказує на необхідність індивідуального підходу до лікування цієї категорії пацієнтів. Часті ускладнення, такі як фістулізація абсцесів і правошлуночкова недостатність, вимагають комплексної терапії для досягнення позитивних результатів лікування.

4. *Результати хірургічного втручання.* Використання автоперикардальних латок для пластики абсцесів серця та санації серцевих порожнин показало високу ефективність. Цей метод зменшує ризик рецидивів ІЕ та покращує функцію серця, що є критично важливим для довгострокового успіху лікування.

5. *Симптоматика і діагностика.* Високі рівні NT-proBNP і тропоніну є маркерами важкого перебігу ГСН і потребують термінового втручання. Підвищені показники запальних маркерів, таких як С-реактивний білок і прокальцитонін, підтверджують серйозність за-

пального процесу, підкреслюючи необхідність швидкої й інтенсивної терапії.

6. *Локалізація вегетацій та абсцесів.* Наявність як масивних, так і дрібних вегетацій на клапанах серця вимагає індивідуального підходу до кожного випадку. Висока частота абсцесів на АК та МК, а також їх множинне поширення вказує на необхідність ретельного хірургічного планування та виконання втручання.

7. *Автоперикардальні латки є перспективним і ефективним методом для пластики абсцесів серця при ІЕ.* Цей метод демонструє значні переваги, зокрема у зниженні ризику рецидивів захворювання та поліпшенні функції серця. Автоперикардальні латки відзначаються зниженим ризиком відторгнення та високою біологічною сумісністю, що робить їх надзвичайно цінним інструментом у лікуванні пацієнтів з ІЕ. Їх використання забезпечує позитивні довгострокові результати та значне покращення якості життя пацієнтів.

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

## Список літератури

1. Viliame Vilcant, Ofek Hai. *Bacterial Endocarditis*. 2023 August 8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262218/>.
2. Sheema Saadia, Fateh Ali Tipoo Sultan, Sara Iqbal, Saulat Hasnain Fatimi, Aiysha Nasir. *Case report: Aorto-left atrial fistula — A rare complication of native aortic valve endocarditis*. 2023 Jul. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10335985/>.
3. Fergie J. Ramos Tuarez, Varun S. Yelamanchili, Mark A. Law. *Cardiac Abscess*. StatPearls Publishing. 2023 Jul 17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083576/>.
4. Victoria Delgado, Nina Ajmone Marsan, Suzanne de Waha, Nikolaos Bonaros, Margarita Brida, Haran Burri, Stefano Caselli, Torsten Doenst, Stephane Ederhy, Paola Anna Erba, Dan Foldager. *2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM)*. *European Heart Journal*. 2023 Oct;44(39):3948-4042. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193/>.
5. Siciliano RF, Gualandro DM, Bittencourt MS, et al. *Biomarkers for prediction of mortality in left-sided infective endocarditis*. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul;96:25-30. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.009/>.
6. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al.; ESC Scientific Document Group. *2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)*. Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015 Nov;36(44):3075-3128. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319/>.
7. Anton Tomšič, Adriaan W. Schneider, Meindert Palmen, Thomas J. van Brakel, Michel IM Versteegh, Robert JM Klautz. *Extensive infective endocarditis of the aortic root and the aortic-*

mitral continuity: a mitral valve sparing approach. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017 June;51(6):1100-1107, <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw445/> Published: 23 February 2017.

8. Xuan Jiang, Jinduo Liu, Fareed Khan, Rui Tang, Yuhai Zhang, Tianxiang Gu. Aortic and mitral valve surgery for infective endocarditis with reconstruction of the intervalvular fibrous body: an analysis of clinical outcomes. *Journal of Thoracic Disease*. 2020 Apr;4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32395280/>.

9. Kang DH. Timing of surgery in infective endocarditis. *Heart*. 2015 August;20. <https://doi.org/10.1136/hrt.2015.032395>. Published by group.bmj.com.

10. Bohbot Y, Habib G, Laroche C, Stöhr E, Chirouze C, Hernandez-Meneses M, Melissopoulou M, Mutlu B, Scheggi V, Branco L, Olmos C, Reyes G, Pazdernik M, Iung B, Sow R, Mirocevic M, Lancellotti P, Tribouilloy C. Characteristics, management, and outcomes of patients with left-sided infective endocarditis complicated by heart failure: a substudy of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry. *Eur J Heart Fail*. 2022 Jul. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35508915/>.

Отримано/Received 10.10.2024

Рецензовано/Revised 21.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 30.10.2024 ■

#### Information about authors

Sobirov Barno Bobir ugli, Surgeon, PhD-student, Department of Surgical Treatment of Infectious Endocarditis, State Institution "Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: sobirov94barno@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-3829-5233>

**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.

Barno Bobir ugli Sobirov

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

### Intracardiac abscess in the clinical course of infective endocarditis complicated by acute heart failure

**Abstract. Background.** Infective endocarditis (IE) remains a serious condition with a high incidence rate, ranging from 2.6 to 7 cases per 100,000 people, and has been increasing over recent decades. Intracardiac abscess (ICA) is one of the most severe complications of infective endocarditis, occurring in 30–40 % of cases involving native heart valves. Heart failure, the most common complication, is observed in 19–73 % of patients and often requires urgent surgical intervention. Objective: to determine the optimal diagnostic and treatment algorithm for patients with infective endocarditis complicated by acute heart failure (AHF) and intracardiac abscess.

**Materials and methods.** From 2010 to 2023, at the Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 473 surgeries were performed for active infectious endocarditis complicated by intracardiac abscesses, accounting for 15 % of all cases of IE. A comprehensive approach was used, including autopericardial patches, abscess debridement, reconstruction of the heart chambers, fibrous ring repair, valve replacement, and methods for preventing recurrences. **Results.** The patients were divided into two groups: ICA with AHF (N = 135, 28.5 %) and ICA without AHF (N = 338, 71.5 %). The average age of participants was  $49.2 \pm 1.2$  years. In the overall group, procalci-

tonin and C-reactive protein levels were evaluated to characterize the inflammatory process. The inflammatory markers included leukocyte count, elevated erythrocyte sedimentation rate, and levels of C-reactive protein and procalcitonin. High levels of these markers indicate signs of persistent infection syndrome, immunosuppression, and catabolism. Increased blood lactate levels suggest tissue hypoxia and organ dysfunction. Acute heart failure was characterized by elevated levels of NT-proBNP, troponin, and creatine phosphokinase-MB. One hundred and thirty-five (28.5 %) infective endocarditis patients with ICA and signs of AHF at the preoperative stage of IV FC formed the study group. **Conclusions.** Successful treatment of IE depends on early surgical intervention and effective antibiotic therapy. Early detection of complications such as AHF and intracardiac abscesses is critically important. Autopericardial patches and modern surgical techniques significantly improve patient outcomes. Elevated markers such as NT-proBNP, troponin, C-reactive protein, procalcitonin, and lactate indicate the severity of the condition.

**Keywords:** autopericardial patches; sepsis; fistulization; heart valve reconstruction; repair of the damaged fibrous rings of the heart; Duke University criteria



УДК 616.718.1+616.712]-001-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.8.2024.1812>

Бур'янов О.А., Кваша В.П., Дьомін В.М., Мясніков Д.В., Лянскорунський В.М.  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

## Оптимізація тактики лікування пацієнтів з поєднаними нестабільними пошкодженнями таза та грудної клітки

**Резюме. Актуальність.** У пацієнтів з політравмою пошкодження таза та органів грудної клітки зустрічаються у 21,2–45,7 % випадків. Травма грудної клітки, одна з найчастіших локалізацій у пацієнтів при множинних пошкодженнях, виявляється у 50–80 % випадків і має суттєве значення для прогнозу щодо життя потерпілого. Клінічні дослідження вказують, що у середньому 20 % усіх смертей при політравмі зумовлені травмою грудної клітки. Ізольовані пошкодження таза та грудної клітки самі по собі відносяться до тяжких пошкоджень, а їх поєднання, з урахуванням синдрому взаємного обтяження, є актуальним питанням сучасної ортопедії і травматології, вирішення якого потребує мультидисциплінарного підходу, а подальше вивчення дозволить удосконалити лікувальну тактику та покращити кінцеві результати.

**Мета:** покращити результати лікування пацієнтів з поєднаними пошкодженнями таза та грудної клітки шляхом оптимізації тактики лікування. **Матеріали та методи.** Клінічне дослідження базується на обстеженні та лікуванні 36 пацієнтів з поєднаним пошкодженням таза та грудної клітки за період з 2014 до 2023 року. Середній вік пацієнтів становив  $41,4 \pm 16,3$  року. **Результати.** Поєднані пошкодження таза та грудної клітки призводять до тяжкого стану пацієнтів за шкалами ISS та TS. Стабільна фіксація при переломах таза типу В забезпечується апаратом зовнішньої фіксації, у той час як при переломах типу С обов'язковою складовою є стабілізація заднього напівкільця. Остеосинтез ребер, виконаний за визначеними показаннями, є більш ефективною тактикою порівняно з безопераційним лікуванням, що дозволяє знизити частоту гострого респіраторного дистрес-синдрому та пневмоній, зменшити тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та скоротити термін стаціонарного лікування. Загальна смертність у дослідній групі становила 11,1 %. Для пацієнтів, які не вижили, середній показник за шкалою ISS становив 40,3, за шкалою TS —  $5,4 \pm 1,5$  бала. **Висновки.** 1. Для пошкоджень таза типу В, які характеризуються передньою, ротаційною і частково задньою нестабільністю, достатньою є стабілізація переднього відділу. Пошкодження типу С, які характеризуються передньою та задньою нестабільністю, потребують стабілізації переднього та заднього напівкільця. 2. Виконаний за показаннями остеосинтез ребер забезпечує нижчу захворюваність на гострий респіраторний дистрес-синдром та пневмонію, а також меншу потребу у штучній вентиляції легень та менший термін перебування у відділенні інтенсивної терапії.

**Ключові слова:** поєднані нестабільні пошкодження таза; травма грудної клітки; лікування

### Вступ

Поєднані пошкодження є наслідком впливу високоенергетичного механічного фактора (ДТП, кататравма). Для характеристики цього стану найбільш вживаним є терміни *polytrauma*, *multipletrauma*, *severetrauma* та *majortrauma*, вони використовуються як взаємозамінні та описують стан пацієнтів із високим показником за

шкалою Injury Severity Score (ISS) [1]. Під політравмою розуміють два та більше пошкодження у одного потерпілого з різними показниками за шкалою ISS ( $ISS > 15$ ,  $ISS > 16$ ,  $ISS > 18$ ,  $ISS \geq 18$ ,  $ISS > 25$ ), кожне з яких вимагає спеціалізованого лікування [2].

Серед постраждалих з множинними переломами від 10 до 20 % становлять пацієнти з переломом кісток

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

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

Для кореспонденції: Бур'янов Олександр Анатолійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри травматології та ортопедії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: [kaftraum@ukr.net](mailto:kaftraum@ukr.net); факс: +380 (44) 288-01-26; тел.: +380 (67) 796-68-76

For correspondence: Olexandr Burianov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: [kaftraum@ukr.net](mailto:kaftraum@ukr.net); fax: +380 (44) 288-01-26; phone: +380 (67) 796-68-76

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

таза, переважають чоловіки (76,5 %) із середнім віком  $41 \pm 12$  років, що характеризуються високим ступенем тяжкості за шкалою ISS і рівнем смертності від 8 до 15 % [3].

Поєднані пошкодження таза та ЧМТ спостерігаються у 16,9–58,7 % випадків, таза та нижніх кінцівок — у 49,2 %, таза та верхніх кінцівок — у 32,2 %, таза та органів грудної клітки — у 21,2–45,7 %, таза та органів живота — у 31,5–43,9 %, таза та хребта — у 9 % [4].

Травма грудної клітки, одна з найчастіших локалізацій у пацієнтів при множинних пошкодженнях, виявляється у 50–80 % випадків і має суттєве значення для прогнозу щодо життя потерпілого. Клінічні дослідження вказують, що у середньому 20 % усіх смертей при політравмі зумовлені травмою грудної клітки. Найбільш поширеними травмами даної ділянки є пневмо- та гемоторакс, забої та гематоми легень, переломи ребер із нестабільною грудною кліткою [5, 6].

Ізольовані пошкодження таза та грудної клітки самі по собі відносяться до тяжких, а їх поєднання, з урахуванням синдрому взаємного обтяження, є актуальним питанням сучасної ортопедії та травматології, вирішення якого потребує мультидисциплінарного підходу, а подальше вивчення дозволить удосконалити лікувальну тактику та покращити кінцеві результати.

**Мета:** поліпшити результати лікування пацієнтів із поєднаними пошкодженнями таза та грудної клітки шляхом оптимізації тактики лікування.

## Матеріали та методи

Клінічне дослідження базується на обстеженні та лікуванні 36 пацієнтів із поєднаним пошкодженням таза та грудної клітки за період з 2014 до 2023 року. Середній вік пацієнтів становив  $41,4 \pm 16,3$  року.

Критерії включення: пацієнти з поєднаними пошкодженнями таза типу В, С та грудної клітки (пневмо- та гемоторакс, забої та гематоми легень, переломи ребер із нестабільною грудною кліткою). Критерії виключення: пацієнти з поєднаними пошкодженнями таза типу А, В, С без пошкодження грудної клітки.

Типування переломів таза проводилось за класифікацією АО [7], оцінка стану пацієнтів — за шкалою TS [8]. Для оцінки тяжкості травми ми використовували шкалу тяжкості травми (ISS) [9].

Дане клінічне дослідження виконано з дотриманням вимог і положень Гельсінської декларації про права людини (2000 р.), включно з переглядом EC-GCP, Конституції та основ законодавства України про охорону здоров'я (1992 р.), усіх етичних норм щодо проведення клінічних досліджень.

Усім пацієнтам проводилось цілеспрямоване клініко-інструментальне дослідження.

У трьох базах даних (PubMed, Scopus і Web of Science) було проаналізовано сучасну літературу щодо лікування пацієнтів із політравмою, яка включала пошкодження таза та нижніх кінцівок за період з 2015 до 2023 року за ключовими словами: *polytrauma*, *multipletrauma*, *severetrauma*, *fracture pelvis* та *chest*.

## Результати

Серед 36 пацієнтів, включених у дослідження, за критерієм статеві належності переважали особи чоловічої статі — 22 (61,1 %), жіночої — 14 (38,9 %). Середній вік пацієнтів становив  $43,3 \pm 16,3$  року.

Характеристику пацієнтів з поєднаними пошкодженнями таза та грудної клітки за видом травматизму та статтю наведено у табл. 1.

**Таблиця 1. Характеристика пацієнтів за видом травматизму та статтю, n/%**

Вид травми	Ч	Ж
ДТП	14/63,7	8/57,2
Кататравма	7/31,8	5/35,7
Інші	1/4,5	1/7,1
Всього	22/100	14/100

У структурі травмогенезу серед чинників превалює дорожньо-транспортний травматизм: до 63,7 % випадків серед пацієнтів чоловічої статі та до 57,2 % випадків жіночої.

Пошкодження таза та органів грудної клітки серед загальної кількості пацієнтів з політравмою становили 40,2 %.

Лікувальна тактика при поєднаних пошкодженнях таза та грудної клітки базувалась на принципах Damage Control Surgery (DCS) та Damage Control Orthopedics (DCO).

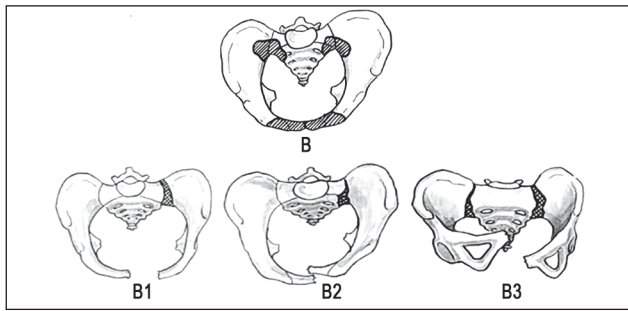
**Характеристика пошкоджень таза.** Переломи таза типу В (рис. 1) характеризуються ротаційною нестабільністю та вертикальною стабільністю, виникають внаслідок дії на таз латеральних компресійних або ротаційних сил. В усіх випадках таких пошкоджень задня група зв'язок таза та тазове дно лишаються інтактними, можлива лише ротаційна нестабільність.

Переломи типу С (рис. 2) характеризуються ротаційною та вертикальною нестабільністю, супроводжуються повним пошкодженням тазового кільця, яке включає як передній, так і задній крижово-здухвинний комплекс, у тому числі lig. sacrospinusum та sacrotuberosum. Варіаціями пошкоджень типу С можуть бути наступні: симфізу та крижово-здухвинного комплексу, симфізу та перелом здухвинних кісток, симфізу та перелом у ділянці крижово-здухвинного суглоба, перелом переднього відділу таза та крижово-здухвинного комплексу (Мальгеня), перелом переднього відділу та перелом крижів через отвори або його латеральну частину.

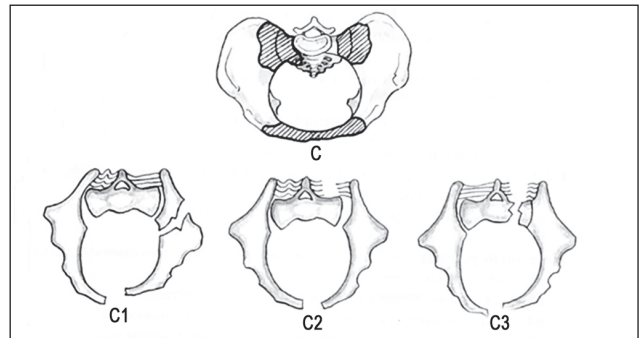
При наявності клінічних даних щодо нестабільного пошкодження тазового кільця на фоні інтенсивної терапії проводили тимчасову стабілізацію за допомогою тазового поясу (А) або обгортання за способом Сієтла (Б) (рис. 3) [10].

Серед 36 пацієнтів перелом таза типу В спостерігався у 24 (66,7 %), типу С — у 12 (33,3 %).

Лікувальна тактика при переломах таза типу В (порушення цілісності переднього напівкільця) полягала у стабілізації за допомогою апарата зовнішньої конструкції (АЗФ) (рис. 4а). У подальшому, після стабілізації загального стану пацієнта, вирішувалось питання, чи



**Рисунок 1. Пошкодження таза типу В: В1 — пошкодження за типом «відкритої книжки»; В2 — латеральні компресійні пошкодження; В3 — пошкодження вентрального відділу таза та переднього відділу крижово-здухвинного суглоба**



**Рисунок 2. Пошкодження таза типу С: С1 — перелом здухвинної кістки; С2 — повне пошкодження заднього зв'язкового комплексу; С3 — перелом крижів**

застосовувати АЗФ як кінцевий спосіб фіксації, або приймалось рішення про конверсію (заміна АЗФ на погрудну конструкцію) (рис. 4б).

При переломах таза типу С (порушення цілісності переднього та заднього напівкільця) використання АЗФ лише в фронтальній площині по передній поверхні є недостатнім і негативно впливає на пошкоджені задні структури. У таких випадках, при тяжкому або вкрай тяжкому стані пацієнта, використовували тазовий пояс або шипці Ганца. При відносно стабільному стані пацієнта при переломах таза типу С для стабілізації переднього напівкільця використовували АЗФ (А), заднього — перкутанну фіксацію гвинтом/гвинтами (Б) (рис. 5).

**Характеристика пошкоджень грудної клітки.** Усі 36 пацієнтів мали закриту травму грудної клітки та її органів. Найбільш частими ураженнями були наступні: переломи ребер — 25 (69,4 %), забій легень — 21 (58,3 %), пневмоторакс — 14 (38,9 %), гемоторакс — 12 (33,3 %). Дані пошкодження, як підтверджують отримані статистичні результати, зустрічались у різних комбінаціях у кожного конкретного пацієнта.

Характеристика поєднаних пошкоджень таза та грудної клітки наведена у табл. 2.

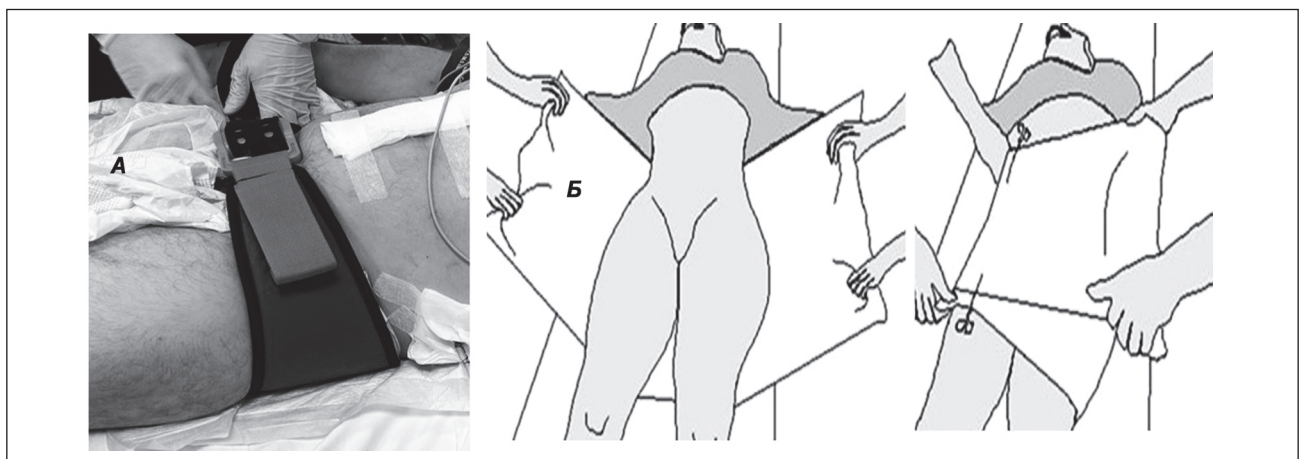
Не встановлено статистично доведеного зв'язку між типом пошкодження таза та характером пошкодження грудної клітки. На нашу думку, ці пошкодження зу-

мовлені особливостями механізму ураження у кожному конкретному випадку.

У більшості випадків було достатнім спостереження та/або дренування плевральної порожнини та/або штучної вентиляції легень (ШВЛ) — 29 (80,6 %). Меншість пацієнтів потребувала торакотомії — 7 (19,4 %). Основними показаннями до торакотомії були розрив легені (n = 3) та діафрагми (n = 5).

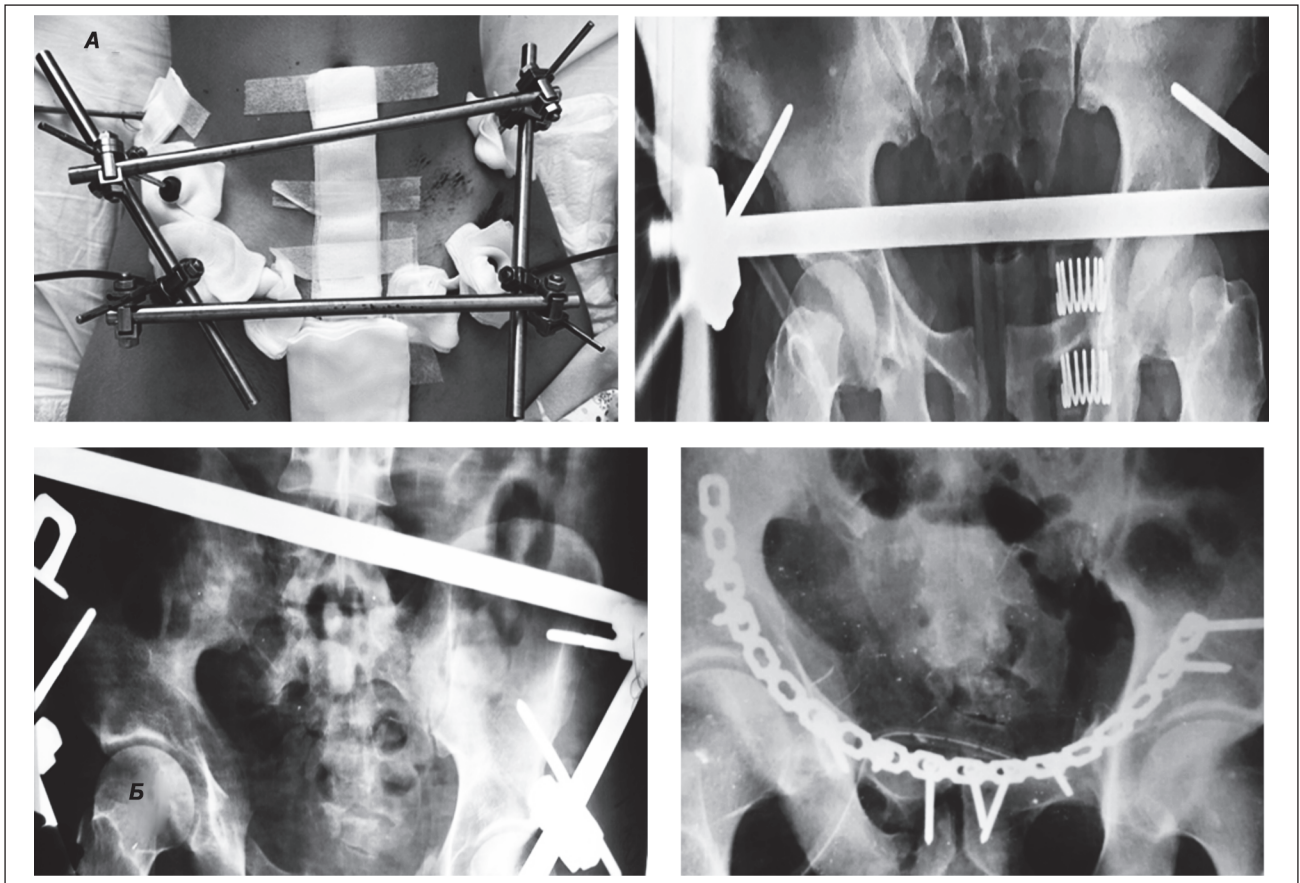
Вибір методу лікування переломів ребер є актуальним та дискусійним питанням. Показаннями для оперативного лікування (стабілізації) є такі: фрагментований перелом  $\geq 3$  послідовних ребер зі зміщенням, що клінічно супроводжується парадоксальними рухами грудної стінки; перелом ребер, відламки яких мають потенційну загрозу пошкодженню легень та діафрагми або з пошкодженням уламком ребра паренхіми легень та діафрагми; переломи ребер зі зміщенням у поєднанні з переломами грудини та/або іпсилатеральними переломами ключиці; гострий респіраторний дистрес-синдром у пацієнтів із нестабільністю грудної клітки; неконтрольований біль при неефективності консервативного лікування.

Протипоказання: гемодинамічна нестабільність; черепно-мозкова травма (шкала коми Глазго  $\leq 10$ ); інфекція: емпієма плеври, медіастиніт, тяжка пневмонія; необхідність тривалої ШВЛ з інших причин; нестабільні переломи хребта або таза, тому що ці переломи необхідно стабілізувати до фіксації ребер.

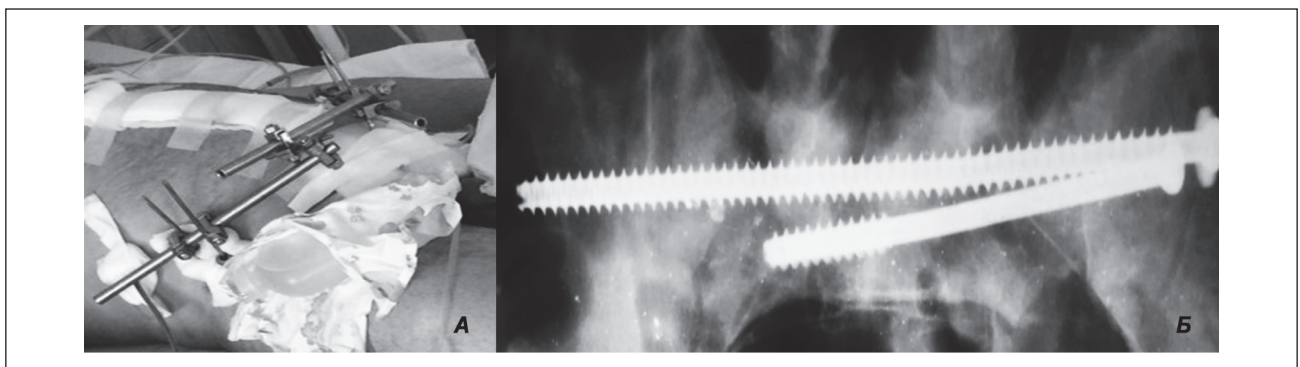


**Рисунок 3. Стабілізація тазового кільця тазовим поясом (А) та за технікою Сіетла (Б)**





**Рисунок 4. Застосування АЗФ при пошкодженнях таза типу В: А — як остаточний спосіб фіксації; Б — тимчасова фіксація АЗФ, недостатня репозиція, конверсія способу фіксації**



**Рисунок 5. Стабілізація пошкоджень таза типу С: А — стабілізація переднього напівкільця АЗФ; Б — перкутанна фіксація гвинтами**

**Таблиця 2. Характеристика поєднаних пошкоджень таза та грудної клітки**

Тип перелому таза (AO/ASIF) (n/%)		Характер пошкодження ГК (n/%)
В (24/66,7)	В1 (19/79,2)	Переломи ребер (12/48,0)
	В2 (2/8,3)	Забій легень (11/52,4)
	В3 (3/12,5)	Пневмоторакс (6/42,9)
		Гемоторакс (7/58,3)
С (12/33,3)	С1 (7/58,3)	Переломи ребер (13/52,0)
	С2 (3/25,0)	Забій легень (10/47,6)
	С3 (2/16,7)	Пневмоторакс (8/57,1)
		Гемоторакс (5/41,7)

Таблиця 3. Порівняльний аналіз груп пацієнтів із переломами ребер

Показник	Група		P
	I (n = 12)	II (n = 13)	
Гострий респіраторний дистрес-синдром	25,0 % (3)	53,8 % (7)	0,047
Пневмонія	33,3 % (4)	61,5 % (8)	0,036
ШВЛ	12,6 ± 8,7	19,7 ± 7,6	0,001
Перебування у відділенні інтенсивної терапії	15,6 ± 10,4	23,2 ± 10,2	0,003

З огляду на вищеозначені показання та протипоказання стабілізація ребер у даній групі пацієнтів була проведена у 12 (48 %) випадках. Оптимальним терміном для стабілізації ребер є 2-га — 4-та доба, оскільки утворення кісткової мозолі та рубцювання ще не почалися, що технічно спрощує процедуру.

Альтернативами оперативному втручанню були наступні: епідуральна аналгезія (якщо вона не протипоказана через антикоагулянтну профілактику венозної тромбоемболії); торакальна паравертебральна блокада або блокада міжреберного нерва; внутрішньовенні, епідуральні аналгетики та внутрішньоплевральна аналгезія; мультимодальна аналгезія, яка включає регіонарні методи, системні аналгетики та аналгетичні допоміжні засоби.

Найпоширенішими ускладненнями були пневмонія та респіраторний дистрес-синдром. Порівняльний аналіз групи пацієнтів, яким виконувався остеосинтез (I група), та групи II, яким проводилось консервативне лікування, представлено у табл. 3.

Таким чином, за наведеними показниками пацієнти I групи порівняно з II мали нижчу захворюваність на гострий респіраторний дистрес-синдром та пневмонію, а також меншу потребу у ШВЛ та менший термін перебування у відділенні інтенсивної терапії.

Клінічні приклади остеосинтезу при фрагментарних переломах ребер, поєднаних із переломом ключиці/ключиць, представлені на рис. 6.

Загальна смертність у дослідній групі становила 11,1 % (4 випадки). Для пацієнтів, які не вижили, середній показник за шкалою ISS — 40,3, за шкалою TS — 5,4 ± 1,5 бала.

Тактика лікування поєднаних пошкоджень таза та грудної клітки наведена на рис. 7.

## Обговорення

Нестабільні пошкодження таза супроводжуються суттєвим збільшенням його об'єму, що викликає посилення внутрішньотазової кровотечі, яка поширюється краніально та може призвести до розвитку тазового та абдомінального компартмент-синдрому [11].

З метою зупинки кровотечі на реанімаційному етапі при реалізації консервативного методу використовуються різні типи тазових поясів, які забезпечують стиснення тазового кільця без обмеження доступу до пацієнта [12].

Сучасна концепція лікування постраждалих із нестабільними пошкодженнями таза при поєднаних пошкодженнях у перші 48 годин потребує проведення невідкладної стабілізації, переважно позавогнищево: апаратом зовнішньої фіксації, С-щипцями або рамою Ганца, а за можливості — проведення занурювального остеосинтезу. Останній вид оперативних втручань рекомендують виконувати при невідкладних показаннях на тазових або внутрішньоочеревинних органах (розрив сечового міхура, уретри), коли кісткові уламки висту-

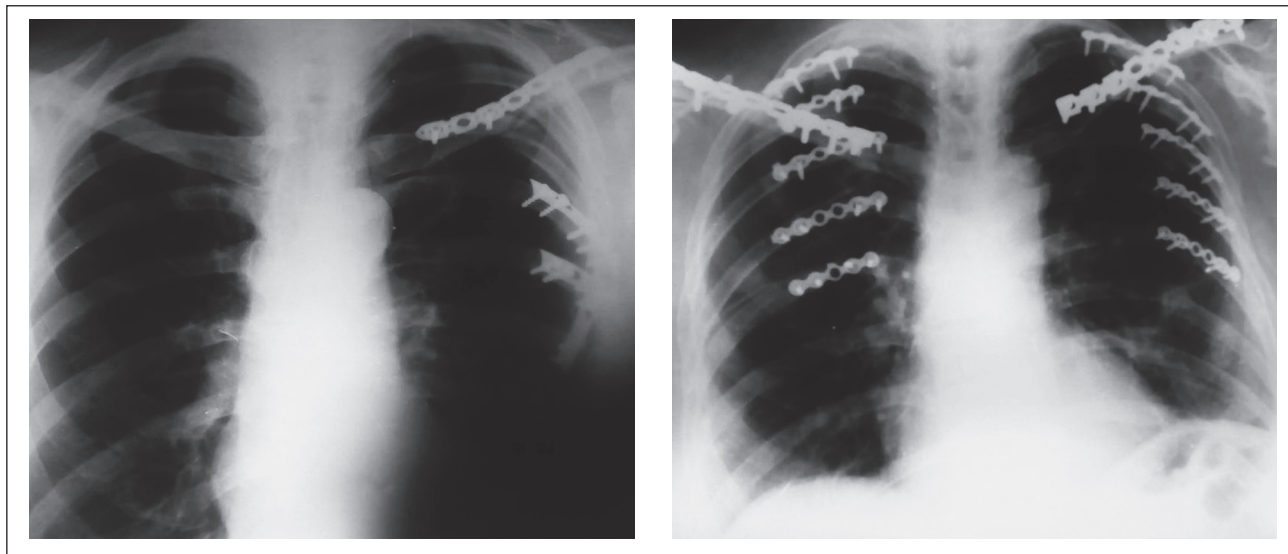


Рисунок 6. Клінічні приклади остеосинтезу секторальних переломів ребер, поєднаних із переломом ключиці/ключиць

пають у рану, а сама фіксація не буде травматичною та тривалою. Стабілізуючі оперативні втручання є частиною реанімаційного комплексу, мета якого — збереження життя шляхом зменшення больових реакцій та крововтрати. У цьому періоді застосовуються С-щипці або щипці Ганца та апарати зовнішньої фіксації різноманітних конструкцій, так званий зовнішній екстрений хірургічний гемостаз, в основу якого покладено положення, що стиснення тазового кільця суттєво зменшує або відновлює внутрішній об'єм таза, що обмежує утворення та розповсюдження внутрішньотазової та заочеревинної гематоми [13].

Стабілізація тазового кільця на стадії невідкладної допомоги з використанням АЗФ є найбільш вживаною у зв'язку з відносно простою технікою застосування та малотравматичністю [14].

Механічна стабільність тазового кільця за рахунок зовнішньої конструкції необхідна і обґрунтована, особливо при нестабільних пошкодженнях таза, однак при переломах типу С вона не спроможна сприяти зупинці кровотечі шляхом тампонади у зв'язку з тим, що не забезпечується стабільність заднього комплексу тазового кільця [15].

На сьогодні існує кілька способів внутрішньої фіксації крижово-клубового суглоба, включно з ілеосакральними гвинтами та пластинами, які різняться за конструктивними особливостями та місцем розташування (передні, задні). Черезшкірна техніка фіксації гвинтами, навіть попри усі дискусійні питання щодо їх кількості, техніки введення та можливих ускладнень, є перспективним напрямком, що зумовлено малоінвазивністю та низьким ризиком інфікування [16].

Тупа травма грудної клітки становить близько 15 % від усіх випадків травми у світі. Пошкодження грудної клітки та легень, викликані тупою травмою грудної клітки, охоплюють багато органів, тканин і систем. Частка пошкоджень грудної клітки, як-от переломи ребер, грудини та ключиці, становить близько 36,1 %. Рівень смертності оцінити складно, оскільки причиною смерті при тупій травмі грудної клітки можуть бути легеневі та нелегеневі ускладнення, однак, згідно з літературними даними, цей показник становить від 10 до 25 % у пацієнтів із політравмою і залежить від комбінації поєднаних пошкоджень. Важливо, що лише близько 10 % пацієнтів із тупою травмою грудної клітки потребують хірургічного лікування [17].

Кількість переломів ребер і вік постраждалого є найважливішими показниками смертності та захворюваності. Пацієнти з 3 або більше переломами ребер, навіть ізольованими, мають підвищений ризик таких ускладнень, як забій легень і пневмонія. Відповідно до дослідження Holcomb et al., летальність при 7 і більше переломах ребер становить 29 % [18].

Пацієнти із задньобокowymi переломами ребер мають значно більше ускладнень, які зумовлюють необхідність інтубації дихальних шляхів та більшої підтримки інтенсивної терапії, вищій ISS, особливо у поєднанні з переломом таза та ключиці. Переломи верхніх ребер потребують більшого терміну перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії, мають більшу частку ускладнень.

Дискусійним є питання обрання методу лікування при переломах ребер. Застосування остеосинтезу у хворих із множинними переломами ребер із політравмою є більш ефективною тактикою порівняно з безопераційним лікуванням переломів ребер, що дозволяє знизити

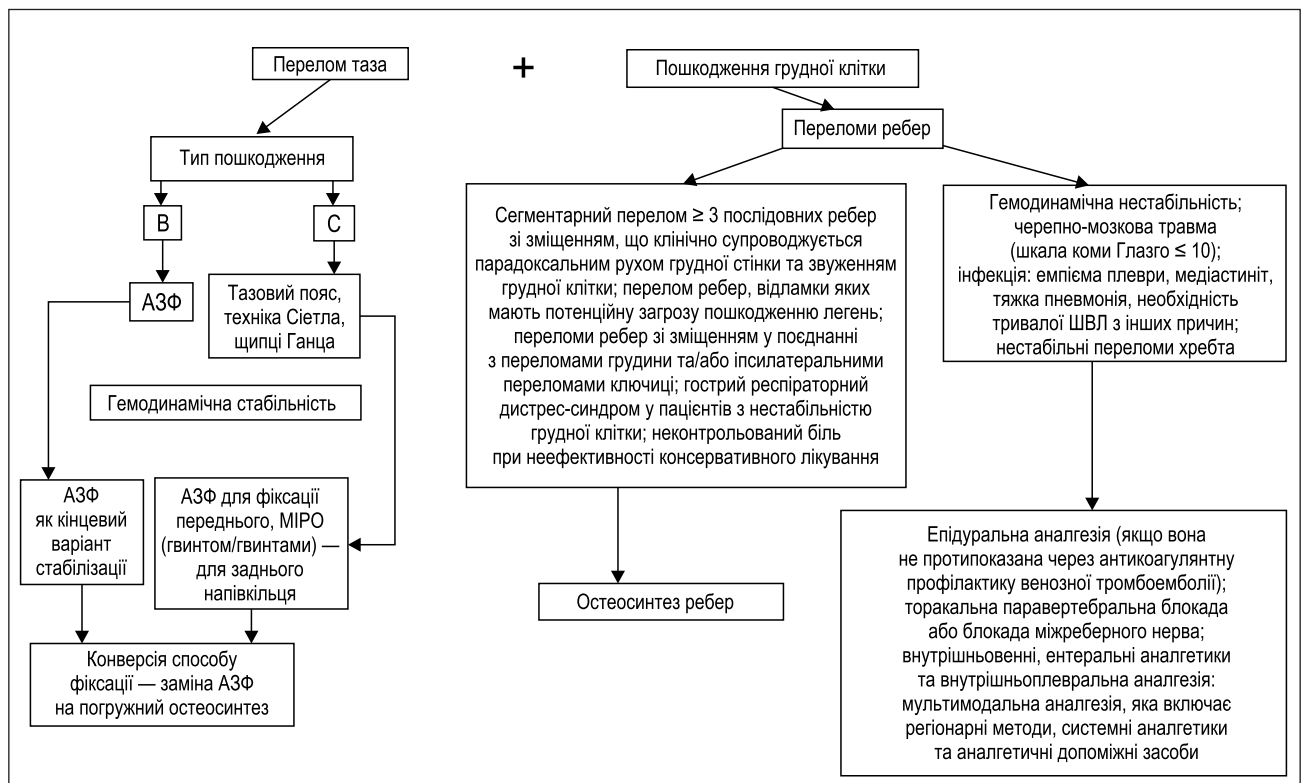


Рисунок 7. Тактика лікування поєднаних пошкоджень таза та грудної клітки



частоту гострого респіраторного дистрес-синдрому та пневмоній, зменшити тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та скоротити термін стаціонарного лікування [19].

Поряд з цим Peuker Felix et al. вказує, що безопераційне лікування пацієнтів із множинними переломами ребер демонструє низьку смертність і захворюваність, а також хорошу якість життя через 1 рік, а у майбутніх дослідженнях, які оцінюють переваги оперативної стабілізації, слід використовувати сучасні підходи при реалізації терапевтичних заходів [20].

## Висновки

1. Сучасну концепцію лікування нестабільних пошкоджень таза можна сформулювати наступним чином: для пошкоджень таза типу В, які характеризуються передньою, ротаційною і частково задньою нестабільністю, достатньою є стабілізація переднього відділу. Пошкодження типу С, які характеризуються передньою та задньою нестабільністю, потребують стабілізації переднього та заднього напівкілець.

2. Виконаний за показаннями остеосинтез ребер забезпечує нижчу захворюваність на гострий респіраторний дистрес-синдром та пневмонію, а також меншу потребу у штучній вентиляції легень та менший термін перебування у відділенні інтенсивної терапії.

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

**Інформація про фінансування.** Автори заявляють про відсутність сторонньої фінансової підтримки даного дослідження.

**Внесок авторів.** Бур'янов О.А. — концепція і дизайн дослідження; Кваша В.П. — аналіз отриманих результатів; Дьомін В.М. — збирання і обробка матеріалів; Мясніков Д.В., Лянскорунський В.М. — написання тексту.

## Список літератури

1. Thomas Jeanmougin, Elaine Cole, Baptiste Duceau et al. Heterogeneity in defining multiple trauma: a systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2023;27:363. doi: 10.1186/s13054-023-04637-w.
2. Girshausen Robert, Horst Klemens, Herren Christian et al. Polytrauma scoring revisited: prognostic validity and usability in daily clinical practice. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2022; doi: 10.1007/s00068-022-02035-5.
3. Incagnoli P, Puidupin A, Ausset S et al. Early management of severe pelvic injury (first 24 hours). *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38(2):199-207. doi: 10.1016/j.accpm.2018.12.003.
4. Ciechanowicz Dawid, Samojsło Natalia, Kozłowski Jan et al. Incidence and etiology of mortality in polytrauma patients: an analysis of material from Multitrauma Centre of the University Teaching Hospital no 1 in Szczecin, over a period of 3 years (2017-2019). *Pol Przegl Chir*. 2020;92(4):1-6. doi: 10.5604/01.3001.0014.1127.
5. Dogrul Bekir Nihat, Kiliccalan Ibrahim, Asci Ekrem Samet et al. Blunt trauma related chest wall and pulmonary injuries: An overview. *Chin J Traumatol*. 2020;23(3):125-138. doi: 10.1016/j.cjtee.2020.04.003.
6. Hai Deng, Ting-Xuan Tang, Yao Yao et al. The incidence, clinical characteristics, and outcome of polytrauma patients with the

combination of pulmonary contusion, flail chest and upper thoracic spinal injury. *Injury*. 2021;53(3):1073-1080. doi: 10.1016/injury.2021.09.053.

7. Küper Markus, Trulson Alexander, Stuby Fabian M. et al. Pelvic ring fractures in the elderly. *EFORT Open Reviews*. 2019;4(6):313-320. doi:10.1302/2058-5241.4.180062.

8. Champion HR, Sacco WJ, Carnazzo AJ. Trauma score. *Crit Care Med*. 1981;9(9):672-6. doi: 10.1097/00003246-198109000-00015.

9. Hardy BM, Enninghorst N, King KL et al. The most critically injured polytrauma patient mortality: should it be a measurement of trauma system performance? *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2024;50(1):115-119. doi: 10.1007/s00068-022-02073-z.

10. Rouff Jr. MLC, Falicov A, Woodhouse E et al. Circumferential pelvic antishock sheeting: a temporary resuscitation aid. *J Orthop Trauma*. 2002;16(1):45-48. doi: 10.1097/00005131-200201000-00010.

11. Wang P, Kandemir U, Zhang B et al. Incidence and Risk Factors of Deep Vein Thrombosis in Patients With Pelvic and Acetabular Fractures. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619845066. doi: 10.1177/1076029619845066.

12. Encinas-Ullán CA, Martínez-Diez JM, Rodríguez-Merchán EC et al. The use of external fixation in the emergency department: applications, common errors, complications and their treatment. *EFORT Open Rev*. 2020;5(4):204-214. doi: 10.1302/2058-5241.5.190029.

13. Perumal R, Jayaramaraju D, Sen RK et al. Management of pelvic injuries in hemodynamically unstable polytrauma patients — Challenges and current updates. *J Clin Orthop Trauma*. 2021;12(1):101-112. doi: 10.1016/j.jcot.2020.09.035.

14. Barrientos-Mendoza C, Brañes J, Wulf R et al. The role of anterior supra-acetabular external fixator as definitive treatment for anterior ring fixation in unstable pelvic fractures. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2021;7:14-18. doi: 10.1007/s00068-021-01711-2.

15. Tiziani S, Dienstknecht T, Osterhoff G et al. Standards for external fixation application: national survey under the auspices of the German Trauma Society. *Int Orthop*. 2019;43(8):1779-1785. doi: 10.1007/s00264-018-4127-0.

16. Yao-Tung Tsai, Yu-Ching Chou, Chia-Chun Wu et al. Traditional versus Minimally Invasive Spinopelvic Fixation for Sacral Fracture Treatment in Vertically Unstable Pelvic Fractures. *J. Pers. Med*. 2022;12(2):262. doi:10.3390/jpm12020262.

17. Dogrul Bekir Nihat, Kiliccalan Ibrahim, Asci Ekrem Samet et al. Blunt trauma related chest wall and pulmonary injuries: An overview. *Chin J Traumatol*. 2020;23(3):125-138. doi: 10.1016/j.cjtee.2020.04.003.

18. Holcomb JB, McMullin NR, Kozar RA. Morbidity from rib fractures increases after age 45. *J. Am Coll Surg*. 2003;196:549-555. doi: 10.1016/S1072-7515(02)01894-X.

19. Dubrov S, Burianov O, Lianskorunskiy V et al. Surgical stabilization of multiple rib fractures and multiple long bone fractures of lower extremities in polytrauma patients. *Georgian Med News*. 2020;301:28-34. PMID: 32535558.

20. Peuker F, Hoepelman R, Beeres J, Frank JP. Nonoperative treatment of multiple rib fractures, the results to beat: International multicenter prospective cohort study among 845 patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2024;96(5):769-776. doi: 10.1097/TA.0000000000004183.

Отримано/Received 02.10.2024  
Рецензовано/Revised 13.10.2024  
Прийнято до друку/Accepted 22.10.2024

**Information about authors**

Olexandr A. Burianov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: kaftraum@ukr.net; fax: +380 (44) 288-01-26; phone: +380 (67) 796-68-76; <https://orcid.org/0000-0002-2174-1882>

Volodymyr P. Kvasha, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Traumatology and Orthopedics, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: vlkvash@ukr.net; phone: +380 (50) 381-65-57; <https://orcid.org/0000-0002-7444-6289>

Volodymyr M. Diomin, Assistant, Department of Traumatology and Orthopedics, Bogomolets National Medical University, Ukraine; e-mail: diominc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9036-0680>  
Dmytro V. Miasnikov, Associate Professor, Department of Traumatology and Orthopedics, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: osokor15@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2019-2471>

Volodymyr M. Lianskorunskiy, PhD-student, Assistant, Department of Traumatology and Orthopedics, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: lyanskorunsky@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1288-0688>

**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 declared that this study has received no financial support.

**Authors' contribution.** O.A. Burianov — research concept and design; V.P. Kvasha — analysis of the obtained results; V.M. Diomin — collection and processing of materials; D.V. Miasnikov, V.M. Lianskorunskiy — writing text.

O.A. Burianov, V.P. Kvasha, V.M. Diomin, D.V. Miasnikov, V.M. Lianskorunskiy  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Optimization of treatment for patients with combined unstable pelvic and thoracic injuries

**Abstract. Background.** In patients with polytrauma, damage to the pelvis and chest organs occurs in 21.2–45.7 % of cases. Thoracic trauma, one of the most frequent localizations in multiple injuries, is found in 50–80 % of patients and is of significant importance for the prognosis of the victim's life. Clinical studies indicate that an average of 20 % of all fatal outcomes in polytrauma are due to chest trauma. Isolated chest and pelvic injuries are serious injuries themselves, and their combination, taking into account the mutual aggravation symptom, is an urgent issue of modern orthopedics and traumatology. Its solution requires a multidisciplinary approach, and further study will allow to refine treatment strategies and improve outcomes. The purpose was to improve treatment outcomes in patients with combined injuries of the pelvis and chest by optimizing treatment algorithm. **Materials and methods.** The clinical study is based on the examination and treatment of 36 patients with combined chest and pelvic injuries from 2014 to 2023. The average age of the patients was  $41.4 \pm 16.3$  years. **Results.** Combined injuries of the pelvis and chest lead to a severe condition of patients according to the Injury Severity Score and Trauma Score. Stable fixation in type B pelvic fractures is provided by

an external fixation device, while in type C fractures, stabilization of the posterior pelvic ring is mandatory. Rib osteosynthesis performed by certain indications is a more effective approach compared to non-surgical treatment, which allows to reduce the frequency of acute respiratory distress syndrome and pneumonia, the length of stay in the intensive care unit and the period of inpatient treatment. The overall mortality in the experimental group was 11.1 %. For patients who did not survive, the average Injury Severity Score was 40.3, the average Trauma Score was  $5.4 \pm 1.5$  points. **Conclusions.** 1. For type B pelvic injuries, which are characterized by anterior, rotational and partially posterior instability, stabilization of the anterior part is sufficient. Type C injuries, which are characterized by anterior and posterior instability, require stabilization of the anterior and posterior pelvic rings. 2. Rib osteosynthesis performed by indications provides a lower incidence of acute respiratory distress syndrome and pneumonia, as well as a lower need for artificial lung ventilation and a shorter stay in the intensive care unit.

**Keywords:** combined unstable pelvic injuries; chest trauma; treatment

## Оптимізація лікування гострого післяопераційного болю у пацієнтів травматологічно-ортопедичного профілю

**Резюме. Актуальність.** Сучасний підхід до мультимодальної схеми післяопераційного знеболювання передбачає призначення двох і більше анальгетичних засобів, які мають полімодальний вплив на патогенетичні ланки розвитку болю. Нефопаму гідрохлорид здатний запобігати розвитку опіоїдної гіпералгезії, купірувати больові подразники без пригнічення дихання, впливу на агрегацію тромбоцитів і стан слизової оболонки й моторики шлунково-кишкового тракту, що відрізняє його від традиційних неопіоїдних анальгетиків. **Мета** — встановити вплив післяопераційного знеболювання на основі нефопаму гідрохлориду як компонента мультимодальної анальгезії на інтенсивність болю та показники стресової відповіді у пацієнтів травматологічно-ортопедичного профілю. **Матеріали та методи.** Проведено проспективне рандомізоване відкрите контрольоване клінічне дослідження за участю 120 (47 чоловіків, 73 жінки) пацієнтів віком від 19 до 94 років (у середньому  $(M \pm \sigma)$  —  $55,97 \pm 19,78$  років), яким були проведені оперативні втручання на нижніх кінцівках в умовах спінальної анестезії. Пацієнти були розділені на дві групи: до контрольної групи ( $n = 60$ ) увійшли особи, яким проводилося базове мультимодальне знеболювання (кеторолак, ацетамінофен), а пацієнти основної групи ( $n = 60$ ), окрім виконання ідентичних рекомендацій, отримували нефопаму гідрохлорид 20 мг 4 рази на добу внутрішньом'язово. Оцінювали інтенсивність післяопераційного больового синдрому за числовою рейтинговою шкалою (NRS), частоту споживання наркотичних анальгетиків, концентрацію кортизолу в сироватці крові. Аналіз даних проводили за допомогою статистичного пакета SPSS 20 (SPSS Inc.) версії 21.0.0 для Windows. **Результати.** Установлено, що застосування нефопаму гідрохлориду як компонента післяопераційної мультимодальної анальгезії у пацієнтів, яким виконані травматологічні та ортопедичні хірургічні втручання, вірогідно зменшує оцінки інтенсивності болю за NRS на 23,6 % протягом перших 6 годин після операції ( $p < 0,001$ ), у 1,5, 2,3 та 3,6 рази — через 12, 18 і 24 години після операції відповідно ( $p < 0,001$ ); асоціюється з нижчими середніми концентраціями кортизолу в сироватці крові —  $5,20 \pm 4,43$  проти  $8,51 \pm 3,48$  мкг/дл у групі контролю через 6 годин після операції та  $2,08 \pm 1,63$  проти  $4,11 \pm 1,70$  мкг/дл через 12 годин відповідно ( $p < 0,001$ ), а також зменшенням середньої кумулятивної дози морфіну протягом 1-ї доби після операції у 1,5 рази ( $p < 0,001$ ). Опіоїд-редукуючий ефект мультимодальної анальгезії, до складу якої входить нефопаму гідрохлорид, становив 61,7 %. **Висновки.** Нефопаму гідрохлорид є ефективним компонентом післяопераційної мультимодальної анальгезії у пацієнтів травматологічно-ортопедичного профілю, що дозволяє покращити якість післяопераційного знеболювання та знизити вираженість стресової відповіді.

**Ключові слова:** післяопераційний біль; мультимодальна анальгезія; нефопаму гідрохлорид

### Вступ

В Україні, як і в усьому світі, проблема збільшення ефективності та безпеки післяопераційного знеболювання є надзвичайно актуальною для сучасної медицини, з огляду на літературні дані щодо низької задоволеності пацієнтів якістю лікування болю після різних

видів оперативних втручань. Так, понад 80 % пацієнтів, які перенесли хірургічні процедури, відчувають гострий післяопераційний біль, і близько 75 % пацієнтів із післяопераційним болем повідомляють про помірну, тяжку або екстремальну його інтенсивність [1, 2]. Безперечно, важко переоцінити важливість оптимального знеболю-



вання після операції, яке асоціюється з полегшенням ранньої післяопераційної реабілітації та зменшенням тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі [3]. Натомість більш високі показники післяопераційного болю та неприйнятний біль асоціюються з більш високою частотою післяопераційних ускладнень, погіршенням якості життя пацієнтів, а також є факторами ризику розвитку хронічного нейропатичного больового синдрому [4].

Ключовою концепцією періопераційного знеболювання є використання мультимодальної аналгезії, яка передбачає використання двох або більше препаратів, які мають різні механізми знеболювання [5]. Низка досліджень у різних галузях хірургії виявили, що використання мультимодальної аналгезії може поліпшити ефективність лікування болю, зменшити споживання наркотичних анагетиків та зменшити побічні ефекти, пов'язані з їх використанням. Наприклад, у дослідженні бази даних за участю понад 1 500 000 пацієнтів, які перенесли ендопротезування колінного або кульшового суглоба, додавання до опіоїдів 1, 2 або більше ніж 2 методів знеболювання асоціювалося з поступовим зменшенням вживання наркотичних анагетиків та їх побічних ефектів [6]. Так, практикуючі лікарі для знеболювання після травматологічних і ортопедичних хірургічних втручань комбінували нейроаксіальні та периферичні блокади з анагетиками, включно з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), стероїдами, ацетаминофеном і опіоїдами [7].

Незважаючи на численні докази ефективності цього підходу, на сьогодні лікування гострого післяопераційного болю у пацієнтів травматологічно-ортопедичного профілю залишається складним завданням і до кінця не з'ясованим. Ситуацію також ускладнює той факт, що більшість пацієнтів цієї категорії — це люди літнього віку з численними коморбідними захворюваннями, які можуть обмежувати використання комбінації опіоїдів та НПЗП у контексті мультимодальної аналгезії через наявність протипоказів або розвиток побічних ефектів (нудота, блювання, надмірна седация, пригнічення дихання, моторики кишечника, ульцерогенна дія на шлунково-кишковий тракт, порушення тромбоцитарної ланки гемостазу тощо). Останнє потребує розробки максимально безпечних схем післяопераційного знеболювання. У цьому плані велику актуальність та інтерес становить неопіоїдний анагетик центральної дії — нефопаму гідрохлорид. На сьогодні, незважаючи на наявність досліджень, які продемонстрували його ефективність для лікування післяопераційного болю [8, 9], зокрема, після ортопедичних оперативних втручань [10–12], а також рекомендацію Товариства критичної медицини (Society of Critical Care Medicine) [13] щодо використання нефопаму гідрохлориду як допоміжного засобу або заміни опіоїдів, цей препарат досі широко не використовується.

**Мета:** встановити вплив післяопераційного знеболювання на основі нефопаму гідрохлориду як компонента мультимодальної аналгезії на інтенсивність болю та показники стресової відповіді в пацієнтів травматологічно-ортопедичного профілю.

## Матеріали та методи

Проведено проспективне рандомізоване відкрите контрольоване клінічне дослідження пацієнтів, яким проводилося оперативне втручання з приводу травми нижньої кінцівки на базі відділення травматології та ортопедії КНП «Київська міська клінічна лікарня № 6» за період з 2022 по 2024 рік включно.

У дослідженні взяли участь 120 (47 чоловіків, 73 жінки) пацієнтів віком від 19 до 94 років (у середньому ( $M \pm \sigma$ )  $55,97 \pm 19,78$  року). Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Від усіх пацієнтів було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями залучення пацієнтів до дослідження були: вік від 18 років, згода пацієнта або його законного представника на участь у дослідженні, ступінь анестезіологічного ризику за ASA I–III, планові та ургентні оперативні втручання у пацієнтів з травмою нижньої кінцівки.

Критерії незалучення пацієнтів до дослідження: протипоказання до препаратів, що використовуються, наявність когнітивних порушень, вагітність, виражена ниркова або печінкова недостатність, інша супутня патологія в стадії декомпенсації, відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Хірургічне лікування проводилося з приводу наступних патологій: 53 (44,2 %) випадки гонартрозу, 26 (21,7 %) — перелому кісток гомілки, 16 (13,3 %) — перелому стегнової кістки, 13 (10,8 %) — коксартрозу, 8 (6,7 %) — перелому шийки стегнової кістки, по 2 (1,7 %) — перелому гомілково-стопного суглоба та кісток стопи.

Усі оперативні втручання були проведені під спинномозковою анестезією (СМА) з використанням 0,5% гіпербаричного розчину бупівакаїну гідрохлориду, дозування якого розраховувалося залежно від індексу маси тіла (ІМТ) та зросту пацієнта й становило від 12,5 до 15,0 мг. СМА виконували на рівні L1–L2 або L2–L3 у положенні лежачи на боці ураженої кінцівки, після чого витримувався час 10–15 хв для того, щоб розвинувся ефективний сенсорний блок.

Післяопераційне знеболювання проводилося планово — ненаркотичні анагетики вводили кожні 6–8 годин із моменту премедикації: ацетаминофен — 1000 мг кожні 6 годин, кеторолак — 30 мг кожні 8 годин, нефопаму гідрохлорид — 20 мг кожні 6 годин. За наявності скарг пацієнта на недостатній анагетичний ефект від застосовуваної мультимодальної схеми знеболювання додатково внутрішньом'язово вводили наркотичний анагетик — 1% розчин морфіну гідрохлориду дозою 1 мл внутрішньом'язово.

Статистичній обробці підлягали інтраопераційні показники на наступних етапах дослідження: до операції, через 6, 12, 18 та 24 години відповідно.

Усі пацієнти, які відповідали критеріям залучення до дослідження, були розділені на дві групи — контрольну та основну. Контрольна група включала 60 пацієнтів, яким проводилося базове мультимодальне знеболювання шляхом внутрішньовенного введення НПЗП (кеторолак 30 мг) 3 рази на добу та ацетаминофену 1000 мг

4 рази на добу, а пацієнти основної групи ( $n = 60$ ), окрім виконання ідентичних рекомендацій, додатково отримували нефопаму гідрохлорид 20 мг 4 рази на добу внутрішньом'язово.

Інтенсивність больового синдрому після операції оцінювали в спокої та при рухах за числовою рейтинговою шкалою (Individualized Numeric Rating Scale — NRS) [2].

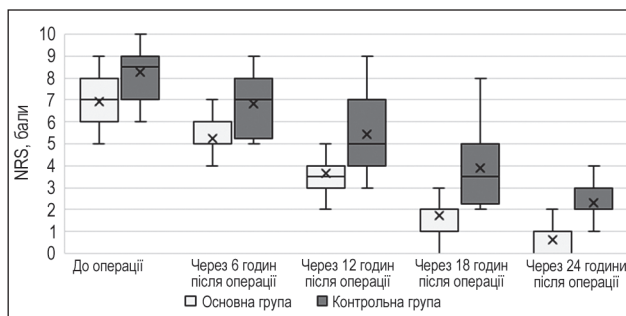
В обох групах реєстрували споживання наркотичних анагетиків під час операції й у післяопераційному періоді та їх дозування, а також характер післяопераційних ускладнень.

Концентрацію кортизолу в сироватці крові визначали імуноферментним методом на аналізаторі TOSOH AIA № 29591103 (виробник TOSOH, США). Нормативи: 5–25 мкг/дл.

Критеріями оцінки ефективності були:

- інтенсивність післяопераційного больового синдрому за NRS;
- кількість пацієнтів, що мали слабкий і помірний біль після операції;
- кількість пацієнтів, що мали сильний біль після операції;
- концентрація кортизолу в плазмі крові в післяопераційному періоді;
- післяопераційне споживання наркотичних анагетиків.

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета програм SPSS 23.0. Дані подані у вигляді  $M \pm \sigma$  (середнє значення  $\pm$  середнє квадратичне відхилення). Для порівняння кількісних даних використовували  $t$ -критерій Стьюдента. Для знаходження відмінностей частот використовували метод визначення  $\chi^2$  (Пірсона), визначали співвідношення шансів (СШ). СШ розраховували як частку від ділення частоти виникнення випадків в обстежених групах. Для показників СШ розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ). Показник вважався вірогідним, якщо в ДІ не входило значення СШ, яке дорівнює 1. Гранічною допустимою межею вірогідності вважався показник  $p < 0,05$  (95 % — рівень значущості).



**Рисунок 1. Оцінка інтенсивності больового синдрому за числовою рейтинговою шкалою (NRS) у пацієнтів основної ( $n = 60$ ) та контрольної ( $n = 60$ ) груп. Результати наведені у вигляді середнього значення (хрестик), медіани (лінія), 25–75-го квартилів (бокси) і 10–90-го квартилів (вуса)**

## Результати

Окремі клініко-демографічні показники груп, наведені в табл. 1, свідчать, що виділені клінічні групи пацієнтів були порівнянні за статтю, віком, ІМТ, ступенем анестезіологічного ризику, видами та тривалістю оперативного втручання.

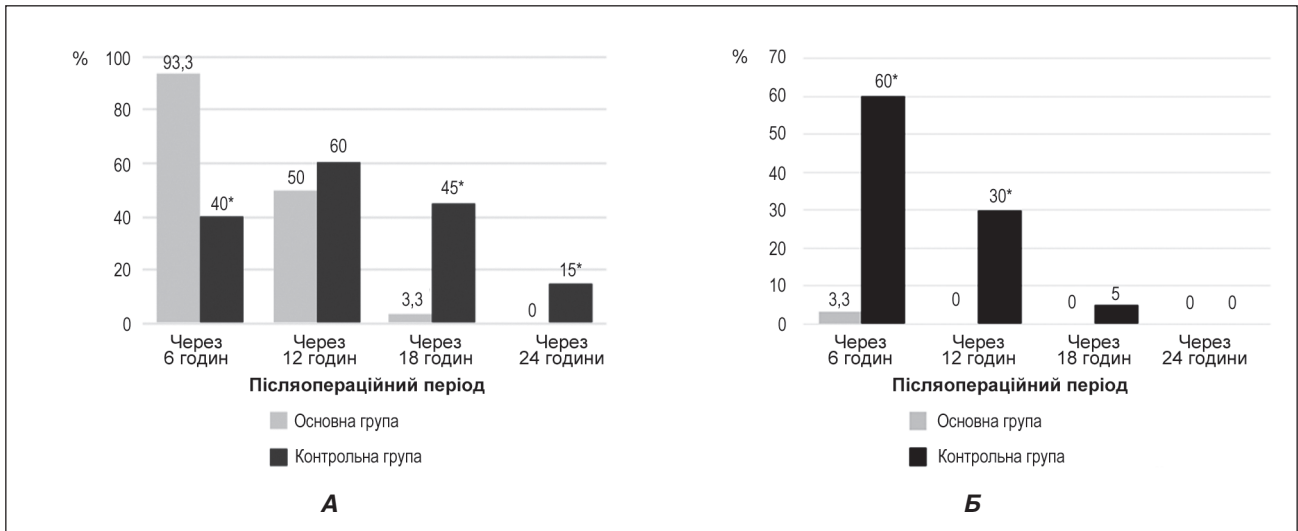
Порівняння оцінок інтенсивності больового синдрому у досліджуваних пацієнтів установило, що середні оцінки за шкалою NRS до операцій вірогідно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ), тоді як після операцій інтенсивність болю за шкалою NRS була вірогідно нижчою у пацієнтів основної групи порівняно з контрольною групою через 6 годин після операцій — на 23,6 % ( $5,23 \pm 0,81$  проти  $6,85 \pm 1,36$  бала відповідно;  $p < 0,001$ ), через 12 годин після операцій — у 1,5 раза ( $3,67 \pm 0,99$  проти  $5,45 \pm 1,79$  бала;  $p < 0,001$ ), через 18 годин після операцій — у 2,3 раза ( $1,73 \pm 0,94$  проти  $3,90 \pm 1,68$  бала;  $p < 0,001$ ) та через 24 години після операцій — у 3,6 раза ( $0,63 \pm 0,66$  проти  $2,30 \pm 1,01$  бала;  $p < 0,001$ ) (рис. 1).

Аналіз вираженості інтенсивності больового синдрому виявив, що переважна більшість пацієнтів основної групи через 6 годин після операції мала помірний біль (NRS = 4–6 балів у спокої) — 93,3 проти 40 % хворих

**Таблиця 1. Деякі клініко-демографічні показники досліджуваних груп**

Показник	Контрольна група ( $n = 60$ )	Основна група ( $n = 60$ )
Стать, $n$ (%): чоловіча жіноча	27 (45,0) 33 (55,0)	20 (33,3) 40 (66,7)
Вік, роки	$52,45 \pm 20,76$	$59,48 \pm 18,24$
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$29,73 \pm 7,64$	$29,66 \pm 8,62$
Види оперативних втручань, $n$ (%): остеометалосинтез ендопротезування	30 (50,0) 30 (50,0)	40 (66,7) 20 (33,3)
Анестезіологічний ризик за ASA, $n$ (%): I II III	26 (43,3) 13 (21,7) 21 (35,0)	21 (35,0) 9 (15,0) 30 (50,0)
Тривалість оперативних втручань, хв	$89,15 \pm 39,38$	$94,17 \pm 29,39$

**Примітки:**  $M$  — середнє арифметичне значення;  $\sigma$  — середнє квадратичне відхилення.



**Рисунок 2.** Частота післяопераційного болювого синдрому помірної (А) та сильної (Б) інтенсивності у пацієнтів основної (n = 60) та контрольної (n = 60) груп

контрольної групи (СШ = 21,0; 95% ДІ [6,73–65,6],  $p < 0,001$ ) (рис. 2А), натомість переважна більшість пацієнтів групи контролю через 6 годин після операції скаржилися на сильний біль (NRS > 7 балів у спокої) — 60 проти 3,3 % в основній групі (СШ = 43,5; 95% ДІ [9,69–195,2],  $p < 0,001$ ) (рис. 2Б).

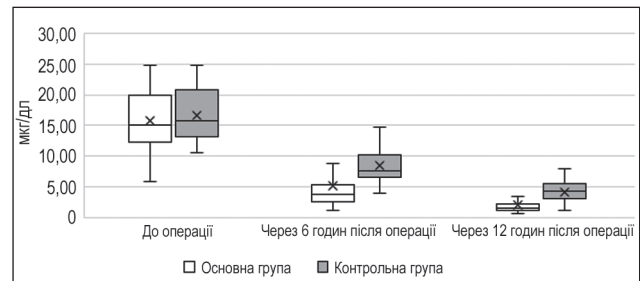
Через 12 годин після операцій частота болю помірної інтенсивності вірогідно не відрізнялася між групами, а сильний біль у спокої мали лише пацієнти контрольної групи — 30% ( $p < 0,001$ ). Привертає увагу подальше зменшення інтенсивності болювого синдрому в обох аналізованих групах, але через 18 та 24 години після операцій пацієнти основної групи не мали сильного болю, а частота помірної болю була вірогідно меншою, ніж в групі контролю — 3,3 проти 45% (СШ = 0,04; 95% ДІ [0,009–0,19],  $p < 0,001$ ) та 0 проти 15% відповідно ( $p = 0,001$ ).

За відсутності статистично значущої різниці між середніми доопераційними рівнями кортизолу, виявлено у 1,5 та 2,3 раза нижчі рівні цього маркера стресу через 6 та 12 годин після операцій у пацієнтів основної групи ( $5,20 \pm 4,43$  проти  $8,51 \pm 3,48$  мкг/дл у групі контролю та  $2,08 \pm 1,63$  проти  $4,11 \pm 1,70$  мкг/дл відповідно;  $p < 0,001$ ) (рис. 3).

Протягом 1-ї доби після операцій потребували введення наркотичного анагетика 39 пацієнтів контрольної групи, що становило 65% і було статистично значущо більше, ніж серед пацієнтів основної групи — 2 (3,3%) (СШ = 53,8; 95% ДІ [11,94–242,8],  $p < 0,001$ ). Таким чином, опіоїд-редуючий ефект мультимодальної анагезії, до складу якої входить нефопаму гідрохлорид, становив 61,7% зі зниженням використаної кумулятивної дози морфіну протягом 1-ї доби після операцій у середньому у 1,5 раза з  $14,62 \pm 6,43$  мг у контрольній групі до  $10,0 \pm 0$  мг в основній групі ( $p < 0,001$ ).

## Обговорення

Мультимодальна анагезія є ефективним методом антиноцицептивного захисту пацієнта у післяопераційному періоді [14, 15], що надзвичайно важливо в



**Рисунок 3.** Концентрація кортизолу в плазмі крові в пацієнтів основної (n = 60) та контрольної (n = 60) груп. Результати наведені у вигляді середнього значення (хрестик), медіани (лінія), 25–75-го квартилів (бокси) і 10–90-го квартилів (вуса)

усіх галузях хірургії, травматології та ортопедії тощо. Отримані нами дані в повній мірі підтверджують необхідність подальшого удосконалення схем лікування болювого синдрому у пацієнтів цієї категорії, оскільки через 6 годин після проведеного оперативного втручання переважна більшість хворих, які отримували мультимодальну базову анагезію ацетаминофеном і кеторолаком, скаржилися на сильний біль з оцінкою за NRS = 7 і більше балів у спокої, що вимагало введення наркотичних анагетиків.

У цьому контрольованому клінічному дослідженні ми порівняли використання двох схем мультимодальної післяопераційної анагезії ацетаминофеном та кеторолаком з та без планового призначення нефопаму гідрохлориду.

Дія нефопаму гідрохлориду пов'язана з пригніченням зворотного захоплення норадреналіну, дофаміну, та серотоніну на рівні супраспінальних і спінальних невральних синапсів [16]. У результаті відбувається блокування потенціалозалежних пресинаптичних натрієвих та кальцієвих каналів, зменшення вивільнення глутамату і, як наслідок, зменшення збудження постсинаптичних NMDA-рецепторів і збудливості нейронів, що дозволяє усунути підвищену чутливість до болю (гі-



пералгезію), що одночасно забезпечує як антиноцицептивні, так і антигіпералгезичні властивості [17].

Згідно з отриманими нами результатами, застосування нефопаму гідрохлориду як компонента мультимодальної аналгезії дозволяє поліпшити якість знеболювання пацієнтів після виконання травматологічних і ортопедичних хірургічних втручань на нижній кінцівці. Такі пацієнти мали вірогідно меншу інтенсивність болю вже протягом 6 годин після завершення операції, а на сильний біль (NRS > 7 балів у спокої) скаржилися лише 2 (3,3 %) пацієнтів, що потребувало одноразового введення наркотичного анагетика. Ці дані співвідносять із результатами інших досліджень, в яких було підтверджено синергічну дію нефопаму гідрохлориду та НПЗП, а також зниження середньої ефективної дози (ED<sub>50</sub>) і побічних ефектів кожного з цих препаратів [8, 18, 19]. Окрім цього, вважаємо надзвичайно важливим той факт, що нефопаму гідрохлорид здатний усувати больові подразники без пригнічення дихання, впливу на агрегацію тромбоцитів і стан слизової оболонки й моторики шлунково-кишкового тракту, що відрізняє його від класичних НПЗП [20]. Натомість у групі базового знеболювання без нефопаму гідрохлориду сильний біль мала переважна більшість пацієнтів (60 %) через 6 годин після операції (СШ = 43,5; 95% ДІ [9,69–195,2]) та кожний третій хворий — через 12 годин після втручання ( $p < 0,001$ ).

З'ясовано, що більш ефективний контроль болю в групі нефопаму гідрохлориду асоціювався з 1,5 та 2,3 раза нижчими концентраціями кортизолу в сироватці крові, що демонструє менший рівень післяопераційного стресу у цих пацієнтів.

Надзвичайно важливим ефектом нефопаму гідрохлориду є його опіод-редуючий ефект, продемонстрований численними дослідженнями [9, 11, 12, 21]. Зокрема, метааналіз V. Martinez et al. (2017) дозволив встановити, що одним із трьох варіантів мультимодального знеболювання, які є найбільш ефективними для зниження споживання морфіну протягом 24 годин після операції, є поєднання ацетамінофену з нефопамом гідрохлоридом [22].

Згідно з нашими даними, додаткового знеболювання наркотичними анальгетиками потребувала вірогідно більша кількість хворих групи контролю (СШ = 53,8; 95% ДІ: [11,94–242,8]), а опіод-редуючий ефект мультимодальної аналгезії, до складу якої входить нефопаму гідрохлорид, був оцінений нами на рівні 61,7 % зі зниженням використаної кумулятивної дози морфіну протягом 1-ї доби після операції у середньому в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ).

Підбиваючи підсумок використання двох варіантів мультимодального післяопераційного знеболювання у пацієнтів травматологічно-ортопедичного профілю та базуючись на отриманих результатах, а саме вірогідно нижчих результатах оцінки болю та рівня кортизолу крові, а також меншій потребі в додатковому знеболюванні наркотичними анальгетиками, можна дійти висновку щодо ефективності використання нефопаму гідрохлориду як компонента післяопераційної мультимодальної аналгезії у хворих цієї категорії.

## Висновки

1. Післяопераційне застосування нефопаму гідрохлориду як компонента мультимодальної аналгезії вірогідно зменшує оцінки інтенсивності болю за NRS на 23,6 % протягом перших 6 годин після операції ( $p < 0,001$ ), у 1,5, 2,3 та 3,6 раза — через 12, 18 і 24 години після операції відповідно ( $p < 0,001$ ).

2. Планове використання нефопаму гідрохлориду для корекції больового синдрому після травматологічних і ортопедичних хірургічних втручань вірогідно зменшує вираженість післяопераційної стресової реакції (середня концентрація кортизолу в сироватці крові через 6 годин після операції —  $5,20 \pm 4,43$  проти  $8,51 \pm 3,48$  мкг/дл у групі контролю, через 12 годин —  $2,08 \pm 1,63$  проти  $4,11 \pm 1,70$  мкг/дл відповідно;  $p < 0,001$ ).

3. Опіод-редуючий ефект мультимодальної аналгезії, до складу якої входить нефопаму гідрохлорид, становить 61,7 %.

4. Післяопераційне знеболювання на основі нефопаму гідрохлориду як компонента мультимодальної аналгезії дозволило зменшити середню кумулятивну добову дозу морфіну протягом 1-ї доби після хірургічних втручань з приводу травматологічної та ортопедичної патології у 1,5 раза з  $14,62 \pm 6,43$  мг до  $10,0 \pm 0$  мг ( $p < 0,001$ ).

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

**Внесок авторів.** Шостак М.А. — збирання й обробка матеріалів, написання тексту; Доморацький О.Е. — концепція і дизайн дослідження, статистичний аналіз результатів дослідження.

## Список літератури

1. Apfelbaum J.L., Chen C., Mehta S.S., Gan T.J. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003;97(2):534-540.
2. Gan T.J., Habib A.S., Miller T.E., et al. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(1):149-160.
3. Mariano E.R., Schatman M.E. A Commonsense Patient-Centered Approach to Multimodal Analgesia Within Surgical Enhanced Recovery Protocols. *J Pain Res.* 2019;12:3461-3466.
4. Kehlet H., Jensen T.S., Woolf C.J. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 2006;367(9522):1618-1625.
5. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology.* 2012;116(2):248-273.
6. Memsoudis S.G., Poeran J., Zubizarreta N., et al. Association of Multimodal Pain Management Strategies with Perioperative Outcomes and Resource Utilization: A Population-based Study. *Anesthesiology.* 2018;128(5):891-902.
7. Halawi M.J., Grant S.A., Bolognesi M.P. Multimodal Analgesia for Total Joint Arthroplasty. *Orthopedics.* 2015;38(7):e616-625.

8. Yoon S., Lee H.B., Na K.J., et al. Effect of Continuous Infusion of Intravenous Nefopam on Postoperative Opioid Consumption After Video-assisted Thoracic Surgery: A Double-blind Randomized Controlled Trial. *Pain Physician*. 2022;25(6):491-500.
9. Jin H.S., Kim Y.C., Yoo Y., et al. Opioid sparing effect and safety of nefopam in patient controlled analgesia after laparotomy: A randomized, double blind study. *J Int Med Res*. 2016;44(4):844-854.
10. Du Manoir B., Aubrun F., Langlois M., et al. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery. *Br J Anaesth*. 2003;91:836-841.
11. Wang Q., Hu J., Ye S., et al. Efficacy of Oral Nefopam on Multimodal Analgesia in Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial. *J Arthroplasty*. 2024;39(8):2061-2067.
12. Pinsornsak P., Sukkarnkosol S., Boontanapibul K. Does Nefopam Provide Analgesic Effect and Reduce Morphine Consumption After Primary Total Knee Arthroplasty? A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Arthroplasty*. 2022;37(5):845-850.
13. Devlin J.W., Skrobik Y., Gélinas C., et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46(9):e825-e873.
14. Chou R., Gordon D.B., de Leon-Casasola O.A., et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016;17(2):131-157.
15. Oh C., Chung W., Hong B. Optimizing patient-controlled analgesia: a narrative review based on a single center audit process. *Anesth Pain Med (Seoul)*. 2024;19(3):171-184.
16. Fernández-Sánchez M.T., Díaz-Trelles R., Groppetti A., et al. Nefopam, an analogue of orphenadrine, protects against both NMDA receptor-dependent and independent veratridine-induced neurotoxicity. *Amino Acids*. 2002;23(1-3):31-36.
17. Verleye M., André N., Heulard I., Gillardin J. M. Nefopam blocks voltage-sensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents. *Brain Res*. 2004;1013(2):249-255.
18. Delage N., Maaliki H., Beloeil H., et al. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients: a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis. *Anesthesiology*. 2005;102(6):1211-1216.
19. Girard P., Verniers D., Coppé M. C., et al. Nefopam and ketoprofen synergy in rodent models of antinociception. *Eur J Pharmacol*. 2008;584(2-3):263-271.
20. Cho S.Y., Park A.R., Yoon M.H., et al. Antinociceptive effect of intrathecal nefopam and interaction with morphine in formalin-induced pain of rats. *Korean J Pain*. 2013;26(1):14-20.
21. Beloeil H., Garot M., Lebuffe G., et al. Balanced Opioid-free Anesthesia with Dexmedetomidine versus Balanced Anesthesia with Remifentanyl for Major or Intermediate Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2021;134(4):541-551.
22. Martinez V., Beloeil H., Marret E., et al. Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2017;118(1):22-31.

Отримано/Received 09.10.2024

Рецензовано/Revised 20.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 29.10.2024

**Information about authors**

Maksym Shostak, PhD-student, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: maxshostak.md@gmail.com; fax: +380 (44) 205-49-46; phone: +380 (67) 124-07-07; <https://orcid.org/0009-0004-6480-9324>

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

**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.A. Shostak — collection and processing of materials, text writing. O.E. Domoratskiy — research concept and design, statistical analysis of research results.

M.A. Shostak, O.E. Domoratskiy  
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Optimization of acute postoperative pain management in trauma and orthopedic patients**

**Abstract. Background.** The modern approach to multimodal postoperative analgesia involves the administration of two or more analgesic agents that exert a polymodal effect on the pathogenetic mechanisms of pain. Nefopam hydrochloride can prevent opioid-induced hyperalgesia, relieve pain without respiratory depression and without affecting platelet aggregation, the state of the gastrointestinal mucosa and intestinal motility, which differentiates it from traditional non-opioid analgesics. **Objective:** to assess the impact of nefopam hydrochloride as a component of multimodal analgesia on pain intensity and stress response markers in trauma and orthopedic patients during postoperative pain management. **Materials and methods.** A prospective randomized open-label controlled clinical study was conducted in 120 patients (47 men, 73 women) aged 19 to 94 years (mean (M ± σ) of 55.97 ± 19.78 years) who underwent lower limb surgeries under spinal anesthesia. Patients were divided into two groups: the controls (n = 60) received standard multimodal analgesia (ketorolac, acetaminophen), while people in the main group (n = 60) additionally received 20 mg of nefopam hydrochloride intramuscularly 4 times per day. Pain intensity was evaluated using the Numeric Rating Scale, narcotic analgesic consumption, and cortisol levels in blood serum

were assessed as well. Data analysis was performed using SPSS 20 (SPSS Inc.), version 21.0.0 for Windows. **Results.** It was found that the use of nefopam hydrochloride as a component of multimodal postoperative analgesia in patients undergoing trauma and orthopedic surgeries significantly reduces score on the Numeric Rating Scale: by 23.6 % during the first 6 hours after surgery (p < 0.001), and by 1.5, 2.3, and 3.6 times at 12, 18, and 24 hours postoperatively, respectively (p < 0.001). It was also associated with lower mean serum cortisol concentrations — 5.20 ± 4.43 vs. 8.51 ± 3.48 µg/dL in the control group 6 hours after surgery, and 2.08 ± 1.63 vs. 4.11 ± 1.70 µg/dL in 12 hours (p < 0.001). Additionally, it reduced the average cumulative morphine dose by 1.5 times during the first 24 hours postoperatively (p < 0.001). The opioid-reducing effect of multimodal analgesia with nefopam hydrochloride reached 61.7 %. **Conclusions.** Nefopam hydrochloride is an effective component of multimodal postoperative analgesia in trauma and orthopedic patients, improving the quality of postoperative pain management and reducing stress response intensity.

**Keywords:** postoperative pain; multimodal analgesia; nefopam hydrochloride

УДК 616-089.5-031.81+616-089.5-031.83):616.12-008.3:612.172]:617.55-007.43

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.8.2024.1814>Ушневич Ж.О.<sup>1,2</sup>, Гарбар М.О.<sup>2</sup><sup>1</sup>Львівська обласна клінічна лікарня, м. Львів, Україна<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

## Динаміка варіабельності ритму серця залежно від виду анестезії при пластиці гриж передньої черевної стінки

**Резюме. Актуальність.** Неінвазивним методом аналізу відповіді цілісного організму на стрес хірургічного втручання є варіабельність ритму серця (ВРС). Адекватність реакції вегетативної нервової системи під час періопераційного періоду відображає як вихідні резерви організму, так і «фізіологічність» виду анестезії. ВРС використовується для прогнозу періопераційних ускладнень, особливо кардіальних, смертності, тривалості стаціонарного лікування. Метою дослідження було провести порівняльний аналіз динаміки ВРС на етапах хірургічного втручання залежно від виду анестезії пацієнтам під час планових операцій з приводу гриж передньої черевної стінки. **Матеріали та методи.** Обстежено та проліковано 91 пацієнта з грижами передньої черевної стінки. Пацієнтів поділено на 3 групи за методом анестезії (загальна, нейроаксіальна та регіонарні блокади). Пацієнтам проведено добовий моніторинг ЕКГ з оцінкою ВРС. Зміни ВРС оцінювались у динаміці протягом операції. Для аналізу обрали динаміку 30 інтервалів по 5 хв, сумарно 2 год 30 хв. Монітування умовно поділили на 3 етапи — початковий, основний і завершення операції. **Результати.** При проведенні загального знеболювання показники медіани індексів SDNN і pNN50 до кінця операції були вірогідно нижчі за вихідний рівень, а при регіонарному та нейроаксіальному знеболюванні або зросли порівняно з доопераційним рівнем, або повернулися до вихідних значень. У пацієнтів із загальним знеболюванням показники медіани LF/HF до кінця операції продовжували статистично вірогідно знижуватися, а при регіонарному та нейроаксіальному знеболюванні збільшилися та перевищили доопераційний рівень. У всіх пацієнтів разом зі зниженням загальної ВРС відбувалося зниження впливу як симпатичної, так і парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи на кардіальний ритм. Але при проведенні загальної анестезії депресія ВРС утримувалася до кінця зворотного відрізка часу спостереження, на противагу пацієнтам з епідуральною анестезією та регіонарними блокадами, у яких спостерігалось зростання активності як симпатичної, так і парасимпатичної ланки до кінця операційного втручання. **Висновки.** Динаміка показників ВРС при використанні нейроаксіальних і регіонарних методів знеболювання відображає найбільш фізіологічну реакцію вегетативної нервової системи пацієнта з коморбідними станами при проведенні планового операційного лікування гриж передньої черевної стінки.

**Ключові слова:** варіабельність ритму серця; хірургічне лікування гриж передньої черевної стінки; загальна анестезія; епідуральна анестезія; регіонарна анестезія

### Вступ

Хірургічне втручання асоціюється з психологічним та фізичним стресом для пацієнта. З одного боку, у відповідь на пошкодження тканин розвивається імунно-запальна відповідь, катаболічна реакція, змінюються нейроендокринні процеси, а об'єм, інвазивність, тривалість хірургії визначають глибину відповіді організму

та хірургічного стресу. З іншого боку, на вираженість хірургічного стресу впливають анестетики, анальгетики та вибір методу анестезії [1–7].

Фундаментальною особливістю організму є постійний зв'язок між життєво важливими органами, опосередкований через вегетативну нервову систему (ВНС). Неінвазивним методом аналізу відповіді цілісного орга-

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

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

Для кореспонденції: Ушневич Жанна Олександрівна, лікар-анестезіолог, відділення анестезіології та інтенсивної терапії № 1, Львівська обласна клінічна лікарня, вул. Чернігівська, 7, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: [jeanneu@ukr.net](mailto:jeanneu@ukr.net); тел.: +380 (98) 516-48-25; аспірант, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна

For correspondence: Zhanna Ushnevych, Anesthesiologist, Department of Anesthesiology and Intensive Care 1, Lviv Regional Clinical Hospital, Chernihivska st., 7, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: [jeanneu@ukr.net](mailto:jeanneu@ukr.net); phone: +380 (98) 516-48-25; PhD-student, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Pecharska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine

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



нізму на стрес хірургічного втручання є варіабельність ритму серця (ВРС).

ВРС — це природні зміни інтервалів часу між серцевими скороченнями нормального синусового ритму серця. ВРС є універсальною оперативною реакцією цілісного організму у відповідь на будь-який вплив зовнішнього середовища, проте значною мірою зміни ВРС зумовлені вегетативними впливами на роботу серця — симпатичними і парасимпатичними. Прозапальна реакція в організмі врівноважується протизапальною, включно з холінергічним протизапальним шляхом блукаючого нерва. Крім того, на гомеостаз ВНС і серцево-судинної відповіді впливають анестетики й методика знеболювання [8–11]. Адекватність реакції ВНС в періопераційному періоді відображає як вихідні резерви організму, так і «фізіологічність» типу анестезії та введених препаратів [12, 13].

Найчастіше ВРС використовувалася для передбачення періопераційних ускладнень, особливо кардіальних, смертності, тривалості стаціонарного лікування, доведено корелятивність параметрів ВНС із рівнем тропонінів, натрійуретичним пептидом, С-реактивним протеїном [10, 15–19].

Класично оцінка автономної регуляції стану серцево-судинної системи проводиться за допомогою методів оцінки ВРС в режимах часового або статистичного (Time Domain) і частотного або спектрального (Frequency Domain) аналізу.

Часові методи ґрунтуються на статистичних обрахунках коливань вибірки RR-інтервалів електрокардіограми. Сюди належать Mean NN (середнє значення всіх RR інтервалів вибірки), SDNN (стандартне відхилення всіх проаналізованих інтервалів RR), SDNNi (середнє значення стандартних відхилень інтервалів RR за 5-хвилинні проміжки часу), SDANN (стандартне відхилення усереднених за 5-хвилинні проміжки часу значень інтервалів RR), rMSSD (квадратний корінь із середнього значення суми квадратів різниць послідовних інтервалів RR), pNN50% (виражена у відсотках кількість епізодів послідовних інтервалів RR, величини яких відрізняються більше ніж на 50 мс), TI (triangular index — триангулярний індекс, який вираховується як співвідношення щільності розподілу всіх кардіоінтервалів вибірки до максимуму щільності розподілу, на думку деяких дослідників, корелює з терміном життя пацієнтів після перенесеного ГІМ). Згідно з класичною інтерпретацією, показники часового аналізу ВРС зростають при збільшенні парасимпатичних впливів на міокард і знижуються при фармакологічній чи хірургічній вагальній блокаді або бета-адреностимуляції.

Частотний аналіз ВРС базується на поділі інтервалів RR вибірки на частотні спектри за допомогою статистичних програм. Виокремлюють 4 основні діапазони частот:

— високочастотні коливання (HF — high frequency, 0,15–0,4 Гц) — дихальні хвилі серцевого ритму. Безпосередній вплив на ЧСС здійснює при цьому зміна тонулу блукаючого нерва. За амплітудою коливань тривалості кардіоінтервалів при диханні можна оцінити тонулу парасимпатичного відділу ВНС, а за параметрами висо-

кочастотного компоненту спектра — рівень дихальної аритмії та парасимпатичних впливів на серцевий ритм;

— низькочастотні коливання (LF — low frequency, 0,04–0,15 Гц) — повільні хвилі 1-го порядку, тобто коливання частоти пульсу з великим періодом. Вважають, що LF-коливання є результатом вазомоторної симпатичної активності в системі барорефлекторної регуляції артеріального тиску;

— коливання дуже низької частоти (VLF — very low frequency) з діапазоном 0,003–0,04 Гц — повільні хвилі 2-го порядку. Механізм походження цих хвиль вивчений недостатньо. Вони залежать від різних чинників: гуморальних адренергічних впливів на синусовий вузол, тонулу вищих симпатичних вегетативних центрів, активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, стану терморегуляції тощо.

Згідно з класичною інтерпретацією, при зростанні симпатичних впливів нівелюється високочастотний компонент спектра і, навпаки, при симпатичній блокаді зростає вклад високочастотних коливань. Тобто хвилі HF трактуються як показник активності парасимпатичної нервової системи, хвилі LF — симпатичної, а величина співвідношення LF/HF відіграє роль показника динамічної рівноваги між двома автономними системами. Зазвичай вклад HF у сумарну силу спектра ВРС становить 15–25 %. Зменшення частки HF до 8–10 % вказує на зміщення вегетативного балансу в бік переважання активності симпатичної нервової системи. Якщо ж величина HF зменшується до 2–3 %, можна стверджувати про різку перевагу тонулу симпатичної нервової системи. У такому разі суттєво зменшуються і показники rMSSD та pNN50 [20, 21].

**Мета дослідження:** провести порівняльний аналіз динаміки варіабельності ритму серця на етапах хірургічного втручання залежно від виду анестезії пацієнтам, яким проводяться планові операції з приводу гриж передньої черевної стінки.

## Матеріали та методи

Обстежено та проліковано 91 пацієнта з грижами передньої черевної стінки, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні хірургії № 3 КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» за період з 2022 по 2024 р.

У дослідженні взяли участь пацієнти, яким проводилося хірургічне лікування гриж передньої черевної стінки. Пацієнтів було розподілено на 3 групи за методом анестезії:

— група 1 (n = 31): пацієнти, яких оперували на тлі загальної багатоконпонентної внутрішньовенної анестезії з міорелаксацією та штучною вентиляцією легень (ШВЛ). Середній вік пацієнтів  $58,5 \pm 13,1$  року. З них чоловіків 74,2 %, жінок 25,8 %;

— група 2 (n = 30): пацієнти, яким проводили нейроаксіальну (епідуральну) анестезію для забезпечення хірургічного лікування гриж передньої черевної стінки. Середній вік пацієнтів  $61,7 \pm 2,8$  року. З них чоловіків 83,3 %, жінок 16,7 %;

— група 3 (n = 30): пацієнти, оперовані з приводу гриж передньої черевної стінки, яким проводили регі-

онарні блокади — блокаду піхви прямого м'яза живота (RS) та блокаду поперечного простору живота (TAP). Середній вік пацієнтів  $67,4 \pm 2,6$  року. З них чоловіків 73,3 %, жінок 26,7 %.

Усі пацієнти, включені у дослідження, підписали інформовану згоду на участь у ньому. Критеріями виключення були відмова від участі у дослідженні, онкологічна патологія, алергія до місцевих анестетиків, вагітність.

На етапі доопераційної підготовки проводився загальний клінічний огляд, оцінка ризику анестезії за шкалою ASA, мультидисциплінарно приймалося рішення про особливості планованого хірургічного втручання й анестезіологічного супроводу. Пацієнти отримували медикаментозну та немедикаментозну підготовку, спрямовану на досягнення оптимальної компенсації супутньої патології. Усім пацієнтам проводили стандартний спектр лабораторних аналізів, необхідний для планових хірургічних втручань, згідно з рекомендаціями EHS (European Hernia Society), ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) і локальними протоколами.

Пацієнтам проведено добовий моніторинг ЕКГ з оцінкою варіабельності ритму серця за допомогою холтерівської системи Solveig (Київ). У доопераційний період (надвечір'я/ранок перед операцією) здійснено постановку холтерівського монітору, лікарем-анестезіологом нотувався час та короткий опис усіх етапів операції, зазначалися назви й дози введених препаратів, час інтубації, розтину шкіри, завершення операції, паралельно ставилася мітка на холтерівському моніторі. Хірургічні етапи операції були максимально уніфіковані за часом. Зміни ВРС оцінювалися в динаміці протягом операційного втручання від моменту, коли пацієнт ліг на операційний стіл, та до етапу виведення з операційної. Для аналізу обрали динаміку 30 інтервалів по 5 хв, сумарно 2 год 30 хв. Моніторингування ми умовно поділили на 3 етапи: початковий, основний і завершення, кожен з яких був 50-хвилинним проміжком (включав по десять 5-хвилинних інтервалів). Для загальної оцінки ВРС ми аналізували часові параметри:

— SDNN-індекс, мс (стандартне відхилення всіх проаналізованих інтервалів R–R);

— pNN50, % (виражена у відсотках кількість епізодів послідовних інтервалів RR, величини яких відрізняються більше ніж на 50 мс).

Для аналізу ВРС визначали основні діапазони частот:

— HF (high frequency) — високочастотні коливання в діапазоні 0,15–0,4 Гц, за параметрами високочастотного компонента спектра оцінювали рівень дихальної аритмії та парасимпатичних впливів на серцевий ритм.

— LF (low frequency) — низькочастотні коливання в діапазоні 0,04–0,15 Гц, що є результатом вазомоторної симпатичної активності.

— LF/HF — співвідношення LF до HF, що характеризує вегетативний баланс (симпатичний/парасимпатичний тонус).

Статистичну обробку й аналіз отриманих даних проводили з використанням методів описової й ана-

літичної статистики. Отримані кількісні дані, що мали нормальний розподіл, об'єднувалися у варіаційні рядки, проводився розрахунок: середніх арифметичних (M), стандартних похибок середнього ( $\pm m$ ) та меж 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). У разі відхилення гіпотези про нормальний розподіл кількісні дані описувалися за допомогою медіани (Me) та нижнього і верхнього квартилів (25%; 75% перцентилі). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета програм статистичного аналізу Excel і Statistica v. 6.1 Результати перевірки нульових гіпотез для всіх видів аналізу вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

## Результати

Покроково проведено аналіз часових і частотних параметрів ВРС протягом планового операційного втручання. Загальну ВРС ми оцінили за величинами часових параметрів SDNN і pNN50, а вклад симпатичної та парасимпатичної ланок — за динамікою LF, HF і співвідношенням LF/HF. Спостерігалася вірогідна неоднорідність даних у групах на початковому етапі дослідження, тому для статистичного аналізу використовували непараметричні показники.

При аналізі динаміки індексу SDNN на початку проведення операції виявлено, що медіана показника у пацієнтів груп 1, 2 і 3 мала статистично вірогідну відмінність між групами та становила 85,5 мс (59,5; 111,8), 91,9 (66,7; 105,3) і 67,6 (23,6; 117,6) відповідно (табл. 1). Міжгрупові відмінності були вірогідними. Тому для візуалізації динаміки часових показників ВРС у пацієнтів груп спостереження вихідний рівень показників на початку операції взяли за 100,0 %. Кривими зображено динамічну зміну показників на середині та в кінці оперативного лікування порівняно з вихідним рівнем (рис. 1, 2).

На етапі середини оперативного втручання у пацієнтів групи 1 реєстрували зниження SDNN на 46,3 % до 44,8 мс (33,4; 59,8) при  $p < 0,001$  до попереднього етапу. У пацієнтів груп 2 і 3 також відбувалося зниження індексу SDNN на 22,6 % ( $p = 0,080$  до попереднього етапу) до 71,2 мс (25,7; 89,1) і на 32,2 % до 45,8 мс (45,1; 101,8) відповідно ( $p = 0,454$  до попереднього етапу). Міжгрупові відмінності не вірогідні.

На етапі завершення операції у пацієнтів групи 1 величина SDNN залишалася низькою — 47,1 мс (32,3; 59,5), при цьому медіана показника груп 2 і 3 збільшилася до 93,6 мс (35,3; 138,6) і 84,1 мс (70,4; 147,9) відповідно (при  $p = 0,002$  до попереднього етапу). Міжгрупові відмінності були вірогідними:  $p_{1-2} = 0,003$ ,  $p_{1-3} < 0,001$  і  $p_{2-3} = 0,469$ .

При аналізі динаміки pNN50 на початку проведення операції виявлено, що Me індекс у пацієнтів груп 1, 2 і 3 мав статистично вірогідну відмінність між групами і становив 22,5 % (13,6; 35,2), 31,2 % (27,7; 34,6) і 28,4 % (1,8; 65,0) відповідно (табл. 1). Міжгрупові відмінності були вірогідними:  $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{1-3} = 0,028$  і  $p_{2-3} < 0,001$ .

На етапі середини оперативного втручання у пацієнтів групи 1 реєстрували зниження pNN50 у 2,6 раза до 8,3 % (1,7; 30,6) при  $p = 0,006$  до попереднього етапу. У пацієнтів груп 2 і 3 також відбувалося невірогідне зни-

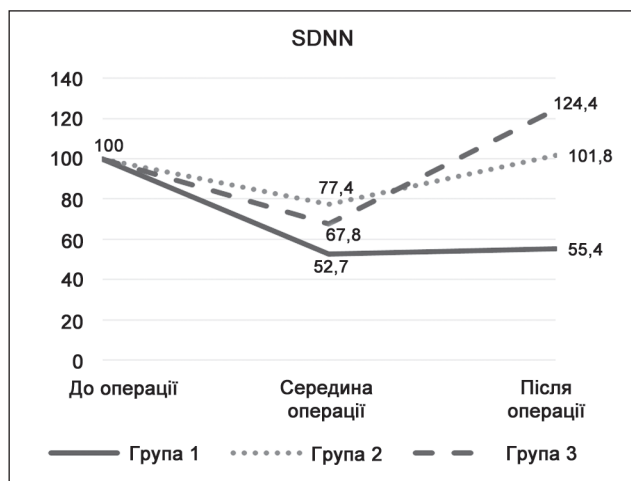


Рисунок 1. Динаміка SDNN на етапах дослідження відносно вихідного рівня, взятого за 100 %

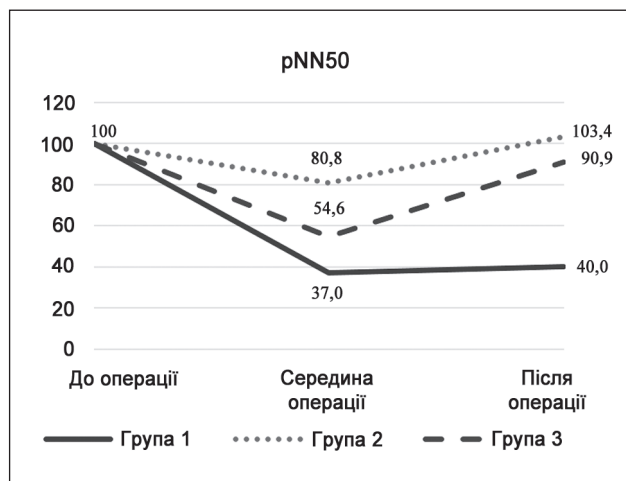


Рисунок 2. Динаміка pNN50 на етапах дослідження відносно вихідного рівня, взятого за 100 %

ження індексу pNN50 на 19,2 % до 8,3 % (1,7; 30,6) і на 45,4 % до 15,5 % (13,5; 49,4) відповідно.

На етапі завершення операції при загальній анестезії значення pNN50 підвищилося до 9,0 % (1,8; 26,9), при цьому медіана показника груп 2 і 3 повернулася до значень перед операцією та становила 32,3 % (10,1; 57,2) і 25,8 % (10,9; 48,8) відповідно. Міжгрупові відмінності були вірогідними:  $p_{1-2} = 0,001$ ,  $p_{1-3} = 0,039$  і  $p_{2-3} = 0,063$ .

Таким чином, при проведенні загального знеболювання у пацієнтів групи 1 показники медіани індексів SDNN і pNN50 до кінця операції були вірогідно нижчими за вихідний рівень, а при регіонарному та нейроаксіальному знеболюваннях або збільшилися порівняно з доопераційним рівнем, або повернулися до вихідних значень.

Аналізуючи коливання хвиль низької частоти (симпатичні впливи/барорефлекторні реакції), ми визначили, що рівень LF у пацієнтів груп 1, 2 і 3 становив 2491,7 Гц (940,7; 4289,6), 3304,2 Гц (1550,8; 4251,5) і 1771,8 Гц (121,1; 3367,4) відповідно (табл. 2).

Таким чином, найбільший вихідний показник медіани LF був у хворих групи 2, тому для візуалізації динамі-

ки частотних показників ВРС у пацієнтів груп спостереження вихідний рівень показників на початку операції взяли за 100,0 %. Кривими зображено динамічну зміну показників на середині та в кінці операції порівняно з вихідним рівнем (рис. 3, 4).

На етапі середини оперативного втручання у пацієнтів групи 1 реєстрували виражене зниження вкладу LF у ВРС у 7,5 раза до 330,7 Гц (213,6; 700,4) при  $p < 0,001$  до попереднього етапу. У пацієнтів груп 2 і 3 також відбувалося вірогідне зниження LF до 1703,7 Гц (163,9; 2719,2) і 697,9 Гц (515,6; 3150,5) відповідно. Міжгрупові відмінності були не вірогідними між групами 2 і 3 ( $p_{2-3} = 0,545$ ) і вираженими порівняно з групою загальної анестезії ( $p_{1-2} = 0,008$ ,  $p_{1-3} = 0,025$ ).

На етапі завершення операції при загальній анестезії рівень LF продовжував знижуватися до 288,9 Гц (313,9; 839,8) при  $p = 0,053$  до попереднього етапу, при цьому медіана показника груп 2 і 3 вірогідно збільшилася до 2343,2 Гц (403,6; 6298,0) і 2746,5 Гц (1612,6; 6372,2) відповідно. Міжгрупові відмінності були вірогідними:  $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{1-3} < 0,001$  і  $p_{2-3} = 0,446$ . Таким чином, при проведенні загального знеболювання у пацієнтів групи 1 показники медіани LF до кінця операції продовжува-

Таблиця 1. Порівняльна характеристика показників часових параметрів ВРС у пацієнтів груп дослідження, Me (25%; 75%)

Статистичні показники	Група 1	Група 2	Група 3
<i>SDNN, мс</i>			
До операції	85,5 (59,5; 111,8)	91,9 (66,7; 105,3)	67,6 (23,6; 117,6)
Середина операції	44,8** (33,4; 59,8)	71,2 (25,7; 89,1)	45,8 (45,1; 101,8)
Кінець операції	47,1 (32,3; 59,5)	93,6* (35,3; 138,6)	84,1* (70,4; 147,9)
<i>pNN50, %</i>			
До операції	22,5 (13,6; 35,2)	31,2 (27,7; 34,6)	28,4 (1,8; 65,0)
Середина операції	8,3* (1,7; 30,6)	25,2 (4,7; 49,7)	15,5 (13,5; 49,4)
Після операції	9,0 (1,8; 26,9)	32,3** (10,1; 57,2)	25,8* (10,9; 48,8)

Примітки: вірогідні відмінності від попереднього етапу: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ .



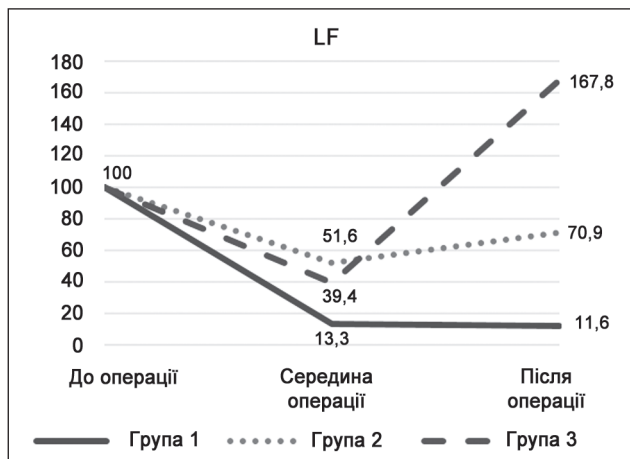


Рисунок 3. Динаміка LF на етапах дослідження відносно вихідного рівня, взятого за 100 %

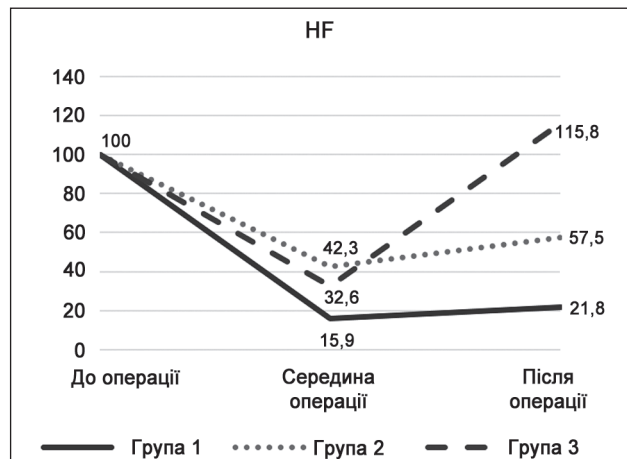


Рисунок 4. Динаміка HF на етапах дослідження відносно вихідного рівня, взятого за 100 %

ли статистично вірогідно знижуватися, а при регіонарному і нейроаксіальному знеболюванні збільшилися та перевищили доопераційний рівень.

При аналізі рівня HF (високочастотні коливання, що характеризують тонус парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи) у пацієнтів груп 1, 2 і 3 на початку оперативного втручання визначено, що їх медіани становили 2738,1 Гц (959,0; 6304,9), 4538,9 Гц (1220,5; 4768,4) і 3309,1 Гц (141,3; 6841,8) відповідно (табл. 2). Міжгрупові відмінності були вірогідними:  $p_{1-2} = 0,016$ ,  $p_{1-3} = 0,763$  і  $p_{2-3} = 0,043$ ). Таким чином, найбільший вихідний рівень показника був у хворих групи 2.

На етапі середини оперативного втручання у пацієнтів групи 1 реєстрували виражене зниження рівня HF у 6,3 раза до 436,7 Гц (142,4; 1413,4) при  $p < 0,001$  до попереднього етапу. У пацієнтів груп 2 і 3 також відбувалося зниження HF до 1918,2 Гц (155,4; 2634,3) і 1080,0 Гц (909,1; 5284,1) відповідно (при  $p = 0,056$  і  $p = 0,126$  до

попереднього етапу). Міжгрупові відмінності були вірогідними між групами 2 і 3 ( $p_{2-3} = 0,043$ ) і вираженими у групі загальної анестезії порівняно з групою епідуральної анестезії ( $p_{1-2} = 0,004$ ).

На етапі завершення операції при загальній анестезії рівень HF залишався нижчим за вихідний у 4,6 раза та становив 597,8 Гц (167,1; 1376,3). При цьому медіана показника груп 2 і 3 вірогідно збільшилася до 2610,8 Гц (541,1; 3921,6) і 3831,6 Гц (2771,6; 6931,5) відповідно. Міжгрупові відмінності були вірогідними:  $p_{1-2} = 0,038$ ,  $p_{1-3} < 0,001$  і  $p_{2-3} = 0,005$ .

За даними Т.А. Anderson (2017), зміни високочастотної ВРС корелюють із балансом між ноцицепцією й аналгезією у пацієнтів під загальною анестезією або глибокою седацією у ВІТ [22]. При проведенні загального знеболювання у пацієнтів групи 1 показники медіани HF до кінця операції продовжували статистично вірогідно бути низькими, а при регіонарному та нейроаксіальному знеболюванні збільшилися до значень

Таблиця 2. Порівняльна характеристика частотних показників ВРС у пацієнтів груп дослідження, Me (25%; 75%)

Статистичні показники	Група 1	Група 2	Група 3
<i>LF, Гц</i>			
До операції	2491,7 (940,7; 4289,6)	3304,2 (1550,8; 4251,5)	1771,8 (1213,5; 3367,4)
Середина операції	330,7** (213,6; 700,4)	1703,7* (163,9; 2719,2)	697,9* (515,6; 3150,5)
Після операції	288,9* (313,9; 839,8)	2343,2* (403,6; 6298,0)	2746,5* (1612,6; 6372,2)
<i>HF, Гц</i>			
До операції	2738,1 (959,0; 6304,9)	4538,9 (1220,5; 4768,4)	3309,1 (141,3; 6841,8)
Середина операції	436,7** (142,4; 1413,4)	1918,2* (155,4; 2634,3)	1080,0 (909,1; 5284,1)
Після операції	597,8 (167,1; 1376,3)	2610,8** (541,1; 3921,6)	3831,6* (2771,6; 6931,5)
<i>LF/HF, у.о.</i>			
До операції	1,08 (0,78; 1,82)	0,84 (0,77; 1,50)	0,61 (0,51; 1,09)
Середина операції	1,00 (0,61; 1,94)	1,36 (0,87; 1,36)	0,55 (0,53; 0,82)
Після операції	0,75 (0,50; 1,47)	0,97 (0,71; 1,60)	0,78 (0,49; 1,0)

Примітки: вірогідні відмінності від попереднього етапу: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ .

доопераційного рівня (при  $p < 0,001$  і  $p = 0,002$  до попереднього етапу).

Привертає увагу статистично вірогідне пригнічення як симпатичної активності, так і парасимпатичної нервової системи у пацієнтів групи 1 на всіх етапах спостереження.

Аналізуючи динаміку балансу між симпатичною та парасимпатичною нервовою системою, ми визначили, що рівень співвідношення LF/HF у пацієнтів груп 1, 2 і 3 відповідав 1,08 у.о. (0,78; 1,82), 0,84 у.о. (0,77; 1,50) і 0,61 у.о. (0,51; 1,09) відповідно (табл. 2).

На етапі середини оперативного втручання у пацієнтів груп 1 і 3 реєстрували зниження рівня LF/HF на 9,1 % до 1,00 у.о. (0,61; 1,94) і 0,55 у.о. (0,53; 0,82) відповідно. У пацієнтів групи 2 відбувалося вірогідне збільшення у 1,6 раза співвідношення LF/HF до 1,36 у.о. (0,87; 1,36). Міжгрупові відмінності були вірогідними ( $p_{1-2} = 0,002$ ,  $p_{2-3} = 0,052$ ).

На етапі завершення операції рівень співвідношення симпатичної та парасимпатичної нервової системи при загальній анестезії продовжував знижуватися до 0,75 у.о. (0,50; 1,47), що становило 75 % від доопераційного рівня. У пацієнтів групи 2 медіана показника LF/HF зменшилася до 0,97 у.о. (0,71; 1,60), але ще перевищувала вихідний рівень на 15,5 %. У пацієнтів групи 3 співвідношення LF/HF збільшилося до 0,78 у.о. (0,49; 1,0) і було вищим від вихідного рівня на 27,9 %.

Таким чином, при проведенні загального знеболювання у пацієнтів групи 1 показники медіани LF/HF до кінця операції продовжували статистично вірогідно знижуватися, а при регіонарному і нейроаксіальному знеболюванні збільшилися та перевищили доопераційний рівень. Міжгрупові відмінності були вірогідними:  $p_{1-2} = 0,010$ ,  $p_{1-3} = 0,001$ ,  $p_{2-3} = 0,446$ .

За даними літератури, зниження показників ВРС корелює з погіршенням результатів у пацієнтів із травмами, сепсисом, а також ризиком розвитку гіпотензії після індукції загальної анестезії та проведення інтра-текальної місцевої анестезії [22]. Крім того, низька ВРС має важливі періопераційні наслідки, оскільки є незалежним фактором ризику смертності від усіх причин і серцево-судинної смертності та пов'язана з певними факторами ризику, як-от: вік, ожиріння, куріння, рівень холестерину та діабет.

Ми вважаємо, що статистично вірогідну відмінність між показниками ВРС, виявлену вже на початку оперативного втручання, можна пояснити впливом супутньої кардіальної патології, психосоматичною реакцією пацієнтів на очікування анестезії й операції.

У пацієнтів групи 1 вихідний рівень rNN50 корелював з гіпертонічною хворобою та прийомом антигіпертензивних препаратів ( $R = -0,59$ ,  $p < 0,05$ ). При порівнянні, з огляду на супутню серцево-судинну патологію, відзначено, що найбільш поширеною була гіпертонічна хвороба, яка реєструвалася у пацієнтів груп 1, 2 і 3 у 77,4, 66,7 і 73,3 % випадків відповідно. У пацієнтів групи 3 превалювали ішемічна хвороба серця (63,3 %), перенесений гострий коронарний синдром (43,3 %). Цукровий діабет реєструвався у 19,4 % пацієнтів групи 1, 3,3 % — групи 2 і 33,3 % — групи 3.

У пацієнтів групи 1 вихідний рівень LF/HF корелював з віком ( $R = 0,60$ ,  $p < 0,05$ ). Медіана віку пацієнтів групи 1 — 63,0 року (48,50; 67,5) була меншою порівняно з хворими груп 2 і 3: 66,5 року (51,7; 71,7) і 73,0 року (62,3; 72,0) при  $p_{1-3} = 0,015$ .

У пацієнтів групи 3 виявлена вірогідна кореляція ваги з вихідним рівнем RMSSD і rNN50 ( $R = -0,78$ ,  $p < 0,05$  і  $R = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ), показниками LF і HF ( $R = -0,78$ ,  $p < 0,05$  і  $R = -0,78$ ,  $p < 0,05$ ). Медіана ваги пацієнтів групи 3 — 78,0 кг (65,7; 89,5) — була меншою порівняно з хворими груп 1 і 2 — 83,0 кг (77,0; 92,0) і 79,0 кг (72,0; 81,7) при  $p_{1-2} = 0,001$ ,  $p_{2-3} = 0,152$   $p_{1-3} < 0,001$ .

Таким чином, у всіх пацієнтів груп дослідження разом зі зниженням загальної ВРС відбувалося зниження впливу як симпатичної, так і парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи на кардіальний ритм. Але при проведенні загальної анестезії депресія ВРС утримувалася до кінця зворотного відрізка часу спостереження, на противагу пацієнтам з епідуральною анестезією та регіонарними блокадами (блокада прямого м'яза живота та блокада поперечного простору живота), у яких спостерігалось зростання активності як симпатичної, так і парасимпатичної активності до кінця оперативного лікування гриж передньої черевної стінки. Ми вважаємо, що зазначені зміни відображають найбільш фізіологічну реакцію вегетативної нервової системи пацієнта з коморбідними станами при використанні нейроаксіальних і регіонарних методів знеболювання.

## Обговорення

Наше дослідження продемонструвало наявність змін як часових, так і частотних параметрів ВРС у всіх пацієнтів під час операційного лікування гриж передньої черевної стінки при використанні загальної, нейроаксіальної та регіонарної анестезії.

Зміни у варіабельності серцевого ритму під час анестезії, ймовірно, є результатом взаємодії анестезії, хірургічної стимуляції, аналгезії та прямого серцево-судинного впливу ліків, але взаємодія між цими змінними до кінця не з'ясована.

S. Hidaka et al. (2005) вивчали вплив пропофолу і мідазоламу на діяльність вегетативної нервової системи серця під час комбінованої спінально-епідуральної анестезії [23]. Показано, що спинномозкова анестезія не мала впливу на зміни спектра потужності в обох групах. Після седатії рівень показника високочастотної (HF) потужності не змінився, тоді як при застосуванні пропофолу значно зменшувався рівень показника низькочастотної (LF) потужності та змінювалося співвідношення LF/HF. Дійшли висновку, що пропофол був сильнішим, ніж мідазолам, у спричиненні симпатолітичної активності ВНС під час комбінованої спінальної та епідуральної анестезії.

R. Logier et al. (2006) розробили алгоритм оцінки болю/аналгезії на ґрунті аналізу ВРС [24]. Вважається, що найбільшу цінність у визначенні наявності відчуття болю й адекватності аналгезії мають частотні показники LF, HF та їх співвідношення (LF/HF).

М. Jeanne et al. проведено дослідження (2009), щоб охарактеризувати вплив як хірургічної ноцицепції, так і аналгезії на ВРС у пацієнтів, які отримували внутрішньовенну анестезію пропофолом [11]. Доведено, що баланс ноцицепції й аналгезії є прямим визначальним фактором ВРС під час хірургічного лікування. Припущено, що нормалізований показник HF (HF<sub>n</sub>) можна використовувати як ранній показник неадекватної аналгезії. Ці результати мали потенційне значення для моніторингу адекватності аналгезії у здорових пацієнтів, яким проводять внутрішньовенну анестезію.

Ж. Koenig et al. (2014) показали переваги аналізу ВРС порівняно з іншими показниками вегетативної реактивності в дослідженнях, що вивчають фізіологічну відповідь на ноцицептивну стимуляцію [25]. Визначено, що майбутні дослідження повинні бути зосереджені на порівняннях між різними методами індукції болю, міжіндивідуальною варіабельністю чутливості до болю за базовою вегетативною активністю та наслідках обох для використання ВРС у рутинних клінічних оцінках.

У роботі А.А. Альбокрінова, У.А. Фесенко (2015) показано, що показники ВРС не відрізнялись у групах при проведенні центральних і периферичних блокад при операціях на передній черевній стінці у дітей. Показано, що каудальна і паравертебральна блокади забезпечують адекватний рівень аналгезії, характеризуються вищим рівнем антиноцицептивного захисту. Визначено, що оптимальними показниками ВРС для діагностики болю та недостатнього рівня аналгезії були LFn, HF<sub>n</sub> і LF/HF [26].

У роботі І.К. Song et al. (2017) показано, що під час хірургічної стимуляції відношення низькочастотних/високочастотних показників ВРС підвищилося, тоді як суттєвих змін у ЧСС виявлено не було. Дослідження оцінило адекватність параметрів ВРС як корисний індикатор успішної педіатричної каудальної епідуральної блокади [27].

Біль стимулює вегетативний зсув у бік симпатичного домінування. Дослідження R. Issa et al. (2017) і G. Jess et al. (2016) оцінили здатність високочастотної компоненти ВРС диференціювати больові та не больові стимули у здорових добровольців [28, 29].

Індекс ноцицептивного знеболювання (ANI; MetroDoloris Medical Systems, Лілль, Франція) — це масштабований індекс від 0 до 100 з використанням розрахунків на основі високочастотної компоненти ВРС. Дослідження показують, що значення 50 може вказувати на адекватне знеболювання [30].

Дослідження Jiahe Niu et al. (2023) показало, що вимірювання ВРС під час анестезії є ефективним для прогнозування післяопераційних клінічних результатів [31].

## Висновки

1. При аналізі вихідного рівня часових і частотних показників варіабельності ритму серця на початку проведення операції виявлено статистично вірогідну відмінність між групами, що можна пояснити впливом супутньої кардіальної патології, психосоматичною реакцією пацієнтів на очікування анестезії й операції. Визначено, що вихідний рівень pNN50 корелював з

гіпертонічною хворобою та прийомом антигіпертензивних препаратів ( $R = -0,59$ ,  $p < 0,05$ ), а співвідношення LF/HF корелювало з віком пацієнтів. Виявлена вірогідна кореляція ваги пацієнтів з вихідним рівнем RMSSD і pNN50, показниками LF і HF.

2. У всіх пацієнтів груп дослідження показники ВРС знижувалися на основному етапі оперативного лікування гриж передньої черевної стінки, але вірогідно більш виражено — у хворих при проведенні загальної анестезії.

3. При проведенні загального знеболювання у пацієнтів групи 1 показники індексів SDNN і pNN50 та частотних показників (LF і HF) до кінця операції були вірогідно низькими порівняно з вихідним рівнем, а при регіонарному та нейроаксіальному знеболюваннях або збільшилися порівняно з доопераційним рівнем, або повернулися до вихідних значень.

4. Динаміка показників ВРС при використанні нейроаксіальних і регіонарних методів знеболювання відображає найбільш фізіологічну реакцію вегетативної нервової системи пацієнта з коморбідними станами при проведенні планового оперативного лікування гриж передньої черевної стінки.

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

**Етичні норми.** Перед початком дослідження було отримано необхідний позитивний висновок комісії з питань біомедичної етики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол засідання комісії № 9 від 22 листопада 2021 р.). Робота є фрагментом НДР кафедри анестезіології та інтенсивної терапії «Зміни гемостазу у критичних хворих та їх корекція сучасними технологіями анестезії та інтенсивної терапії», УДК 616-008.8-08-039.35-089.5, що була розглянута на засіданні комісії 16.12.2019 р. з позитивним висновком. Від кожного пацієнта була отримана письмова інформована згода. Дослідження проводилося відповідно до Гельсінської декларації.

**Інформація про фінансування.** Проведено в межах науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Зміни гемостазу у критичних хворих та їх корекція сучасними технологіями анестезії та інтенсивної терапії», державний реєстраційний № 0120U002137, УДК 616-008.8-08-039.35-089.5, що була розглянута на засіданні комісії 16.12.2019 р. з позитивним висновком. Робота фінансується за кошти державного бюджету МОЗ України.

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

## Список літератури

1. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery*. 2015 Feb;157(2):362-80. doi: 10.1016/j.surg.2014.09.009. PMID: 25616950.



2. Manou-Stathopoulou V, Korbonits M, Ackland GL. Redefining the perioperative stress response: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2019 Nov;123(5):570-583. doi: 10.1016/j.bja.2019.08.011. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31547969.
3. Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact. *Ann Surg*. 2016 Jul;264(1):73-80. doi: 10.1097/SLA.0000000000001691. PMID: 27275778.
4. Paola A., Carlo L., Cinzia D.R. Stress response to surgery, anaesthetics role and impact on cognition. *J Anesth Clin Res*. 2015;6:1-5.)
5. Cusack B, Buggy DJ. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Educ*. 2020 Sep;20(9):321-328. doi: 10.1016/j.bjae.2020.04.006. Epub 2020 Jul 21. PMID: 33456967; PMCID: PMC7807970.
6. Wang XW, Cao JB, Lv BS, Mi WD, Wang ZQ, Zhang C, Wang HL, Xu Z. Effect of perioperative dexmedetomidine on the endocrine modulators of stress response: a meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015 Aug;42(8):828-36. doi: 10.1111/1440-1681.12431. PMID: 26016707.
7. Máca J, Burša F, Ševčík P, Sklienka P, Burda M, Holub M. Alarmins and Clinical Outcomes After Major Abdominal Surgery — A Prospective Study. *J Invest Surg*. 2017 Jun;30(3):152-161. doi: 10.1080/08941939.2016.1231855. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27689623.
8. Fujiwara Y, Kurokawa S, Shibata Y, Asakura Y, Harado M, Komatsu T. Sympathovagal effects of spinal anaesthesia with intrathecal or intravenous fentanyl assessed by heart rate variability. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009 Apr;53(4):476-82. doi: 10.1111/j.1399-6576.2008.01800.x. Epub 2009 Feb 18. PMID: 19226297.
9. Galletly DC, Westenberg AM, Robinson BJ, Corfiatis T. Effect of halothane, isoflurane and fentanyl on spectral components of heart rate variability. *Br J Anaesth*. 1994 Feb;72(2):177-80. doi: 10.1093/bja/72.2.177. PMID: 8110570.
10. Nakatsuka I, Ochiai R, Takeda J. Changes in heart rate variability in sevoflurane and nitrous oxide anesthesia: effects of respiration and depth of anesthesia. *J Clin Anesth*. 2002 May;14(3):196-200. doi: 10.1016/s0952-8180(01)00384-1. PMID: 12031752.
11. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci*. 2009 May 11;147(1-2):91-6. doi: 10.1016/j.autneu.2009.01.005. Epub 2009 Feb 8. PMID: 19201661.
12. Reimer P, Máca J, Szturz P, Jor O, Kula R, Ševčík P, Burda M, Adamus M. Role of heart-rate variability in preoperative assessment of physiological reserves in patients undergoing major abdominal surgery. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 Sep 19;13:1223-1231. doi: 10.2147/TCRM.S143809. PMID: 29033572; PMCID: PMC5614745.
13. So V, Balanaser M, Klar G, Leitch J, McGillion M, Devereaux PJ, Arellano R, Parlow J, Gilron I. Scoping review of the association between postsurgical pain and heart rate variability parameters. *Pain Rep*. 2021 Dec 2;6(4):e977. doi: 10.1097/PR9.0000000000000977. PMID: 35155967; PMCID: PMC8824397.
14. Anderson TA. Heart rate variability: implications for perioperative anesthesia care. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017 Dec;30(6):691-697. doi: 10.1097/ACO.0000000000000530. PMID: 28957877.
15. Frandsen MN, Mehlsen J, Foss NB, Kehlet H. Preoperative heart rate variability as a predictor of perioperative outcomes: a systematic review without meta-analysis. *J Clin Monit Comput*. 2022 Aug;36(4):947-960. doi: 10.1007/s10877-022-00819-z. Epub 2022 Jan 29. PMID: 35092527; PMCID: PMC9293802.
16. Koenig J, Jarczok MN, Ellis RJ, Warth M, Hillecke TK, Thayer JF. Lowered parasympathetic activity in apparently healthy subjects with self-reported symptoms of pain: preliminary results from a pilot study. *Pain Pract*. 2015 Apr;15(4):314-8. doi: 10.1111/papr.12177. Epub 2014 Feb 27. PMID: 24571545.
17. Masek EK, Huber P, Engler T, Watzke HH. Heart rate variability during treatment of breakthrough pain in patients with advanced cancer: a pilot study. *J Pain Res*. 2016 Dec 12;9:1215-1220. doi: 10.2147/JPR.S120343. PMID: 28003771; PMCID: PMC5161332.
18. Kim MK, Choi GJ, Oh KS, Lee SP, Kang H. Pain Assessment Using the Analgesia Nociception Index (ANI) in Patients Undergoing General Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2023 Oct 4;13(10):1461. doi: 10.3390/jpm13101461. PMID: 37888072; PMCID: PMC10608238.
19. Reimer P, Máca J, Szturz P, Jor O, Kula R, Ševčík P, Burda M, Adamus M. Role of heart-rate variability in preoperative assessment of physiological reserves in patients undergoing major abdominal surgery. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 Sep 19;13:1223-1231. doi: 10.2147/TCRM.S143809. PMID: 29033572; PMCID: PMC5614745.
20. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):1043-65. PMID: 8598068.
21. Холтерівське та фрагментарне моніторування ЕКГ. Жа-рінов О.Й, Куць В.О., Сороківський М.С., Черняга-Ройко У.П. Львів: Медицина світу, 2010. 128 с.
22. Heart rate variability: implications for perioperative anesthesia care. Thomas Anthony Anderson. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017 Dec;30(6):691-697.
23. Comparison of the effects of propofol and midazolam on the cardiovascular autonomic nervous system during combined spinal and epidural anesthesia. S. Hidaka, M. Kawamoto, S. Kuri-rita, O. Yuge. *J Clin Anesth*. 2005 Feb;17(1):36-43. doi: 10.1016/j.jclinane.2004.03.012.
24. Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. R. Logier, M. Jeanne, B. Tavernier, J. De Jonckheere. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2006;1:4303-4306.
25. Koenig J, Jarczok MN, Ellis RJ, Hillecke TK, Thayer JF. Heart rate variability and experimentally induced pain in healthy adults: a systematic review. *Eur J Pain*. 2014 Mar;18(3):301-14. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00379.x. Epub 2013 Aug 6. PMID: 23922336.
26. Альбокрінов А.А., Фесенко У.А. Варіабельність серцевого ритму за різних видів регіонарної анестезії передньої черевної стінки у дітей. *Pain, Anaesthesia & Intensive Care*. 3(72):24-29. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.3\(72\).2015.84579](https://doi.org/10.25284/2519-2078.3(72).2015.84579).
27. Song IKJS, Kim EH, Lee JH, et al. Heart rate variability may be more useful than pulse transit time for confirming successful caudal block under general anesthesia in children. *Anesthesiol Pain Med*. 2017;12:7.
28. Issa R, Julien M, Decary E, et al. Evaluation of the analgesia nociception index (ANI) in healthy awake volunteers. *Can J Anaesth* 2017;64:828-835.

29. Jess G, Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK, Meyer-Friessem CH. Monitoring heart rate variability to assess experimentally induced pain using the analgesia nociception index: a randomised volunteer study. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33:118-125.

30. Boselli E, Bouvet L, Begou G, et al. Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. *Br J Anaesth.* 2014;112:715-721.

31. The prognostic value of intraoperative HRV during anesthesia in patients presenting for non-cardiac surgery. Jiahe Niu, Yonghao Lu, Ruikun Xu, Fang Fang, Shikai Hong, Lexin Huang, et al. *BMC Anesthesiol.* 2023 May 9;23(1):160. doi: 10.1186/s12871-023-02118-9.023-02118.

Отримано/Received 10.10.2024

Рецензовано/Revised 21.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 30.10.2024

#### Information about authors

Zhanna Ushnevych, Anesthesiologist, Department of Anesthesiology and Intensive Care 1, Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine; e-mail: jeanneu@ukr.net; phone: +380 (98) 516-48-25; PhD-student, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1506-6080>  
Myroslava Harbar, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: mirasvit@yahoo.com; phone: +380 (68) 522-21-91, +380 (68) 500-21-91; <http://orcid.org/0000-0003-0749-6427>

**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.

Ethical norms. Before beginning the study, the necessary ethical approval was obtained from the local ethics committee of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (date: 11/22/2021 and approval number: 9). Written informed consent was obtained from each patient if needed. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

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

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

Zh.O. Ushnevych<sup>1,2</sup>, M.O. Harbar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

<sup>2</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

### Dynamics of heart rate variability depending on the type of anesthesia during surgery for anterior abdominal wall hernias

**Abstract. Background.** Heart rate variability (HRV) is a non-invasive method of analyzing the response of the entire body to surgical stress. The adequacy of the autonomic nervous system response during the perioperative period involves both the initial reserves of the body and the physiology of anesthesia method. HRV is used to predict perioperative complications, especially cardiac ones, mortality, and duration of inpatient treatment. The purpose of the study was to perform a comparative analysis of the dynamics of heart rhythm variability at the stages of elective surgery for anterior abdominal wall hernias depending on the type of anesthesia. **Materials and methods.** Ninety-one patients with anterior abdominal wall hernias were examined and treated. They were divided into 3 groups according to the method of anesthesia (general, neuraxial and regional blockades). Patients underwent 24-hour ECG monitoring with assessment of HRV. Changes in HRV were evaluated during the surgery: the dynamics of 30 intervals of 5 minutes, a total of 2 hours and 30 minutes were chosen. The monitoring was conditionally divided into 3 stages — the initial, the main one, and the end of the surgery. **Results.** Under general anesthesia, the median SDNN and pNN50 by the end of the operation were significantly

lower than the baseline. Under regional and neuraxial anesthesia, they increased compared to the preoperative level or returned to the baseline. In patients with general anesthesia, LF/HF median decreased statistically significantly until the end of the surgery, and under regional and neuraxial anesthesia, it increased and exceeded the preoperative level. In all patients, along with a decrease in total HRV, there was a reduction in the influence of both sympathetic and parasympathetic parts of the autonomic nervous system on cardiac rhythm. But in general anesthesia, HRV reduction was maintained until the end of the follow-up period, in contrast to patients with epidural anesthesia and regional blockades who reported an increase in both sympathetic and parasympathetic activity until the end of the surgical intervention. **Conclusions.** The dynamics of HRV during neuraxial and regional analgesia reflects the most physiological response of the autonomic nervous system of a patient with comorbid cardiovascular pathology during elective surgery for anterior abdominal wall hernias.

**Keywords:** heart rate variability; surgical treatment for anterior abdominal wall hernias; general anesthesia; epidural anesthesia; regional anesthesia

Белей Н.А.<sup>1</sup>, Лоскутов О.А.<sup>1</sup>, Строкань А.М.<sup>1,2</sup>, Ізмайлова О.Б.<sup>2</sup><sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ, Україна

## Ретроспективний аналіз мікробіологічного пейзажу бактеріємії після мінно-вибухової травми: досвід 2022–2024 років російсько-української війни

**Резюме. Актуальність.** На фоні триваючої російської агресії актуальність лікування бойової травми зростає. Проблемою залишаються інфекційні ускладнення, зокрема сепсис. До 14 % поранених можуть мати бактеріємію, а при цивільній травмі — до 4 %. За даними досліджень, у крові найчастіше виявляли ізоляти *S.epidermidis* та *E.coli*, а мікроорганізми групи *ESKAPE* виявляли у 8 % випадків. Слід відзначити, що літературні дані щодо бактеріємії при мінно-вибуховій травмі (МВТ) обмежені. **Мета:** встановлення мікробіологічного пейзажу бактеріємії та чутливості збудників до антибіотиків у військових з МВТ. **Матеріали та методи.** Було проведено ретроспективне когортне одноцентрове дослідження поранених військовослужбовців, які проходили лікування в закладі третинного рівня м. Києва у період з 24.02.2022 по 14.03.2024. Критеріями включення були наявність МВТ унаслідок бойових дій, наявність бактеріологічного дослідження крові, час надходження в лікувальний заклад < 30 днів від дати отримання МВТ. Збір інформації включав демографічні, клінічні й мікробіологічні дані. Статистичний аналіз проведено в R і Microsoft Excel. **Результати.** У дослідження було включено 181 пацієнта (середній вік 38,00 ± 0,72 року), з яких 155 виписано, 26 — померли. Усього було проведено 313 досліджень крові й отримано 318 ізолятів. У 233 випадках (73,27 %; 95% ДІ 68,41–78,13) росту не виявлено, грампозитивні збудники виявлялися в 47 ізолятах (14,78 %; 95% ДІ 10,88–18,68), грамнегативні — у 22 (6,92 %; 95% ДІ 4,13–9,71), грибки — у 16 (5,03 %; 95% ДІ 2,63–7,43) ( $p < 0,001$ ). Найчастіше спостерігалися ізоляти *S.epidermidis* (7,86 %; 95% ДІ 4,9–10,82), *Candida spp.* (4,72 %; 95% ДІ 2,39–7,05), *K.pneumoniae* (4,09 %; 95% ДІ 1,91–6,26). При цьому 77,78 % ( $n = 35/45$ ) грампозитивних і 100 % ( $n = 20/20$ ) грамнегативних ізолятів були резистентними до  $\geq 2$  антибактеріальних засобів. Грампозитивні ізоляти виявляли високий рівень чутливості до тигецикліну — 100 %, амікацину — 84,85 % і лінезоліду — 81,4 %, а грамнегативні — до колістину — 100 % і тигецикліну — 73,33 %. Наявність грамнегативного збудника в крові вірогідно збільшувала ризик смерті пацієнта (співвідношення шансів 15,48; 95% ДІ 4,67–57,17;  $p < 0,001$ ). **Висновки.** Наші дані підтверджують домінування грампозитивних ізолятів під час бактеріємії, проте найбільш небезпечним ускладненням слід вважати грамнегативний сепсис. Із виявлених ізолятів понад 77 % були мультирезистентними. Високий рівень чутливості спостерігався тільки до антибіотиків резерву.

**Ключові слова:** мінно-вибухова травма; бактеріємія; сепсис

### Вступ

З огляду на триваючу агресію російської федерації проти України актуальність лікування мінно-вибухової травми (МВТ), пов'язаної з військовими діями, значно зростає. Серйозною проблемою залишається лікування інфекційних ускладнень у поранених військових. Септичні ускладнення є третьою причиною смерті внаслідок

поранення, поступаючись тільки крововтраті й черепно-мозковій травмі [1]. Інфекційні ускладнення після бойової травми також призводять до значного навантаження на лікувальні заклади: такі пацієнти потребують у середньому у 2,4 раза більшої кількості хірургічних втручань і перебувають у стаціонарі у середньому у 2,2 раза більше днів, ніж пацієнти без інфекційних ускладнень [2].



Окремим питанням інфекційних ускладнень МВТ є інфекції кровотоку/бактеріємія. Загалом бактеріємія може спостерігатися в 14 % пацієнтів після бойової травми [3]. За даними Tribble et al., частота виникнення інфекції кровотоку може залежати від рівня медичної евакуації, зокрема, бактеріємія виявлялася в 0,6 % пацієнтів на початкових етапах медичної евакуації (рівень IV), проте частота цього ускладнення зростала на подальшому рівні лікування (рівень V) — 8,9 % пацієнтів [4]. Vozzay et al. зазначають, що при проведенні експлоративної лапаротомії після травми живота інфекція кровотоку розвивається частіше — у 9,7 % випадків, а в разі розвитку інфекційного процесу в черевній порожнині частота може збільшуватися до 26,5 % [5]. Варто відзначити, що в разі цивільної політравми бактеріємія розвивається в 4 % пацієнтів [6].

Мікробіологічний пейзаж бактеріємії відрізняється від картини ранової інфекції. Попередні дослідження показують, що при інфекціях кровотоку найчастіше виявляються такі мікроорганізми, як *S.epidermidis* та *E.coli* [4]. При тому мікроорганізми з високою вірулентністю та стійкістю до антибіотиків (так звані мікроорганізми групи ESKAPE) виявлялися у 8 % інфекцій кровотоку [7]. Слід окремо відзначити, що на даний момент існує обмежений масив даних щодо етіології бактеріємії в пацієнтів після бойової травми.

З огляду на наведені вище матеріали **метою** нашого дослідження є встановлення мікробіологічного пейзажу бактеріємії та профілю чутливості збудників до антибіотиків у військових, які отримали МВТ під час повномасштабного вторгнення росії.

## Матеріали та методи

Було проведено ретроспективне когортне одноцентрове дослідження. Когортою визначено військовослужбовців, які лікувалися в клінічній лікарні третинного рівня м. Київ, де проходять лікування поранені військовослужбовці. Дослідження охоплювало період з 24 лютого 2022 року по 14 березня 2024 року. Критеріями включення в дослідження були статус військовослужбовця, наявність бойової травми, термін від отримання поранення до надходження в заклад < 30 днів, наявність результатів бактеріологічного дослідження крові, що вважалося проксі-індикатором підозри на інфекцію кровотоку. Критерії виключення включали наявність травми, не пов'язаної з бойовими діями (наприклад, ДТП), надходження в лікувальний заклад у період > 30 днів після отриманої травми, неповну або суперечливу інформацію про пацієнта.

Збір інформації відбувався у 2 етапи. Початково було проаналізовано журнал результатів досліджень крові на стерильність і виділено ті дослідження, які проводилися військовим. На другому етапі проаналізовано історії хвороб пацієнтів, яким проводилося бактеріологічне дослідження крові, і застосовувалися наведені вище критерії включення/виключення. У результаті було сформовано базу даних у формі таблиці Excel, яка включала демографічні й клінічні дані пацієнтів (зокрема, вік,

стать, основний і супутні діагнози, дату отримання поранення, локалізацію поранень, тривалість перебування в лікарні, результат лікування (виписка або смерть)) і результати бактеріологічного дослідження (дата забору матеріалу, виділений ізолят, дані антибіотикограми). Збір інформації відбувався в період з березня по липень 2024 року.

Забір крові для бактеріологічного дослідження відбувався за затвердженою у закладі СОП «Правила відбору, маркування та пакування зразків крові для проведення мікробіологічних досліджень». Забір крові для бактеріологічних досліджень здійснювався первинно при надходженні комбатанта, при підозрі на катетер-асоційовану інфекцію кровотоку, при септичному процесі з метою зареєструвати бактеріємію.

Кров забирали з периферичних вен в асептичних умовах шляхом венепункції. Як венозний доступ для забору також використовували наявний у пацієнта венозний доступ (центральный венозний катетер) у випадку, якщо він був встановлений упродовж 4 годин до забору крові, або незалежно від давності постановки при підозрі на катетер-асоційовану інфекцію кровотоку. Мінімальна кількість сайтів для забору крові — 2, мінімальна кількість крові при заборі — 40 мл.

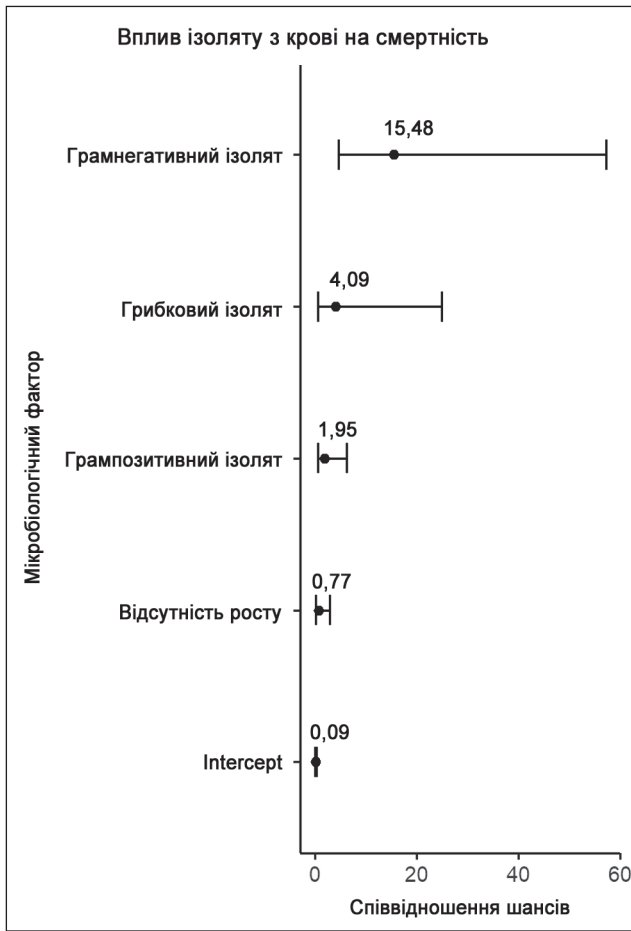
Забрану кров поміщали у флакони BD Bactec середовища для аеробів та анаеробів, транспортували в мікробіологічну лабораторію, де поміщали в автоматичний аналізатор гемокультур BD Bactec FX 40.

При виявленні позитивного росту за допомогою автоматичного аналізатора з флакона виконували пересів з метою виділення чистої культури, її подальшої ідентифікації та визначення чутливості патогену до антибіотиків препаратів.

У частині випадків для первинного культивування використовували середовища, приготовані в лабораторії. Інокульовані кров'ю середовища інкубували в термостаті при температурі 37 °C, щодня контролювали на наявність росту. За відсутності видимого росту робили пересів на 3-тю, 5-ту, 8-му добу на 5% кров'яний агар і виконували мікроскопію мазків, пофарбованих за Грамом. Відповідно до отриманих даних бактеріоскопії робили посіви на середовища для визначення чутливості до антимікробних препаратів і проводили ідентифікацію виділених бактерій.

Виділені ізоляти піддавалися аналізу чутливості до антибактеріальних препаратів із застосуванням диско-дифузійного методу з контролем якості. За потреби проводили видову ідентифікацію та тести на чутливість до антибіотиків за допомогою мікробіологічного аналізатора VITEK 2. Антибіотикорезистентність подавалася таким чином: панрезистентні (PDR) ізоляти — стійкі до всіх антибіотиків; екстенсивно резистентні (XDR) ізоляти — чутливі до 1–2 антибіотиків; мультирезистентні (MDR) ізоляти — стійкі щонайменше до двох антибіотиків, але чутливі до більше ніж двох антибіотиків; немультрезистентні (non-MDR) ізоляти — стійкі до 0–2 антибіотиків.

Статистичний аналіз проводився в програмному забезпеченні R 4.4.1 і Microsoft Excel. Для порівняння



**Рисунок 1. Співвідношення шансів щодо смерті пацієнта залежно від факту виявлення певного типу збудника в крові**

категорійних даних використовувався тест хі-квадрат. Для порівняння відсотків двох груп використовувався критерій Фішера з поправкою Єйтса. Для визначення 95% довірчого інтервалу використовувався рівень значущості 0,05. Для визначення впливу результатів мікробіологічних досліджень на смертність використовувався метод логістичної регресії. Аналіз вважався статистично значущим, якщо  $p$ -значення було  $\leq 0,05$ . Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації.

## Результати

Усього за вказаний період у закладі було проліковано 1593 пацієнтів, які разом мали 1797 епізодів госпіталізації. Бактеріологічне дослідження крові зроблено 208 пацієнтам. З них критеріям включення відповідав 181 пацієнт (середній вік  $38,00 \pm 0,72$  року), вони разом провели 15716 пацієнто-днів у лікарні (медіана — 75, міжквартильний діапазон (МКД) — 47,5–118,5). Медіана часу від отримання травми до надходження в заклад становила 5 днів (МКД 3–8,5 днів). Серед 180 пацієнтів 33,3 % мали поранення 1 ділянки, 66,7 % — кількох ділянок. Ушкодження нижніх кінцівок мали 50,56 %, верхніх кінцівок — 35 %, нижньої частини тулуба — 37,78 %, верхньої частини тулуба — 40 %, голови та шиї — 56,11 % пацієнтів.

У досліджуваній когорті 155 пацієнтів були виписані з лікарні, 26 — померли. Рівень летальності становив 14,37 %. Вік пацієнтів, які померли, був дещо вищим, ніж пацієнтів, яких було виписано, — 41,27 року (95% ДІ 37,68–44,86) проти 37,45 року (95% ДІ 35,9–38,99), проте ця різниця не була статистично значущою ( $p = 0,06$ ).

Усього було проведено 313 досліджень крові на стерильність і отримано 318 ізолятів/результатів посівів. Медіана часу від отримання поранення до першого забору крові для бактеріологічного дослідження становила 8 днів (МКД = 4–14 днів). Середня кількість посівів на пацієнта становила 1,73 з діапазоном від 1 до 10, проте більшості проводили 1 дослідження (64,6 %).

Негативні результати мікробіологічних досліджень були зареєстровані в 233 випадках (73,27 %; 95% ДІ 68,41–78,13), грампозитивні збудники виявлялися в 47 ізолятах (14,78 %; 95% ДІ 10,88–18,68), грамнегативні збудники — у 22 ізолятах (6,92 %; 95% ДІ 4,13–9,71), а грибки — у 16 ізолятах (5,03 %; 95% ДІ 2,63–7,43), розподіл виявився статистично значимим ( $p < 0,001$ ). Залежно від виявленого ізоляту в крові відрізнявся рівень летальності серед пацієнтів. Смертність серед пацієнтів, у яких був виявлений грамнегативний збудник протягом їх лікування в закладі, становила 63,15 % ( $n = 12/19$ ), у випадку грибкового ізоляту — 50 % ( $n = 4/8$ ), у разі грампозитивного ізоляту — 23,08 % ( $n = 9/39$ ), а якщо росту не спостерігалось, то смертність становила 11,62 % ( $n = 18/155$ ).

Методом логістичної регресії показано, що наявність грамнегативного збудника в крові вірогідно збільшувала ризик смерті пацієнта (співвідношення шансів (СШ) 15,48; 95% ДІ 4,67–57,17;  $p < 0,001$ ). Ризик смерті в разі наявності грибкового ізоляту становив 4,09 (95% ДІ 0,57–24,98;  $p = 0,137$ ), а у випадку грампозитивного ізоляту — 1,95 (95% ДІ 0,59–6,28;  $p = 0,262$ ). За відсутності росту спостерігався нижчий ризик смерті (СШ 0,77; 95% ДІ 0,21–2,97;  $p = 0,694$ ) (рис. 1).

Найчастіше серед збудників спостерігалися ізоляти *S.epidermidis* ( $n = 25$ ; 7,86 %; 95% ДІ 4,9–10,82), *Candida* spp. ( $n = 15$ ; 4,72 %; 95% ДІ 2,39–7,05), *K.pneumoniae* ( $n = 13$ ; 4,09 %; 95% ДІ 1,91–6,26), *S.haemolyticum* ( $n = 9$ ; 2,83 %; 95% ДІ 1,01–4,65), *A.baumannii* ( $n = 7$ ; 2,2 %; 95% ДІ 0,59–3,81) та *Ent.faecalis* ( $n = 5$ ; 1,57 %; 95% ДІ 0,2–2,94). Детальніше частота виявлення збудників подана на рис. 2.

Згідно з даними аналізу чутливості до антибіотиків, 77,78 % ( $n = 35/45$ ) грампозитивних і 100 % ( $n = 20/20$ ) грамнегативних ізолятів були резистентними до 2 і більше антибактеріальних засобів. З аналізу ступеня резистентності ізолятів було виключено 2 грампозитивні та 2 грамнегативні ізоляти, оскільки кількість досліджуваних антибіотиків на чутливість для них становила  $< 5$ .

Із протестованих на чутливість антибіотиків грампозитивні ізоляти виявляли високий рівень чутливості до тигецикліну — 100 % ( $n = 38/38$ ), амікацину — 84,85 % ( $n = 28/33$ ) і лінезоліду — 81,4 % ( $n = 35/43$ ). Грамнегативні ізоляти демонстрували

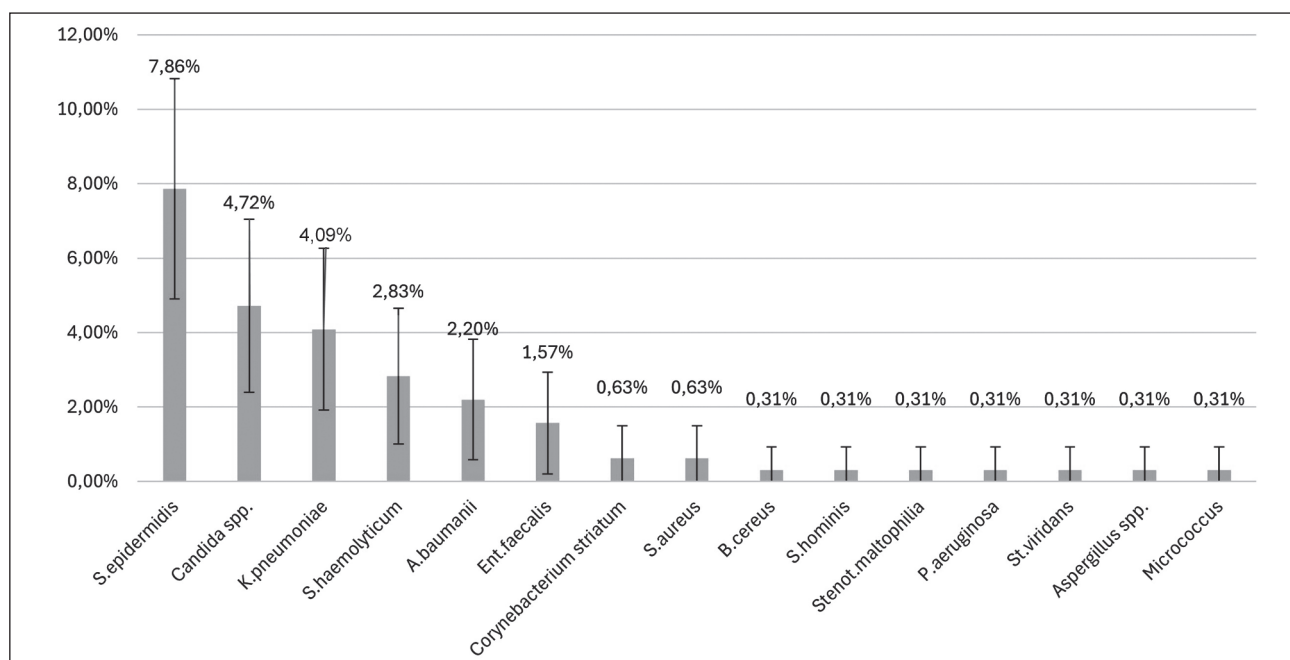


Рисунок 2. Частота виявлення збудників у посівах крові, %

чутливість до колістину — 100 % ( $n = 15/15$ ) і тигецикліну — 73,33 % ( $n = 11/15$ ). Зберігалася чутливість до гентаміцину: 43,75 % ( $n = 7/16$ ) ізолятів були чутливими, однак ще 18,75 % ( $n = 3/16$ ) виявляли проміжну чутливість. До решти антибіотиків > 50 % ізолятів не були чутливими.

## Обговорення

Бактеріємія залишається важливою проблемою при лікуванні бойової травми. Летальність серед пацієнтів, у яких були виявлені ізоляти в крові, у нашому дослідженні досягнула 46,43 %. За даними літератури, у подібних дослідженнях цей показник сягає 17,3–25,7 % [8, 9]. Важливо відзначити відмінність у популяції в інших дослідженнях, де медіана віку пацієнтів перевищує 70 років проти 38 у нашому дослідженні, що ускладнює порівняння. Більше того, Schechner et al. чітко показали зростання смертності пацієнтів залежно від віку, зокрема, кожна наступна декада життя збільшує ризику смерті на 30 % [9]. Вірогідно, як сигнал щодо цього слід розглядати дещо вищий вік пацієнтів, які по-

мерли, у нашому дослідженні, а статистична значущість не була показана через недостатню кількість пацієнтів.

Наші дані підтверджують загальну тенденцію до домінування грампозитивної флори у випадку бактеріємії — аналогічні результати описані як для цивільних, так і для військових пацієнтів [4, 8, 10]. Проте летальність унаслідок інфікування різними типами збудників відрізняється. У дослідженні Vegway et al. найбільш летальними залишалися окремі грампозитивні збудники, а також грибові ізоляти, у той час як у нашому дослідженні ми спостерігали статистично вірогідне збільшення летальності внаслідок грамнегативної бактеріємії [10]. Імовірно, такі відмінності спричинені неоднорідністю популяції пацієнтів, зокрема щодо основного захворювання, ускладненням якого стала бактеріємія. Окрім того, локалізація джерела бактеріємії має прямий вплив на смертність пацієнтів [11]. Цікаво, що СШ смерті в разі виявлення грибового ізоляту в крові в дослідженні Hattori et al. становило 4,7 (95% ДІ 2,509–8,897), що відповідає нашим даним. Очевидно, статистична вірогідність не

Таблиця 1. Ступені резистентності виявлених ізолятів

Показник	Грампозитивні ізоляти, % (n; 95% ДІ)	Грамнегативні ізоляти, % (n; 95% ДІ)
non-MDR	22,22 (10; 10,08–34,37)	0
MDR	60,00 (27; 45,69–74,31)	60,00 (12; 38,53–81,47)
XDR	15,56 (7; 4,97–26,15)	35,00 (7; 14,10–55,90)
PDR	2,22 (1; 0–6,53)	5,00 (1; 0–14,55)
p-value*	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Примітка: \* — значення  $p$  розраховане за допомогою методу  $\chi^2$ -квдрат і стосується вірогідності розподілу ступеня резистентності всередині досліджуваних груп.

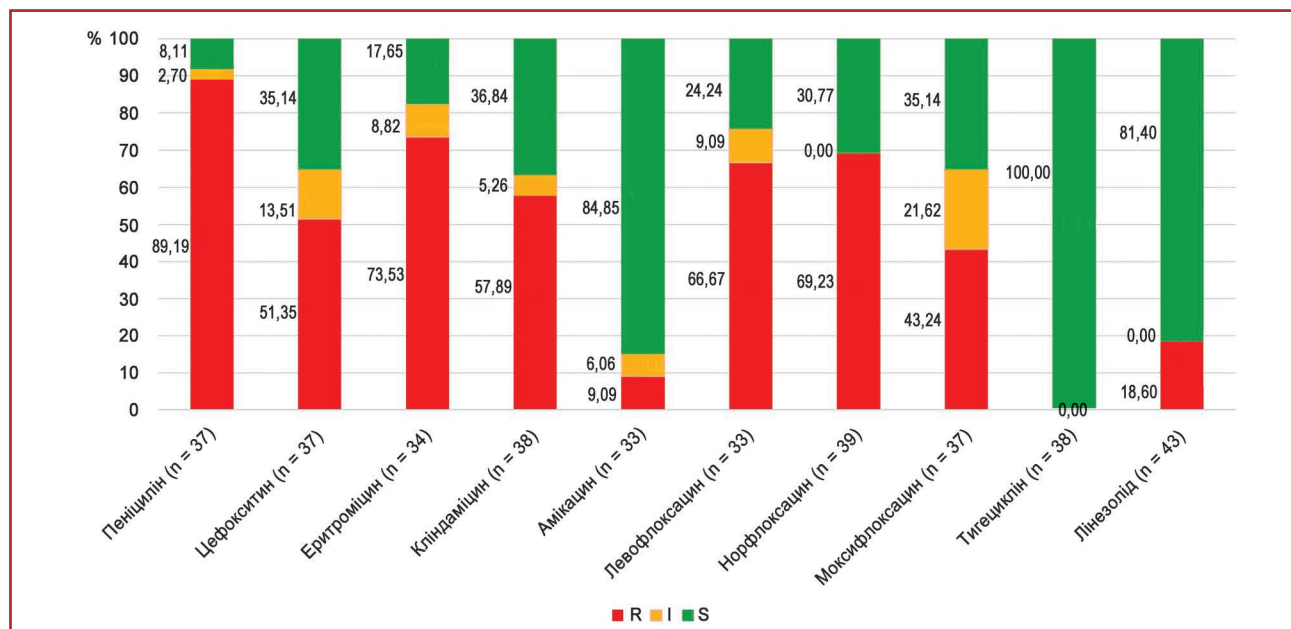


була показана через недостатню кількість відповідних спостережень [8].

Грамнегативну бактеріємію/сепсис слід розглядати як найбільш небезпечне інфекційне ускладнення в поранених військових з летальністю понад 60 %. У нашому дослідженні смертність у цієї групи пацієнтів була у понад 2 рази вищою за описану в літера-

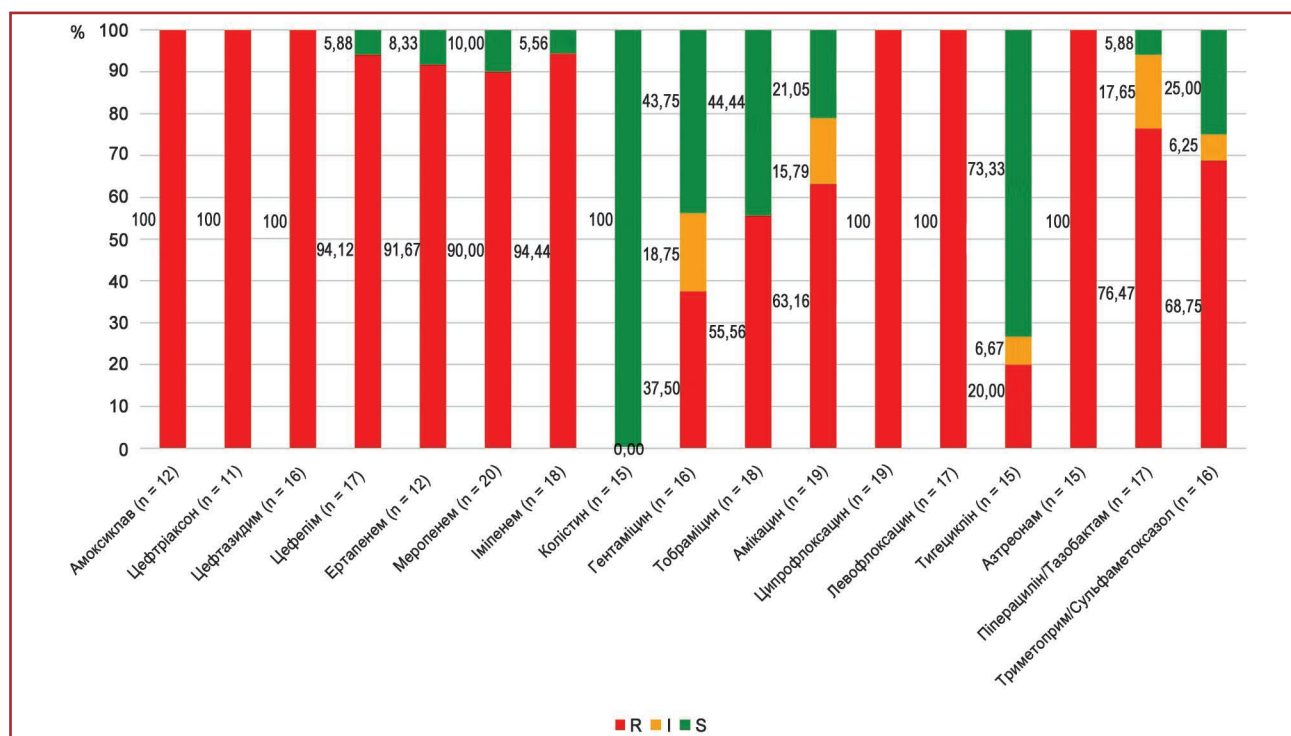
турі [12]. На нашу думку, така різниця обумовлена загальною тяжкістю стану після множинної МВТ, а також, імовірно, особливістю надання медичної допомоги військовим (у тому числі тривалою евакуацією з поля бою та до лікарні кінцевого лікування).

Найчастішими збудниками інфекцій кровотоку в європейському регіоні за період 2013–2016 років є



**Рисунок 3. Чутливість грамозитивних ізолятів до антибіотиків**

**Примітки:** аналізувались антибіотики, для яких було наявно понад 30 спостережень чутливості ізолятів; R — резистентні; I — проміжна чутливість; S — чутливі.



**Рисунок 4. Чутливість грамнегативних ізолятів до антибіотиків**

**Примітки:** аналізувались антибіотики, для яких було наявно понад 10 спостережень чутливості ізолятів; R — резистентні; I — проміжна чутливість; S — чутливі.

*E.coli* (27 %), *S.aureus* (16,9 %), *K.pneumoniae* (10,1 %), *P.aeruginosa* (5,8 %) та *E.faecalis* (5,4 %) [13]. У нашому дослідженні до списку найбільш поширених ізолятів із цього переліку увійшли тільки ізоляти *K.pneumoniae*, що підкреслює важливість досліджень інфекцій кровотоку в локальному контексті.

Бактеріємія характеризується високим ступенем резистентності ізолятів. У дослідженні Lee et al. частота резистентних збудників становила 71,7 %, що компліментарно з нашими даними [6]. Проте, за даними дослідження SENTRY, рівень чутливості до основних антибіотиків залишається вищим за 75 % для більшості препаратів, у нашому ж випадку такий рівень чутливості зберігають тільки 3 препарати для грам-позитивної флори (амікацин, тигециклін і лінезолід) і 2 препарати для грамнегативних ізолятів (колістин і тигециклін) [13]. Ситуація залишається вкрай тривожною та потребує активного впровадження як моніторингу антибіотикорезистентності, так і нагляду за використанням антибактеріальних препаратів, зокрема в пацієнтів із МВТ.

Наприкінці варто відзначити, що дане дослідження було ретроспективним і одноцентровим, тому для постійної корекції тактики антибіотикотерапії доцільно проводити постійний моніторинг мікробіологічного пейзажу на всіх етапах евакуації поранених військовослужбовців і в клініках, де вони проходять лікування. Це положення узгоджується з висновками Yun et al. щодо того, що для будь-яких театрів бойових дій необхідно проводити мікробіологічний моніторинг, і, відповідно, тактика антибіотикотерапії повинна коригуватися відповідно до актуальних даних мікробіологічного моніторингу [14].

**Подяки.** Висловлюємо найбільшу повагу та подяку нашим Захисникам, заради яких це дослідження було розпочате. Висловлюємо подяку пану Дмитру Михайленку за сприяння в науковому пошуку. Також висловлюємо подяку пані Людмилі Шевченко за сприяння в зборі матеріалу для цього дослідження. Висловлюємо подяку професору Лесі Згржебловській і Майї Альюсеф за конструктивну критику рукопису цієї статті.

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

**Інформація про фінансування.** Дослідження проводилося в рамках дисертаційної роботи Н.А. Белея без окремого фінансування з державних чи приватних джерел.

**Внесок авторів.** Белей Н.А. — дизайн дослідження, збір даних, аналіз та написання статті; Лоскутов О.А. — концепція дослідження, внутрішнє рецензування; Строкань А.М. — концепція дослідження, менеджмент збору даних; Ізмайлова О.Б. — менеджмент збору даних.

## Список літератури

1. Tribble DR, Murray CK, Lloyd BA, Ganesan A, Mende K, Blyth DM, Petfield JL, McDonald J. *After the Battlefield: Infectious Complications among Wounded Warriors in the Trauma Infec-*

*tious Disease Outcomes Study. Mil Med.* 2019 Nov 1;184(Suppl 2):18–25. doi: 10.1093/milmed/usz027. PMID: 31778199; PMCID: PMC6886670.

2. Algā A. et al. *Infection with high proportion of multidrug-resistant bacteria in conflict-related injuries is associated with poor outcomes and excess resource consumption: a cohort study of Syrian patients treated in Jordan. BMC Infect Dis.* 2018;18:233.

3. Tribble DR, Li P, Warkentien TE, et al. *Impact of Operational Theater on Combat and Noncombat Trauma-Related Infections. Mil Med.* 2016;181(10):1258–1268. doi: 10.7205/MILMED-D-15-00368.

4. Tribble DR, Conger NG, Fraser S, et al. *Infection-associated clinical outcomes in hospitalized medical evacuees after traumatic injury: trauma infectious disease outcome study. J Trauma.* 2011;71(1 Suppl):S33–S42. doi: 10.1097/TA.0b013e318221162e.

5. Bozzay JD, Walker PF, Schechtman DW, et al. *Risk factors for abdominal surgical site infection after exploratory laparotomy among combat casualties. J Trauma Acute Care Surg.* 2021;91(2S Suppl 2):S247–S255. doi: 10.1097/TA.0000000000003109.

6. Lee HJ, Choi E, Choi NJ, et al. *Risk Factors of Bacteremia following Multiple Traumas. Emerg Med Int.* 2020;2020:9217949. Published 2020 Apr 6. doi: 10.1155/2020/9217949.

7. Mende K, Akers KS, Tyner SD, et al. *Multidrug-Resistant and Virulent Organisms Trauma Infections: Trauma Infectious Disease Outcomes Study Initiative. Mil Med.* 2022;187(Suppl 2):42–51. doi: 10.1093/milmed/usab131.

8. Hattori H, Maeda M, Nagatomo Y, et al. *Epidemiology and risk factors for mortality in bloodstream infections: A single-center retrospective study in Japan. Am J Infect Control.* 2018;46(12):e75–e79. doi: 10.1016/j.ajic.2018.06.019.

9. Schechner V, Wulffhart L, Temkin E, et al. *One-year mortality and years of potential life lost following bloodstream infection among adults: A nation-wide population based study. Lancet Reg Health Eur.* 2022;23:100511. Published 2022 Sep 17. doi: 10.1016/j.lanpe.2022.100511.

10. Verway M, Brown KA, Marchand-Austin A, et al. *Prevalence and Mortality Associated with Bloodstream Organisms: a Population-Wide Retrospective Cohort Study. J Clin Microbiol.* 2022;60(4):e0242921. doi: 10.1128/jcm.02429-21.

11. Chapelet G, Boureau AS, Dylis A, et al. *Association between dementia and reduced walking ability and 30-day mortality in patients with extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(12):2417–2422. doi: 10.1007/s10096-017-3077-6.

12. Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. *Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(2):760–766. doi: 10.1128/AAC.49.2.760-766.2005.

13. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, et al. *The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(7):e00355-19. Published 2019 Jun 2.

14. Yun HC, Blyth DM, Murray CK. *Infectious Complications After Battlefield Injuries: Epidemiology, Prevention, and Treatment. Current Trauma Reports.* 2017;3(4):315–323. doi: https://doi.org/10.1007/s40719-017-0102-2.

Отримано/Received 27.09.2024

Рецензовано/Revised 08.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 17.10.2024

**Information about authors**

Nazariy Beley, PhD-student, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: naccik@gmail.com; phone: +380 (63) 865-74-18; <https://orcid.org/0000-0001-9318-0386>

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

Andrii Strokan, PhD in Medicine, Chief Medical Officer, Deputy Director, Feofaniya Clinical Hospital of the State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.strokan@gmail.com; Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Non-governmental organization "Ukrainian Association of Vascular Access", Head of the Association; <https://orcid.org/0000-0002-4544-7143>

Olya Izmaylova, Attendant Anesthesiologist, Feofaniya Clinical Hospital of the State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine; e-mail: izmailovaolha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0908-4573>

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

**Information about funding.** The study was conducted as part of the PhD thesis of N.A. Beley without specific funding from public or private sources.

**Authors' contribution.** N.A. Beley — research design, data collection, analysis and article writing; O.A. Loskutov — research concept, internal review; A.M. Strokan — research concept, data collection management; O.B. Izmaylova — data collection management.

N.A. Beley<sup>1</sup>, O.A. Loskutov<sup>1</sup>, A.M. Strokan<sup>1, 2</sup>, O.B. Izmaylova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Feofaniya Clinical Hospital of the State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine

### Retrospective analysis of the microbiological landscape of bacteremia after blast injury: experience of the 2022–2024 Russian-Ukrainian war

**Abstract. Background.** Against the backdrop of ongoing Russian aggression, the need for effective treatment of combat trauma is becoming increasingly urgent. Infectious complications, including sepsis, remain a significant concern, with up to 14 % of wounded individuals developing bacteremia compared to 4 % in civilian trauma. Studies have shown that *S.epidermidis* and *E.coli* are the most frequently detected blood isolates, while ESKAPE pathogens account for 8 % of cases. It should be noted that the literature data on bacteremia in blast injury is limited. This study purposed to evaluate the microbiological landscape of bacteremia and the antibiotic susceptibility of pathogens in military personnel with blast injury. **Materials and methods.** A retrospective cohort, single-center study was conducted in wounded servicemen treated at a tertiary care facility in Kyiv between February 24, 2022, and March 14, 2024. Inclusion criteria were blast injury as a result of hostilities, availability of blood culture results, admission to a medical facility within < 30 days after trauma. Data collection encompassed demographic, clinical, and microbiological information. Statistical analysis was performed using R and Microsoft Excel. **Results.** The study included 181 patients (mean age 38.00 ± 0.72 years), of whom 155 were discharged and 26 died. A total

of 313 blood cultures were performed, yielding 318 isolates. No growth was detected in 233 cases (73.27 %, 95% confidence interval (CI) 68.41–78.13), while gram-positive pathogens were found in 47 isolates (14.78 %, 95% CI 10.88–18.68), gram-negative pathogens in 22 (6.92 %, 95% CI 4.13–9.71), and fungi in 16 (5.03 %, 95% CI 2.63–7.43) ( $p < 0.001$ ). The most common isolates were *S.epidermidis* (7.86 %, 95% CI 4.9–10.82), *Candida* spp. (4.72 %, 95% CI 2.39–7.05), and *K.pneumoniae* (4.09 %, 95% CI 1.91–6.26). Among these, 77.78 % ( $n = 35/45$ ) of gram-positive and 100 % ( $n = 20/20$ ) of gram-negative isolates were resistant to ≥ 2 antibacterial agents. Gram-positive isolates demonstrated high susceptibility to tigecycline (100 %), amikacin (84.85 %), and linezolid (81.4 %), while gram-negative isolates — to colistin (100 %) and tigecycline (73.33 %). The presence of gram-negative bacteria in the blood significantly increased the risk of death (odds ratio 15.48, 95% CI 4.67–57.17,  $p < 0.001$ ). **Conclusions.** Our findings confirm the predominance of gram-positive isolates in bacteremia, but gram-negative sepsis poses the greatest risk. More than 77 % of identified isolates were multidrug-resistant, with high sensitivity observed only to last-resort antibiotics.

**Keywords:** blast injury; bacteremia; sepsis



УДК 616.12:616.98]-02-092

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.8.2024.1815>

Чиж К.П., Малишева Т.А., Мазур А.П.

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

## Мікробіологічний спектр збудників у кардіохірургічних пацієнтів відділення інтенсивної терапії

**Резюме. Актуальність.** Пацієнти відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) перебувають у групі високого ризику виникнення внутрішньолікарняних інфекцій, що є суттєвою проблемою сучасної медицини. Щорічно реєструють 140 000 смертей від внутрішньогоспітальної інфекції. Наприклад, дослідження у Сполучених Штатах свідчать про те, що 30 % інфекцій виникають у ВРІТ. Наявність внутрішньогоспітальної флори у пацієнтів подовжує перебування у ВРІТ, збільшує тривалість антибіотикотерапії та підвищує витрати на лікування. Виникнення такої інфекції є результатом складної взаємодії патогенних факторів (вірулентності, резистентності до антибіотикотерапії), факторів пацієнта (супутніх захворювань, гострих захворювань, екстреної операції), факторів лікування (інвазивних пристроїв), роботи системи охорони здоров'я (кадрового забезпечення, заходів профілактики). Смертність серед пацієнтів із позитивним бактеріологічним дослідженням у крові сягає 25 % серед усіх пацієнтів, які перебувають у ВРІТ, що підкреслює важливість своєчасної діагностики та контролю такої інфекції. Аналіз мікробіологічного спектра збудників у пацієнтів кардіохірургічного профілю є складним процесом, але цілком можливим і необхідним для підвищення ефективності лікування кардіохірургічних пацієнтів. **Мета:** провести аналіз мікробіологічного спектра збудників у кардіохірургічних пацієнтів в умовах ВРІТ. **Матеріали та методи.** У дослідження були включені ретроспективні клінічні дані 323 пацієнтів, які перебували на лікуванні у доопераційний або післяопераційний період в умовах ВРІТ з 01.01.2021 до 31.12.2023 р. у ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України». У всіх пацієнтів було отримано позитивне бактеріологічне дослідження крові. Мікробіологічний аналіз проводився за допомогою аналізатора Vitek 2 Compact із колометричною системою для виявлення бактеріологічного росту BACT/ALERT 3D60 (№ VK2C8748). Був проведений аналіз мікробіологічного спектра збудників у кардіохірургічних пацієнтів в умовах ВРІТ. **Результати.** У 2021 р. у 81 пацієнта реєструвався позитивний мікробіологічний аналіз крові. Частота реєстрації збудників становила: грампозитивної інфекції — 69 (85,1 %) випадків, грамнегативної інфекції — 11 (14,6 %), грибів роду *Candida* — 1 (0,3 %) відповідно. У 2022 р. у 95 пацієнтів реєструвався позитивний мікробіологічний аналіз крові. Частота реєстрації збудників становила: грампозитивної інфекції — 75 (78,9 %) випадків, грамнегативної інфекції — 20 (21,1 %). У 2023 р. у 147 пацієнтів реєструвався позитивний мікробіологічний аналіз крові. Частота реєстрації збудників становила: грампозитивної інфекції — 97 (66,0 %) випадків, грамнегативної інфекції — 46 (31,3 %), грибів роду *Candida* — 4 (2,7 %) відповідно. **Висновки.** 1. Виявлено збільшення частоти реєстрації мікроорганізмів роду *Klebsiella spp.* із 60 % випадків до 84 % із загального спектра грамнегативних збудників у ВРІТ у 2023 р. 2. Спостерігалося зменшення частоти реєстрації збудників роду *Enterobacter spp.* з 22 % випадків у 2021 р. до 13 % у 2023 р. 3. Знизилася частка ідентифікованих збудників роду *Acinetobacter spp.* із 11 % випадків у 2021 р. до 3 % у 2023 р.

**Ключові слова:** інфекція; грампозитивні збудники; грамнегативні збудники; мікробіологічне дослідження, сепсис

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

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

Для кореспонденції: Чиж Костянтин Петрович, лікар-анестезіолог, відділення анестезіології, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», вул. Миколи Амосова, 6, м. Київ, 03038, Україна; e-mail: [chyzh.kostiantyn@gmail.com](mailto:chyzh.kostiantyn@gmail.com); тел.: +380 (95) 914-87-52

For correspondence: Kostiantyn Chyzh, Anesthesiologist, Department of Anesthesiology, State Institution "Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Mykola Amosov st. 6, Kyiv, 03038, Ukraine; e-mail: [chyzh.kostiantyn@gmail.com](mailto:chyzh.kostiantyn@gmail.com); phone: +380 (95) 914-87-52

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

## Вступ

Пацієнти відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) перебувають у групі високого ризику виникнення внутрішньолікарняних інфекцій, що є суттєвою проблемою сучасної медицини. Щороку реєструється значна кількість випадків таких інфекцій, зокрема у Сполучених Штатах, де 30 % інфекцій припадають саме на ВРІТ. Наявність внутрішньолікарняної флори подовжує перебування пацієнтів у ВРІТ, збільшує використання антибіотиків і значно підвищує витрати на лікування, що робить ці інфекції важливим об'єктом досліджень. Інфекції крові після кардіохірургічних операцій є критичною проблемою через високий ризик розвитку сепсису, особливо при інфекціях, спричинених грамнегативними та грампозитивними збудниками. Грампозитивні бактерії, такі як *Staphylococcus aureus*, особливо метицилін-резистентні штами (MRSA), та *Enterococcus* spp., значно впливають на розвиток важких інфекцій. З іншого боку, грамнегативні патогени, такі як *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa*, є основними збудниками бактеріємії з високим рівнем мультирезистентності.

Пацієнти, які перебувають у ВРІТ, належать до групи високого ризику отримання внутрішньогоспітальної інфекції. Щорічно реєструють 140 000 смертей від внутрішньогоспітальної інфекції. Виникнення такої інфекції є результатом складної взаємодії патогенних факторів (вірулентності, резистентності до антибіотикотерапії), факторів пацієнта (супутніх захворювань, гострих захворювань, екстрених операцій), факторів лікування (інвазивних пристроїв), роботи системи охорони здоров'я (кадрового забезпечення, заходів профілактики) [3].

Грамнегативна флора, така як *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa*, є одним із найпоширеніших збудників, відповідальних за бактеріємію, із частотою виникнення близько 20,1 % серед усіх післяопераційних пацієнтів. Інфекції з мультирезистентною стійкістю становлять близько 8,6 % [5].

Грампозитивні бактерії, як-от *Staphylococcus aureus*, особливо метицилін-резистентний штам (MRSA), та *Enterococcus* spp., також впливають на розвиток важких інфекцій у крові. Зокрема, стафілококові інфекції становлять до 40 % всіх випадків бактеріємії, причому 58,3 % із них є резистентними до метициліну. Смертність серед пацієнтів із позитивним бактеріологічним дослідженням у крові сягає 25 % серед тих, хто перебуває у ВРІТ, що підкреслює важливість своєчасної діагностики та контролю такої інфекції [4].

Кардіохірургія є процедурою високого ризику та характеризується високим ризиком госпітальних ускладнень, серед яких головне місце посідає внутрішньолікарняне інфікування пацієнтів. Наявність позитивного бактеріологічного дослідження у пацієнтів після кардіохірургічних операцій у ВРІТ є критичною проблемою через високий ризик виникнення сепсису, особливо при інфекціях, спричинених грамнегативними та грампозитивними збудниками у крові.

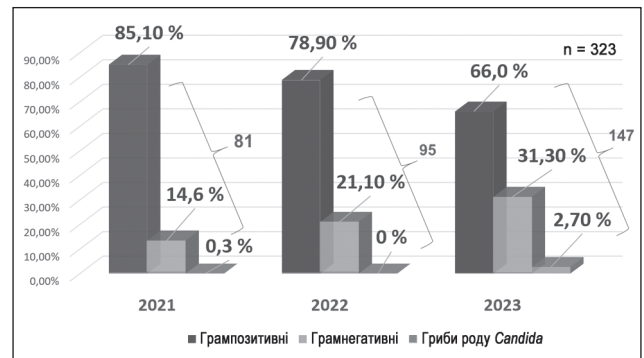


Рисунок 1. Аналіз мікробіологічного пейзажу кардіохірургічних пацієнтів

## Матеріали та методи

У дослідження були включені ретроспективні клінічні дані 323 пацієнтів ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», які перебували на лікуванні у доопераційному або післяопераційному періоді в умовах ВРІТ із 01.01.2021 до 31.12.2023 р. У всіх пацієнтів було позитивне бактеріологічне дослідження крові. Був проведений аналіз мікробіологічного спектра збудників у кардіохірургічних пацієнтів в умовах ВРІТ. Усім пацієнтам ВРІТ при госпіталізації проводилося бактеріологічне дослідження ротоглотки/носоглотки. Надалі у разі підозри на інфікування пацієнта додатково приводився забір крові, сечі та проб з наявних внутрішньосудинних катетерів для проведення мікробіологічного дослідження. Критеріями включення у дослідження стали: позитивний мікробіологічний аналіз крові; перебування пацієнтів у ВРІТ; вік більше 18 років. Мікробіологічний аналіз проводився за допомогою аналізатора Vitek 2 Compact із колометричною системою для виявлення бактеріологічного росту BACT/ALERT 3D60 (№ VK2C8748). Робота належить до НДДКР, реєстраційний номер: 0124U002993.

## Результати

Був проведений аналіз мікробіологічної ідентифікації збудників у пацієнтів кардіохірургічного профілю ВРІТ (рис. 1).

При аналізі даних отримано зміну розподілу основних збудників інфекцій у ВРІТ за період із 2021 до 2023 р., зокрема грампозитивних бактерій, грамнегативних бактерій і грибів роду *Candida*. У 2021 р. у 81 пацієнта реєструвався позитивний мікробіологічний аналіз крові. Частота реєстрації збудників становила: грампозитивної інфекції — 69 (85,1 %) випадків, грамнегативної інфекції — 11 (14,6 %), грибів роду *Candida* — 1 (0,3 %) відповідно. У 2022 р. у 95 пацієнтів реєструвався позитивний мікробіологічний аналіз крові. Частота реєстрації збудників становила: грампозитивної інфекції — 75 (78,9 %) випадків, грамнегативної інфекції — 20 (21,1 %). У 2023 р. у 147 пацієнтів реєструвався позитивний мікробіологічний аналіз крові. Частота реєстрації збудників: грампозитивної інфекції — 97 (66,0 %) випадків, грамнегативної інфекції — 46 (31,3 %), грибів роду *Candida* — 4 (2,7 %) відповідно. При аналізі грам-

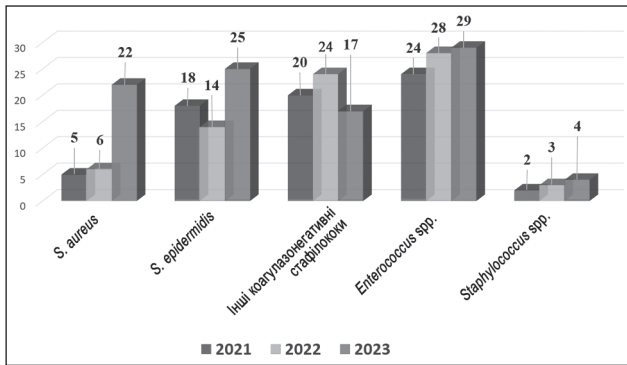


Рисунок 2. Види грам-позитивних збудників у ВРІТ

позитивних збудників відзначається поступове зниження реєстрації протягом трьох років; при аналізі грам-негативних бактерій — зростання частоти реєстрації з 14,6 % у 2021 р. до 21,1 % у 2022 р. і до 31,3 % у 2023 р. У 2021 та 2022 рр. частота реєстрації грибів роду *Candida* була мінімальною (0,3 і 0 % відповідно), але у 2023 р. її частка зросла до 2,7 % (рис. 1).

При аналізі розподілу грам-позитивних збудників у ВРІТ за роками можна помітити, що найчастіше реєструвалися збудники виду *Enterococcus* spp. Оцінка виявлення *Enterococcus* spp. у крові кардіохірургічних пацієнтів показала, що частота реєстрації зросла із 24 випадків у 2021 р. до 29 у 2023 р. *Enterococcus* spp., включаючи резистентні до ванкоміцину штами (VRE), залишався значущим збудником інфекцій крові. У нашому дослідженні виявлені незначні коливання у реєстрації збудника *Staphylococcus aureus*: із 5 випадків у 2021 р. до 6 у 2023 р. *Staphylococcus epidermidis* характеризувався значним зниженням частоти реєстрації у крові: із 22 випадків у 2021 р. до 14 у 2023 р. Інші коагулазонегативні стафілококи були виявлені у 18 випадках у 2021 р. порівняно із 25 у 2023 р. Дослідження реєстрації *Streptococcus* spp. у крові пацієнтів показало незначне зростання із 2 випадків у 2021 р. до 4 у 2023 р. (рис. 2).

Найбільший спектр грам-негативних збудників був виявлений за результатами мікробіологічного дослідження крові у 2022 р. Оцінка розподілу грам-негативних збудників у ВРІТ показала, що *Klebsiella* spp. була домінуючим збудником, становлячи 60 % випадків серед усіх грам-негативних мікроорганізмів. *Escherichia*

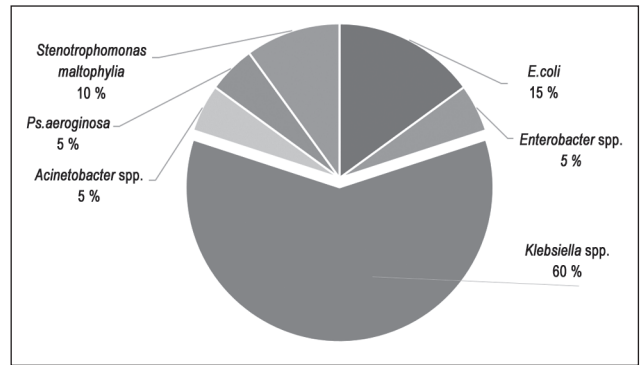


Рисунок 3. Аналіз грам-негативних збудників у ВРІТ у 2022 р.

*coli* (*E. coli*) займала друге місце з частотою виявлення 15 % випадків. Роди *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp. та *Pseudomonas* spp. становили рівну частку реєстрації — по 5 % випадків. У нашому дослідженні в 10 % випадків було ідентифіковано специфічний збудник грам-негативних інфекцій — *Stenotrophomonas maltophilia* (рис. 3).

Було проведено аналіз динаміки виявлення збудників грам-негативних інфекцій у ВРІТ кардіохірургічного профілю за 2021 та 2023 рр. Спектр збудників внутрішньолікарняних інфекцій за 2021 р. був представлений трьома родами мікроорганізмів: *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp. і *Klebsiella* spp.

За результатами проведеного дослідження, збудники роду *Klebsiella* spp. домінували серед усіх мікроорганізмів і становили 67 % підтверджених внутрішньолікарняних інфекцій. Виявлення мікроорганізмів роду *Enterobacter* spp. у ВРІТ займало друге місце серед інших із часткою 22 %. *Acinetobacter* spp. становила 11 % від усіх ідентифікованих грам-негативних збудників у пацієнтів кардіохірургічного профілю (рис. 4).

Принциповим за результатами нашої роботи стало дослідження частоти виявлення грам-негативних збудників у 2023 р.

Найбільш поширеним збудником залишилися мікроорганізми роду *Klebsiella* spp., які становили 84 % від усіх випадків. Особливістю стало збільшення частоти реєстрації цього мікроорганізму із 60 % випадків до 84 % із загального спектра грам-негативних збудників у ВРІТ.

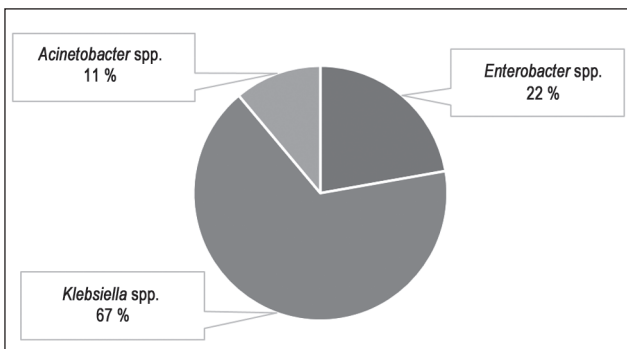


Рисунок 4. Види грам-негативних збудників у ВРІТ у 2021 р.

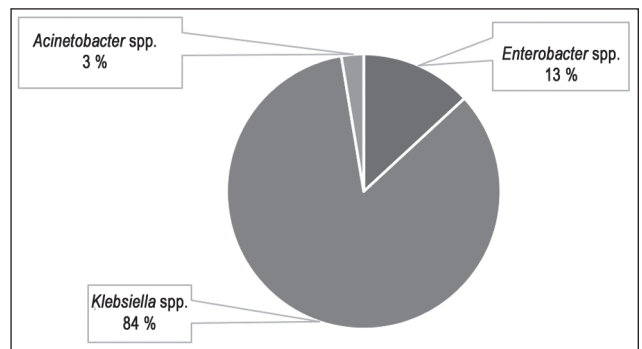


Рисунок 5. Види грам-негативних збудників у ВРІТ у 2023 р.



На другому місці за ідентифікацією — родина *Enterobacter* spp. із часткою 13 % випадків. На відміну від збудників роду *Klebsiella* spp., у 2023 р. спостерігалось зменшення частоти реєстрації збудників роду *Enterobacter* spp. Так, відзначалося зменшення частоти виявлення збудників роду *Enterobacter* spp. із 22 % випадків у 2021 р. до 13 % у 2023 р.

Подібну картину ми спостерігали при оцінці динаміки виявлення мікроорганізмів роду *Acinetobacter* spp. За результатами нашої роботи, значно знизилася частка ідентифікованих збудників роду *Acinetobacter* spp.: з 11 % випадків у 2021 р. до 3 % випадків у 2023 р. (рис. 5).

## Обговорення

Мікробіологічний пейзаж у ВРІТ кардіохірургічних пацієнтів зазнав значних змін за останні десятиліття, зокрема через зростання антибіотикорезистентності та зміну домінуючих збудників інфекцій. Загальна частота реєстрації інфекцій кровотоку оцінюється приблизно у 2,6–3,4 %, що є четвертою найпоширенішою причиною летальних наслідків із загальною смертністю 33,3 % випадків серед пацієнтів, які перебувають у ВРІТ [6].

Результати аналізу результатів мікробіологічного дослідження крові у 323 кардіохірургічних пацієнтів у ВРІТ ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМНУ» свідчать про зміну мікробіологічного пейзажу із 2021 до 2023 р. Спостерігалось зменшення частки грамположитивних бактерій із 85,1 % у 2021 р. до 66 % у 2023 р. та збільшення частки грамнегативних збудників із 14,6 % до 31,3 % відповідно. Зростання грибкових інфекцій, зокрема *Candida* spp., було відзначено у 2023 р., що свідчить про зміну епідеміологічного пейзажу внаслідок тривалої антибіотикотерапії та використання інвазивних пристроїв. Аналіз видів збудників показав стабільність виявлення *Staphylococcus aureus*, але збільшення частки інших коагулазонегативних стафілококів та *Enterococcus* spp., що вказує на необхідність посилення профілактичних заходів у ВРІТ. 3-поміж грамнегативних бактерій домінуючим збудником був рід *Klebsiella* spp. (до 84 % випадків інфекцій у 2023 р.), що вказує на необхідність контролю за мультирезистентними штамми.

За міжнародними даними, серед катетер-асоційованих інфекцій кровотоку частота реєстрації *S. aureus* становила 0,57 % у пацієнтів, які перенесли кардіохірургічне втручання, з частотою виявлення більшою, ніж після інших оперативних втручань (ортопедичних, неврологічних і пластичних операцій) [7]. У нашому дослідженні у 2021 р. частка грамположитивних збудників становила 85,1 %, у 2022 р. зменшилася до 78,9 %, а у 2023 р. — до 66 %. Цей спад може бути пов'язаний із модифікацією схеми антибіотикотерапії та зростанням ефективності заходів профілактики поширення внутрішньолікарняних інфекцій у медичному закладі. Аналіз виявлення коагулазонегативних стафілококів показав зростання із 18 випадків у 2021 р. до 25 у 2023 р., що свідчить про можливе збільшення частки пацієнтів з

ослабленим імунітетом та імплантованими внутрішньо-серцевими пристроями.

З початку 2000-х рр. мікробіологічний спектр змістився у бік грамнегативних бактерій, таких як *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa*. Ці патогени стали домінуючими збудниками через поширення множинної резистентності до антибіотиків, особливо карбапенемів і цефалоспоринів. Реєстрація *Acinetobacter baumannii*, за міжнародними дослідженнями, становить до 39 % усіх випадків інфекцій у ВРІТ, а *Klebsiella pneumoniae* і *Pseudomonas aeruginosa* — 23,5 % і 18 % відповідно [8]. За даними дослідження ESGNI-008, проведеного у 42 лікарнях у 13 європейських країнах, частота внутрішньолікарняних інфекцій серед кардіохірургічних пацієнтів досягла 26,8 %, а інфекції, пов'язані з інвазивними пристроями, супроводжувалися значно вищою смертністю (32,2 % порівняно з 2,9 % у пацієнтів без інфекцій). Інші дослідження підтверджують, що основними збудниками інфекцій після кардіохірургії є *Enterobacteriaceae* (32,8 %), *Pseudomonas aeruginosa* (28,6 %) і *Staphylococcus aureus* (27,1 %) [9, 10].

За результатами проведеного нами дослідження, збудники роду *Klebsiella* spp. домінували серед усіх мікроорганізмів і становили 67 % підтверджених внутрішньолікарняних інфекцій у 2021 р. У 2023 р. частка збудників роду *Klebsiella* spp. зросла до 84 % випадків. Це підкреслює важливість контролю за поширенням цього патогена, особливо через його високу резистентність до антибіотиків, що є великою проблемою у ВРІТ. За результатами світових досліджень, частота реєстрації збудників роду *Klebsiella* spp. становить 23,5 % порівняно з високими показниками в нашій роботі [8]. Однією з можливих причин отриманих нами результатів може бути зростання кількості пацієнтів, які пройшли попереднє тривале та багаторазове стаціонарне лікування (COVID-19).

Збудники роду *Enterobacter* spp. займали друге місце з часткою 22 % випадків у 2021 р. Цей збудник часто був асоційований з інфекціями сечовидільної системи та дихальних шляхів, особливо серед пацієнтів із ослабленим імунітетом. За результатами оцінки результатів мікробіологічного пейзажу грамнегативних збудників у 2023 р., частка збудників роду *Enterobacter* spp. вже становила 13 % випадків.

У нашій роботі мікроорганізми роду *Acinetobacter* spp. становили 11 % від усіх випадків грамнегативних інфекцій у 2021 р. За результатами оцінки реєстрації мікроорганізмів роду *Acinetobacter* spp. у 2023 р. виявлено значне зниження — до 3 % випадків. Низька частота реєстрації *Acinetobacter* spp. також підкреслює зміни у мікробіологічному пейзажі, ці збудники, хоч і залишаються небезпечними, представлені меншою кількістю випадків порівняно з минулими роками.

Отримані результати показали менший рівень інфікування мікроорганізмами роду *Acinetobacter* spp. кардіохірургічних пацієнтів порівняно зі світовими показниками [11–17].

Результати такого аналізу важливі для розуміння поточного стану проблеми та необхідності адаптації

профілактичних і терапевтичних заходів для боротьби з інфекціями у ВРІТ з особливим акцентом на грамнегативні збудники. Необхідні подальші дослідження для розробки більш ефективних профілактичних і терапевтичних стратегій із посиленням контролем за поширенням резистентних штамів, особливо серед пацієнтів із високим ризиком ускладнень.

## Висновки

1. Виявлено збільшення частоти реєстрації мікроорганізмів роду *Klebsiella* spp. із 60 % випадків до 84 % із загального спектра грамнегативних збудників у ВРІТ у 2023 р.

2. Спостерігалось зменшення частоти реєстрації збудників роду *Enterobacter* spp. із 22 % випадків у 2021 р. до 13 % випадків у 2023 р.

3. Знизилася частка ідентифікованих збудників роду *Acinetobacter* spp. з 11 % випадків у 2021 р. до 3 % випадків у 2023 р.

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

**Інформація про фінансування.** Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

**Внесок авторів.** Чиж К.П. — концепція дослідження, збирання й обробка матеріалів, написання тексту; Малишева Т.А. — ресурси; Мазур А.П. — редагування, курація даних.

**Етичні норми.** Усі процедури, які виконувалися, відповідали етичним стандартам закладу щодо клінічної практики, Гельсінській декларації 1964 р. з поправками і Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО).

## Список літератури

1. WHO, Geneva. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. World Health Organization. 2011.
2. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *New England Journal of Medicine*. 2014;370:1198-1208. DOI: 10.1056/NEJMoa1306801.
3. Blot S, Ruppé E, Harbarth S, Asehnoun K, Poulakou G, Luyt CE, et al. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. *Intensive Crit Care Nurs*. 2022 Jun;70:103227. doi: 10.1016/j.iccn.2022.103227. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35249794; PMCID: PMC8892223.
4. Lola I, Levidiotou S, Petrou A, et al. Are there independent predisposing factors for postoperative infections following open heart surgery? *J Cardiothorac Surg*. 2011;6:151. https://doi.org/10.1186/1749-8090-6-151.
5. Ren J, Duan S, Wu Y, et al. Multidrug-resistant bacterial infection in adult patients following cardiac surgery: clinical character-

istics and risk factors. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23:472. https://doi.org/10.1186/s12872-023-03488-1.

6. Trethon A, et al. Characteristics of nosocomial bloodstream infections at a Hungarian cardiac surgery centre. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*. 2012;59.2:271-283. DOI: https://doi.org/10.1556/amicr.59.2012.2.12.

7. Anderson DJ, Arduino JM, Reed SD, et al. Variation in the Type and Frequency of Postoperative Invasive *Staphylococcus aureus* Infections According to Type of Surgical Procedure. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2010;31(7):701-709. doi: 10.1086/653205.

8. Zardi E, Chello M, Zardi D, et al. Nosocomial Extracardiac Infections After Cardiac Surgery. *Curr Infect Dis Rep*. 2022;24:159-171. https://doi.org/10.1007/s11908-022-00787-0.

9. Wen B, Lu Y, Huang X, Du X, Sun F, Xie F, Liu C and Wang D. Influence and risk factors of postoperative infection after surgery for ischemic cardiomyopathy. *Front. Cardiovasc. Med*. 2023;10:1231556. doi: 10.3389/fcvm.2023.1231556.

10. Gros A, Seguy B, Bonnet G, et al. Critically ill patients with infective endocarditis, neurological complications and indication for cardiac surgery: a multicenter propensity-adjusted study. *Ann. Intensive Care*. 2024;14:21. https://doi.org/10.1186/s13613-023-01221-x.

11. Cavallo I, Oliva A, Pages R, Sivori F, Truglio M, Fabrizio G, Pasqua M, Pimpinelli F and Di Domenico EG. *Acinetobacter baumannii* in the critically ill: complex infections get complicated. *Front. Microbiol*. 2023;14:1196774. doi: 10.3389/fmicb.2023.1196774.

12. Zhao S, Zhang B, Liu C, et al. *Acinetobacter baumannii* infection in intensive care unit: analysis of distribution and drug resistance. *Mol Biol Rep*. 2024;51:120. https://doi.org/10.1007/s11033-023-09144-3.

13. Pogue J, Zhou Y, Kanakamedala H, et al. Burden of illness in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in US hospitals between 2014 and 2019. *BMC Infect Dis*. 2022;36. https://doi.org/10.1186/s12879-021-07024-4.

14. Zhang Y, Xu G, Miao F, Huang W, Wang H and Wang X. Insights into the epidemiology, risk factors, and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill children. *Front. Public Health*. 2023;11:1282413. doi: 10.3389/fpubh.2023.1282413.

15. Shi J, Cheng J, Liu S, Zhu Y and Zhu M. *Acinetobacter baumannii*: an evolving and cunning opponent. *Front. Microbiol*. 2024;15:1332108. doi: 10.3389/fmicb.2024.1332108.

16. Nutman A, Temkin E, Wullfhart L, Schechner V, Schwaber M, Carmeli Y. *Acinetobacter baumannii* Bloodstream Infections: A Nationwide Study in Israel. *Microorganisms*. 2023;11:2178. https://doi.org/10.3390/microorganisms11092178.

17. Xu J, Chen X and Zheng X. *Acinetobacter baumannii* complex-caused bloodstream infection in ICU during a 12-year period: Predicting fulminant sepsis by interpretable machine learning. *Front. Microbiol*. 2022;13:1037735. doi: 10.3389/fmicb.2022.1037735.

Отримано/Received 08.10.2024

Рецензовано/Revised 19.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 28.10.2024

## Information about authors

Kostiantyn Chyzh, Anesthesiologist, Department of Anesthesiology, State Institution "Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: chyzh.kostiantyn@gmail.com; phone: +380 (95) 914-87-52; https://orcid.org/0000-0003-2479-3685

Tetiana Malysheva, Head of the Bacteriological Laboratory, State Institution "Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: info@amosovinstitute.org.ua; https://orcid.org/0000-0001-5900-2447

Andriy Mazur, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Extracorporeal Treatment Methods, State Institution "Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: paracelsus@ukr.net; phone: +380 (67) 754-58-09; https://orcid.org/0000-0002-6873-7573

**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 sources of funding.

**Authors' contribution.** K.P. Chyzh — concept of research, collection and processing of materials, writing the text; T.A. Malysheva — resource; A.P. Mazur — editing, data curation.

**Ethical norms.** All procedures performed were in accordance with the institution's ethical standards for clinical practice, the Helsinki Declaration of 1964, as amended, and the Universal Declaration of Bioethics and Human Rights (UNESCO).

K.P. Chyzh, T.A. Malysheva, A.P. Mazur

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

### Microbiological spectrum of pathogens in cardiac surgery patients in the intensive care unit

**Abstract. Background.** Intensive care unit (ICU) patients are at high risk of hospital-acquired infections, which is a significant problem in modern medicine. Every year, 140,000 deaths from hospital-acquired infections are reported. For example, studies in the United States show that 30 % of infections occur in the ICUs. The presence of hospital-acquired flora in patients prolongs their stay in the ICU, increases the duration of antibiotic therapy, and treatment costs. The occurrence of such an infection is the result of a complex interaction of pathogenic (virulence, antibiotic resistance), patients' (comorbidities, acute illnesses, emergency surgery), and treatment factors (invasive devices), and the work of the health care system (staffing, preventive measures). Mortality among individuals with a positive bacteriological blood test reaches 25 % among all patients in the intensive care unit, which emphasizes the importance of timely diagnosis and control of such infection. The analysis of the microbiological spectrum of pathogens in cardiac surgery patients is a complex process, but it is quite possible and necessary to improve the effectiveness of treatment of cardiac surgery patients. Objective: to analyze the microbiological spectrum of pathogens in cardiac surgery patients in the ICU. **Materials and methods.** The study included retrospective clinical data of 323 patients who were treated in the preoperative or postoperative period at the intensive care unit of the State Institution "Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" from

January 1, 2021, to December 31, 2023. The entire cohort had a positive bacteriological blood test. The microbiological analysis was performed using a Vitek 2 Compact analyzer with a BACT/ALERT 3D60 colometric system for detecting bacterial growth (No. VK2C8748). The microbiological spectrum of pathogens in cardiac surgery patients in the intensive care unit was analyzed. **Results.** In 2021, 81 patients had a positive microbiological blood test. The incidence of pathogens was as follows: gram-positive infection — 69 (85.1 %), gram-negative infection — 11 (14.6 %), fungi of the genus *Candida* — 1 (0.3 %) case, respectively. In 2022, 95 patients had a positive microbiological blood test. The frequency of pathogens was as follows: gram-positive infection — 75 (78.9 %) cases, gram-negative infection — 20 (21.1 %). In 2023, 147 patients had a positive microbiological blood test. The incidence of pathogens was as follows: gram-positive infection — 97 (66.0 %) cases, gram-negative infection — 46 (31.3 %) cases, *Candida* fungi — 4 (2.7 %) cases, respectively. **Conclusions.** An increase was found in the frequency of *Klebsiella* spp. microorganisms from 60 to 84 % of cases from the total spectrum of gram-negative pathogens in the ICU in 2023. There was a decrease in the frequency of *Enterobacter* spp. from 22 % of cases in 2021 to 13 % in 2023. The proportion of identified *Acinetobacter* spp. pathogens decreased from 11 % of cases in 2021 to 3 % in 2023. **Keywords:** infection; gram-positive pathogens; gram-negative pathogens; microbiological examination; sepsis



УДК 616.718-003.4-089

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.8.2024.1816>Коломаченко В.І.<sup>1,2</sup>, Одинець І.Ю.<sup>1</sup>, Гавриков О.Є.<sup>1,2</sup>, Купін В.І.<sup>2</sup><sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна<sup>2</sup>КНП ХОР «Обласна клінічна травматологічна лікарня», м. Харків, Україна

## Ефективність додавання дексмететомідину до різних концентрацій лідокаїну при міждрабинчастій блокаді для операцій на верхній кінцівці

**Резюме. Актуальність.** Міждрабинчаста блокада плечового сплетення широко використовується в ортопедичній хірургії для виконання операцій на проксимальному відділі верхньої кінцівки. Однак головною загрозою при її виконанні залишається системна токсичність місцевих анестетиків за рахунок використання їх високих концентрацій. **Мета:** дослідити вплив додавання дексмететомідину до розчину лідокаїну різних концентрацій при міждрабинчастій блокаді плечового сплетення шляхом вивчення часу настання і тривалості моторного блоку й аналгезії. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 75 пацієнтів, яким у плановому порядку було виконано оперативне втручання на верхній кінцівці в умовах міждрабинчастої блокади. Пацієнти були розподілені на три групи ( $n = 25$  у кожній групі): контрольна I група (L1%), II група (Dex L1%), III група (Dex L0,5%). У I групі проводили блокаду плечового сплетення з використанням 1% розчину лідокаїну з додаванням 50 мкг адреналіну (1 : 400 000), у II групі до цього розчину додавали ще 50 мкг дексмететомідину, а в III групі використовували 0,5% лідокаїн у поєднанні з 50 мкг дексмететомідину. Оцінювалися тривалість знеболювання та рухова функція верхньої кінцівки, гемодинамічні зміни й побічні ефекти. **Результати.** Перед операцією час настання повного моторного блоку (Me [25%; 75%]) у групах L1% і Dex L1% становив 12,5 [10,0; 15,0] хв і був незначно коротшим, ніж у групі Dex L0,5% (15,0 [15,0; 20,0] хв;  $p = 0,06$ ). Час до повного зникнення моторного блоку був найдовшим у групі Dex L1% (330 [270; 440] хв), у групі Dex L0,5% він становив 305 [235; 348] хв ( $p = 0,25$ ), у групі L1% — 185 [180; 255] хв ( $p < 0,002$ ). Тривалість аналгезії в групі Dex L1% (460 [330; 480] хвилин) була значно довшою, ніж у двох інших групах: Dex L0,5% — 305 [248; 425] хв ( $p = 0,35$ ), L1% — 270 [210; 333] хв ( $p = 0,018$ ), статистично значущої різниці між групами Dex L0,5% і L1% не відзначено ( $p = 0,29$ ). Частота серцевих скорочень була значно знижена на початку і в кінці операції порівняно з базовим значенням у групах Dex L1% і Dex L0,5%. Систолічний артеріальний тиск був статистично значущо знижений в усіх групах на всіх етапах порівняно з базовим значенням. **Висновки.** Додавання дексмететомідину подовжує як моторний блок, так і аналгезію після міждрабинчастої блокади плечового сплетення і дозволяє зменшити концентрацію лідокаїну до 0,5% без втрати ефективності.

**Ключові слова:** блокада плечового сплетення; лідокаїн; дексмететомідин; регіонарна анестезія

### Вступ

Міждрабинчаста блокада плечового сплетення широко використовується в ортопедичній хірургії для виконання операцій на проксимальному відділі верхньої кінцівки. Завдяки впровадженню ультразвуку ефектив-

ність і безпека міждрабинчастої блокади також були значно покращені, адже ми можемо безпосередньо спостерігати форму нервів, навколишні тканини та шлях поширення розчину. Ми також можемо зменшити об'єм розчину місцевих анестетиків, підвищуючи точність

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

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

Для кореспонденції: Коломаченко Віталій Іванович, доктор медичних наук, професор, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та дитячої анестезіології, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: [vitaliykolomachenko@gmail.com](mailto:vitaliykolomachenko@gmail.com); тел.: +380 (50) 844-08-88; Харківська обласна клінічна травматологічна лікарня, Салтівське шосе, 266, корпус В, м. Харків, 61176, Україна

For correspondence: Vitaliy Kolomachenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of anesthesiology, intensive care and pediatric anesthesia, Kharkiv National Medical University, Ukraine, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: [vitaliykolomachenko@gmail.com](mailto:vitaliykolomachenko@gmail.com); phone: +380 (50) 844-08-88; Kharkiv Regional Clinical Traumatology Hospital, Saltivske highway, 266, building B, Kharkiv, 61176, Ukraine

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

позиціонування, одночасно підвищуючи ефективність блоку [1]. Блокада плечового сплетення забезпечує важливі переваги порівняно із загальною анестезією, включно з відмінним контролем інтраопераційного болю та послабленням післяопераційного болю, зменшенням побічних ефектів. Однак головною загрозою при її виконанні, як і при регіонарній анестезії кінцівок в цілому, залишається системна токсичність місцевих анестетиків за рахунок використання їх високих концентрацій.

Протягом багатьох років різні агенти поєднували з місцевими анестетиками для подовження тривалості дії з різним ступенем успіху. Аналгетичні ад'юванти включають адреналін, бікарбонат натрію, опіоїди, дексаметазон, кетамін, неостигмін, мідазолам, агоністи  $\alpha_2$ -адренорецепторів та інші [2, 3]. Дексмететомідин має певні переваги перед іншими ад'ювантами. Він є високоселективним лікарським засобом, агоністом  $\alpha_2$ -адренергічних рецепторів і дає такі ефекти, як-то седация, аналгезія, заспокійливість, пригнічення симпатичної активності, помірне пригнічення дихання, стабільна гемодинаміка, до того ж він чинить нейропротекторну дію [4].

Численні дослідження показали, що застосування дексмететомідину при блокаді периферичних нервів може скоротити час початку анестезії, подовжити час блокади чутливих і рухових нервів і дати задовільний седативний ефект. Але якщо під час клінічного застосування не враховувати безпечну дозу препарату, то дексмететомідин може спричинити побічні реакції, такі як артеріальна гіпотензія, брадикардія та надмірна седация [5].

У цьому дослідженні, використовуючи дексмететомідин у прийнятних дозах як ад'ювант, ми пішли шляхом зменшення дози лідокаїну, одного з найбільш безпечних місцевих анестетиків, для визначення оптимальної його концентрації щодо часу та інтенсивності знеболювання.

**Мета роботи:** дослідити вплив додавання дексмететомідину до розчину лідокаїну різних концентрацій при міждрабинчастій блокаді плечового сплетення шляхом вивчення часу настання та тривалості моторного блоку й аналгезії.

## Матеріали та методи

Дослідження проведено в КНП ХОР «Обласна клінічна травматологічна лікарня» на 75 пацієнтах, яким з грудня 2023 року по серпень 2024 року в плановому порядку було виконано оперативне втручання на верхній кінцівці в умовах міждрабинчастої блокади. Інформована згода була отримана від всіх пацієнтів перед проведенням дослідження, на яке отримано дозвіл комісії з питань етики ХНМУ (протокол № 10 від 19.10.2023). Критеріями залучення до дослідження були: потреба в проведенні оперативного втручання на проксимальному відділі верхньої кінцівки, фізичний статус пацієнта ASA I–III, згода на регіонарну анестезію та участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження: фізичний статус вище за ASA III, наявність сенсорного або моторного дефіциту в оперованій кінцівці. Пацієнти випадковим чином були розподілені на три групи ( $n = 25$  у

кожній групі): контрольна I група (L1%), II група (Dex L1%), III група (Dex L0,5%). Демографічні показники пацієнтів та їх характеристика подані в табл. 1. У всіх пацієнтів операція виконувалась в умовах міждрабинчастої блокади плечового сплетення в комбінації з блокадою поверхневого шийного сплетення. Регіонарні блоки виконували відразу після встановлення периферичного венозного катетера і налагодження стандартного анестезіологічного моніторингу (неінвазивний артеріальний тиск, електрокардіограма та пульсоксиметрія) за допомогою високочастотного лінійного датчика 6–15 МГц (Sonoscanner Orcheo Lite, Франція). Усі пацієнти отримували 1 мг внутрішньовенно мідазоламу перед нервовою блокадою для седативності та після блокади плечового сплетення, усім пацієнтам була виконана блокада поверхневого шийного сплетення з використанням 5 мл 0,25% розчину лідокаїну. Препарати, включені до дослідження: дексмететомідин (2 мл: 200 мкг, EVER Valinject GmbH, Austria), лідокаїн (2 мл: 200 мг, ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна), епінефрин гідротартрат (1 мл: 1,82 мг, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна). Анестезіолог, який має досвід регіонарної анестезії під контролем ультразвуку, не знаючи про групи пацієнтів, виконував усі блоки в передопераційній підготовчій кімнаті. Блок проводили під ультразвуковим контролем методом потрійної ін'єкції, завжди використовували 20 мл розчину для блокади, відповідно по 1/3 досліджуваного розчину (приблизно по 7 мл) вводили в нижню, середню та верхню частини плечового сплетення в міждрабинчастому просторі. Пацієнтів розташовували в позу лежачи на спині, з повернутою в протилежний бік головою. У I групі (L1%) виконували блокаду плечового сплетення з використанням 1% розчину лідокаїну з додаванням 50 мкг адреналіну (1 : 400 000), у II групі (Dex L1%) до цього розчину додавали ще 50 мкг дексмететомідину, а в III групі (Dex L0,5%) використовували той самий розчин, що й у II групі, але концентрацію лідокаїну зменшили вдвоє — до 0,5 %. Анестезія вважалася вдалою за відсутності потреби в додатковому знеболюванні. Необхідність переходу на загальну анестезію або будь-яка потреба в додатковому знеболюванні була визначена як невдача анестезії.

Після операції інший анестезіолог, який не знав про розподіл у групи, оцінив тривалість знеболювання і рухову функцію верхньої кінцівки. Моторний блок (збережені рухи — норма, 2 бали; ослаблені рухи — парез, 1 бал; відсутність рухів — плегія, 0 балів) також оцінювали кожні 30 хв після операції за такими рухами: протиставлення і згинання I пальця (серединний нерв), згинання кисті (ліктьовий нерв), розгинання в лікті (променевий нерв), відведення плеча (пахвовий нерв) і згинання в лікті (шкірно-м'язовий нерв). Тривалість аналгезії визначалася як час від закінчення ін'єкції місцевого анестетика до першого повідомлення про післяопераційний біль у місці операції (візуальна аналогова шкала  $\leq 3$ ). Тривалість сенсорної блокади визначали як час від закінчення ін'єкції місцевого анестетика до повернення нормального відчуття уколу. Тривалість моторного блоку — як час від закінчення ін'єкції місцевого

анестетика до повернення нормальної моторної сили. Також оцінювали середній артеріальний тиск (САТ) і частоту серцевих скорочень (ЧСС) до анестезії (Т0), після завершення анестезії (Т1), на початку операції (Т2) і в кінці операції (Т3) та реєстрували побічні ефекти, які включали надмірну седацію, брадикардію, гіпотензію та пригнічення дихання.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою стандартного пакета Microsoft Excel 2013, що знаходиться у вільному доступі, з використанням демонстраційної версії програмного забезпечення IBM SPSS 19.0. Аналіз досліджуваних параметрів щодо нормальності розподілу здійснювали за тестом Шапіро — Уїлка. Описову статистику для кількісних показників подавали у вигляді середнього арифметичного і стандартного відхилення ( $M \pm \sigma$ ), а за умов розподілу, відмінного від нормального, — у вигляді медіани і міжквартильного розмаху ( $Me [25\%; 75\%]$ ) або як кількість (%). При дослідженні статистичних відмінностей показників у разі нормальних розподілів використовували t-критерій Стьюдента; якщо розподіл не відповідав нормальному закону, використовували U-критерій Манна — Уїтні. Порівняння якісних показників здійснювали за критерієм  $\chi^2$ . Відмінності вважали вірогідними при рівні статистичної значущості  $p < 0,05$ .

## Результати

Ефект від блокади був задовільним у всіх пацієнтів, жоден пацієнт не потребував переходу на загальну анестезію або додаткової місцевої анестезії. Між трьома групами не було суттєвих відмінностей за статтю, віком, зростом, масою тіла, індексом маси тіла і тривалістю операції (табл. 1).

Перед операцією час настання повного моторного блоку ( $Me [25\%; 75\%]$ ) у групах L1% і Dex L1% становив 12,5 [10,0; 15,0] хв і був незначно коротшим, ніж у групі Dex L0,5% (15,0 [15,0; 20,0] хв;  $p = 0,06$ ). Після операції час часткового зникнення моторного блоку був найкоротшим у групі L1% (180 [165; 270] хв), що статистично значущо ( $p = 0,006$ ) відрізнялося від показника групи Dex L1% (275 [255; 420] хв) і групи Dex L0,5% (300 [235; 342] хв) ( $p = 0,01$ ), при цьому статистично значущої різниці між групами з різною концентрацією лідокаїну в поєднанні з дексмететомідином не виявлено ( $p = 0,55$ ). Час до повного зникнення моторного блоку був най-

довшим у групі Dex L1% (330 [270; 440] хв), у групі Dex L0,5% він становив 305 [235; 348] хв ( $p = 0,25$ ), у групі L1% — 185 [180; 255] хв ( $p < 0,002$ ) (рис. 1).

Тривалість аналгезії в групі Dex L1% (460 [330; 480] хв) була значно довшою, ніж у двох інших групах: Dex L0,5% — 305 [248; 425] хв ( $p = 0,35$ ), і L1% — 270 [210; 333] хв ( $p = 0,018$ ), статистично значущої різниці між групами Dex L0,5% і L1% не відзначено ( $p = 0,29$ ) (рис. 2).

У групі Dex L1% 40 % хворих взагалі не потребували додаткового знеболювання, у той час як у групі Dex L0,5% таких пацієнтів було 20 %, а в групі L1% — лише 12 %, статистично значуща різниця між групами Dex L1% і L1% ( $p = 0,025$ ).

Рис. 3 ілюструє гемодинамічні зміни в різні періоди. У трьох групах спостерігалися значні відмінності в САТ і ЧСС протягом різних періодів. ЧСС була значно знижена на початку операції (Т2) і в кінці операції (Т3) порівняно з базовим значенням (Т0) у групах Dex L1% (Т0 vs Т2,  $p = 0,016$ ; Т0 vs Т3,  $p = 0,002$ ) і Dex L0,5% (Т0 vs Т2,  $p = 0,004$ ; Т0 vs Т3,  $p = 0,006$ ). У контрольній групі жодного разу не спостерігалось значного зниження ЧСС. У кінці операції відзначена статистично значуща різниця між групами L1% і Dex L1% ( $p = 0,045$ ). САТ був статистично значущо знижений в усіх групах на всіх етапах порівняно з базовим значенням (Т0). На початку операції (Т2) відзначена статистично значуща різниця між групами L1% і Dex L1% ( $p = 0,024$ ).

## Обговорення

Наше дослідження зосередилося на впливі дексмететомідину на ефективність міждрабинчастої блокади плечового сплетення з використанням лідокаїну різних концентрацій. Результати показали, що додавання дексмететомідину подовжує тривалість як моторного блоку, так і аналгезії, що узгоджується із сучасними даними, опублікованими в міжнародних журналах.

Останні дослідження підтверджують наші висновки щодо ефективності дексмететомідину як ад'юванта в регіонарній анестезії. У роботах [6, 7] продемонстровано, що дексмететомідин значно подовжує тривалість анестезії при використанні з бупівакаїном і левобупівакаїном, що подібно до наших результатів з лідокаїном.

Наша робота робить новий внесок у розуміння використання дексмететомідину при міждрабинчастій

Таблиця 1. Демографічні та клінічні показники пацієнтів

Показники	Групи			Значення p
	I гр. (L1%) (n = 25)	II гр. (Dex L1%) (n = 25)	III гр. (Dex L0,5%) (n = 25)	
Вік, роки	53,4 ± 13,3	46,8 ± 16,7	45,3 ± 14,5	> 0,05 <sup>1</sup>
Стать (ч/ж)	17/8	15/10	16/9	> 0,05 <sup>2</sup>
Зріст, см	174,2 ± 11,7	171,1 ± 9,9	176,3 ± 7,4	> 0,05 <sup>1</sup>
Маса тіла, кг	81,0 ± 11,8	84,4 ± 17,6	80,3 ± 15,9	> 0,05 <sup>1</sup>
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	27,3 ± 6,4	28,0 ± 4,6	26,5 ± 5,1	> 0,05 <sup>1</sup>
Тривалість операції, хв	90,0 ± 41,2	87,6 ± 46,3	78,8 ± 42,4	> 0,05 <sup>1</sup>

Примітка: <sup>1</sup> — критерій Стьюдента; <sup>2</sup> — критерій  $\chi^2$ .



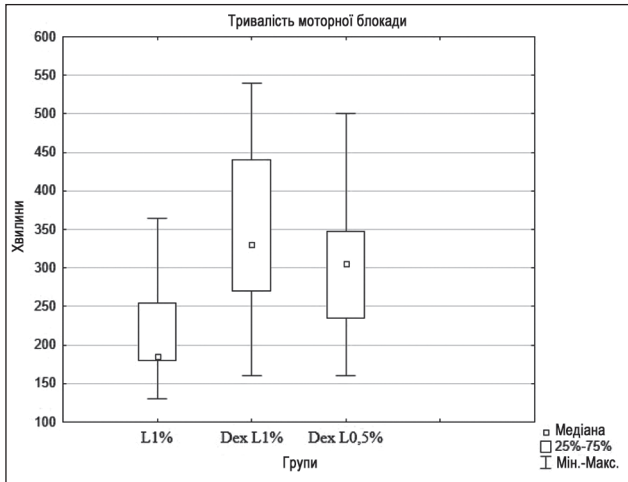


Рисунок 1. Час до повного зникнення моторного блоку (хвилини)

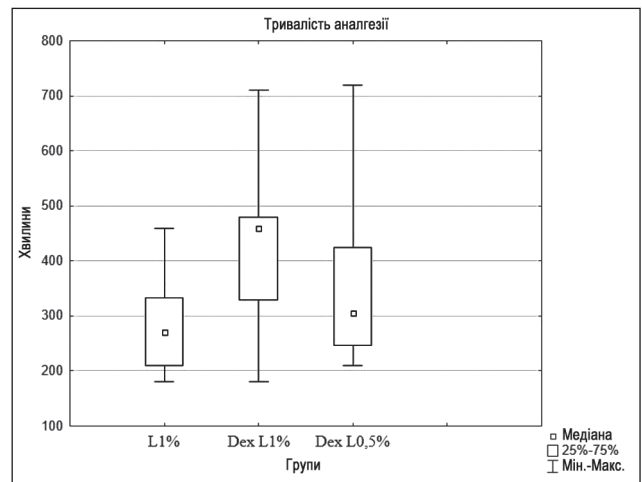


Рисунок 2. Тривалість аналгезії (хвилини) після міждрабинчастої блокади

блокаді плечового сплетення. Результати показали, що дексмететомідин не тільки подовжує тривалість блокади, але й може знижувати потребу в додаткових знеболювальних засобах і навіть дозволяє зменшити концентрацію самого місцевого анестетика. За результатами нашого дослідження можна безпечно зменшити концентрацію лідокаїну вдвічі, до 0,5 %, у поєднанні з дексмететомідиним, і це буде навіть більш ефективно, ніж 1% лідокаїн без дексмететомідину, що може кардинально вплинути на безпеку пацієнтів при регіонарних блокадах. Адже ми розуміємо, що головною загрозою регіонарної анестезії є системна інтоксикація місцевим анестетиком. Це узгоджується з висновками досліджень [8, 9], які демонструють подовження тривалості аналгезії при використанні дексмететомідину при інших типах блокад.

Гемодинамічна нестабільність є частим побічним ефектом після введення дексмететомідину. У нашому дослідженні також виявлено, що дексмететомідин може впливати на гемодинамічні параметри, такі як частота

серцевих скорочень і артеріальний тиск. Це підтверджується даними дослідження [10], у якому відзначені подібні зміни при використанні дексмететомідину, при цьому предикторами індукованої ним гемодинамічної нестабільності були жіноча стать, ожиріння й наявна гіпертонія. Ці дані важливо враховувати при клінічному застосуванні, щоб уникнути можливих ускладнень при використанні великих доз дексмететомідину. Отже, дозування на основі загальної маси тіла спричиняє передозування в пацієнтів з ожирінням і призводить до вищої пікової концентрації препарату в плазмі, ніж у худих суб'єктів [11, 12]. Доза 50 мкг, що застосовувалася нами, була ефективною в плані пролонгації блоку, і хоча вона викликала гіпотонію з уповільненням ЧСС, але жодного разу це не вимагало фармакологічної корекції, тому можна вважати її оптимальною. За даними нещодавнього метааналізу, який визначав оптимальну дозу перинеурального дексмететомідину для тривалої аналгезії після блокади плечового сплетення в дорослих пацієнтів, які перенесли операцію на верхній кінцівці,

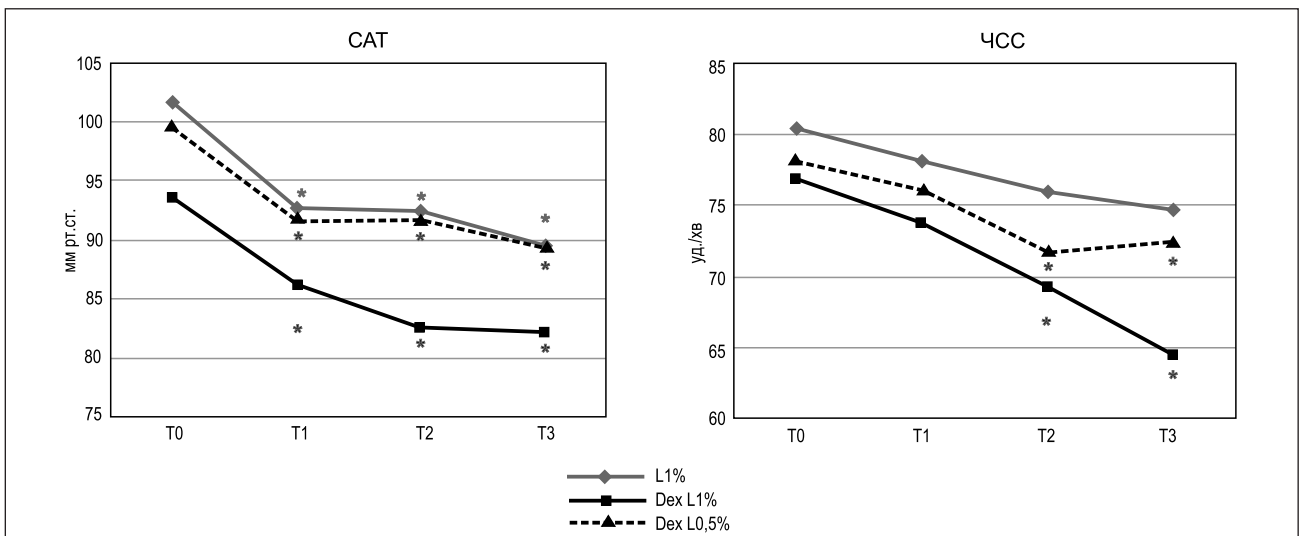


Рисунок 3. Зміна гемодинаміки в різні періоди (середні значення)

Примітка: \* —  $P < 0,05$  порівняно зі значенням  $T_0$  у групі.

дійшли висновку, що додавання 30–50 мкг дексмететомідину як ад'юванта до місцевого анестетика забезпечує більш тривале знеболювання порівняно з монотерапією місцевим анестетиком і не підвищує ризик брадикардії та гіпотензії [13].

Наші результати підкреслюють потенціал дексмететомідину як ефективного ад'юванта в міждрабинчастій блокаді плечового сплетення. Використання дексмететомідину у відповідних дозах приведе до подовження тривалості блокади та зменшення дози місцевого анестетика, що може зменшити ризик системної токсичності місцевих анестетиків. Однак важливо здійснювати ретельний моніторинг гемодинамічних параметрів, особливо частоти серцевих скорочень і артеріального тиску.

Для подальшого вдосконалення методів анестезії необхідні подальші дослідження, спрямовані на оптимізацію дозування дексмететомідину, вивчення його довгострокових ефектів і порівняння з іншими ад'ювантами, зокрема дексаметазоном [14]. Дослідження повинні зосередитися на визначенні ідеальних доз дексмететомідину для різних видів регіонарної анестезії, оптимальної концентрації місцевого анестетика та на оцінці можливих побічних наслідків його використання [15]. Подальші дослідження допоможуть краще зрозуміти й оптимізувати використання дексмететомідину в клінічній практиці.

## Висновки

Дексмететомідин є ефективним засобом для подовження тривалості моторного блоку й анальгезії при міждрабинчастій блокаді плечового сплетення і дозволяє зменшити концентрацію лідокаїну, що знижує ризик системної токсичності. Вплив додавання дексмететомідину на інші аспекти регіонального блоку потребує подальших досліджень.

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

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

## Список літератури

1. Kang Z, Xie W, Xie W, Li S, Chen R. Comparison of neurotoxicity of dexmedetomidine as an adjuvant in brachial plexus block in rats of different age. *Neurotoxicol Teratol.* 2018 Sep-Oct;69:21-26. doi: 10.1016/j.ntt.2018.07.001. Epub 2018 Jul 11. PMID: 30017939.
2. Xuan C, Yan W, Wang D, Li C, Ma H, Mueller A, Wang J. The Facilitatory Effects of Adjuvant Pharmacetics to Prolong the Duration of Local Anesthetic for Peripheral Nerve Block: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Anesth Analg.* 2021 Sep 1;133(3):620-629. doi: 10.1213/ANE.0000000000005640. PMID: 34153021.
3. Edinoff AN, Houk GM, Patil S, Bangalore Siddaiah H, Kaye AJ, Iyengar PS et al. Adjuvant Drugs for Peripheral Nerve Blocks: The Role of Alpha-2 Agonists, Dexamethasone, Midazolam, and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *Anesth Pain Med.* 2021 Jul 4;11(3):e117197. doi: 10.5812/aapm.117197. PMID: 34540647; PMID: PMC8438706.

4. Bilotta F, Pugliese F. The evolving clinical use of dexmedetomidine. *Lancet.* 2020 Jul 18;396(10245):145-147. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30902-8. PMID: 32682463.

5. Singh N, Gupta S, Kathuria S. Dexmedetomidine vs dexamethasone as an adjuvant to 0.5% ropivacaine in ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2020 Apr-Jun;36(2):238-243. doi: 10.4103/joacp.JOACP\_176\_19. Epub 2020 Jun 15. PMID: 33013041; PMID: PMC7480314.

6. Sane S, Shokouhi S, Golabi P, Rezaeian M, Kazemi Haki B. The Effect of Dexmedetomidine in Combination with Bupivacaine on Sensory and Motor Block Time and Pain Score in Supraclavicular Block. *Pain Res Manag.* 2021 Apr 10;2021:8858312. doi: 10.1155/2021/8858312. PMID: 33927790; PMID: PMC8053064.

7. Reddy BS, Gaude YK, Vaidya S, Kini GK, Budania LS, Eeshwar MV. Effect of dexmedetomidine on characteristics of ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block with levobupivacaine-A prospective double-blind randomized controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2021 Jul-Sep;37(3):371-377. doi: 10.4103/joacp.JOACP\_289\_18. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34759546; PMID: PMC8562460.

8. Chen Z, Liu Z, Feng C, Jin Y, Zhao X. Dexmedetomidine as an Adjuvant in Peripheral Nerve Block. *Drug Des Devel Ther.* 2023 May 17;17:1463-1484. doi: 10.2147/DDDT.S405294. PMID: 37220544; PMID: PMC10200118.

9. Sehmbi H, Brull R, Ceballos KR, Shah UJ, Martin J, Tobias A, Solo K, Abdallah FW. Perineural and intravenous dexamethasone and dexmedetomidine: network meta-analysis of adjunctive effects on supraclavicular brachial plexus block. *Anaesthesia.* 2021 Jul;76(7):974-990. doi: 10.1111/anae.15288. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33118163.

10. Doo AR, Lee H, Baek SJ, Lee J. Dexmedetomidine-induced hemodynamic instability in patients undergoing orthopedic upper limb surgery under brachial plexus block: a retrospective study. *BMC Anesthesiol.* 2021 Sep 16;21(1):207. doi: 10.1186/s12871-021-01416-4. PMID: 34525975; PMID: PMC8444554.

11. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2000 Sep;39(3):215-31. doi: 10.2165/00003088-200039030-00004. PMID: 11020136.

12. Cortinez LI, Anderson BJ, Holford NH, Puga V, de la Fuente N, Auad H, Solari S, Allende FA, Ibacache M. Dexmedetomidine pharmacokinetics in the obese. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Dec;71(12):1501-8. doi: 10.1007/s00228-015-1948-2. Epub 2015 Sep 26. PMID: 26407689.

13. Cai H, Fan X, Feng P, Wang X, Xie Y. Optimal dose of perineural dexmedetomidine to prolong analgesia after brachial plexus blockade: a systematic review and Meta-analysis of 57 randomized clinical trials. *BMC Anesthesiol.* 2021 Sep 28;21(1):233. doi: 10.1186/s12871-021-01452-0. PMID: 34583650; PMID: PMC8477554.

14. Xiong C, Han CP, Zhao D, Tang ZH, Zhang YF, Wang J. Comparing the effects of dexmedetomidine and dexamethasone as perineural adjuvants on peripheral nerve block: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021 Aug 27;100(34):e27064. doi: 10.1097/MD.00000000000027064. PMID: 34449500; PMID: PMC10545042.

15. Urits I, Virgen CG, Alattar H, Jung JW, Berger AA, Kassem H et al. A Comprehensive Review and Update of the Use of Dexmedetomidine for Regional Blocks. *Psychopharmacol Bull.* 2020 Oct 15;50(4 Suppl 1):121-141. PMID: 33633422; PMID: PMC7901136.

Отримано/Received 26.09.2024

Рецензовано/Revised 07.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 16.10.2024

**Information about authors**

Vitaliy Kolomachenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of anesthesiology, intensive care and pediatric anesthesiology, Kharkiv National Medical University, Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vitaliykolomachenko@gmail.com; phone: +380 (50) 844-08-88; Kharkiv Regional Clinical Traumatology Hospital, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4740-091X>

Igor Odynets, PhD in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pediatric Anesthesiology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: odinets.ig@gmail.com, iy.odynets@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0003-4468-8740>

Oleksandr Havrykov, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Emergency Medicine and Disaster Medicine, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: gavrikov@i.ua; Director of the Kharkiv Regional Clinical Traumatology Hospital, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6711-3689>

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

**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.** V.I. Kolomachenko — writing text; I.Yu. Odynets — research concept and design; O.Ye. Havrykov — analysis of the received data; V.I. Kupin — collection and processing of materials.

V.I. Kolomachenko<sup>1,2</sup>, I.Yu. Odynets<sup>1</sup>, O.Ye. Havrykov<sup>1,2</sup>, V.I. Kupin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Communal Non-Commercial Enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Trauma Hospital", Kharkiv, Ukraine

### Impact of adding dexmedetomidine to various lidocaine concentrations in the interscalene brachial plexus block for upper limb surgery

**Abstract. Background.** The interscalene brachial plexus block is widely used in orthopedic surgery for procedures on the proximal upper limb. However, the main concern remains the systemic toxicity of local anesthetics due to the use of their high concentrations. The purpose of the study was to investigate the effect of adding dexmedetomidine to lidocaine solutions of different concentrations in the interscalene brachial plexus block by examining the onset time and duration of motor block and analgesia. **Materials and methods.** The study included 75 patients who underwent elective upper limb surgery under interscalene brachial plexus block. They were divided into three groups (n = 25 each): control group I (L1%), group II (Dex L1%), and group III (Dex L0.5%). In group I, the brachial plexus block was performed using a 1% lidocaine solution with the addition of 50 mcg of epinephrine (1 : 400,000). In group II, 50 mcg of dexmedetomidine was added to the same solution, while group III (Dex L0.5%) used a 0.5% lidocaine solution combined with 50 mcg of dexmedetomidine. The duration of analgesia, motor function of the upper limb, hemodynamic changes, and side effects were assessed. **Results.** Preoperatively, the time of complete motor block onset (Me [25 %; 75 %]) in

groups L1% and Dex L1% was 12.5 [10.0; 15.0] minutes, which was slightly shorter than in group Dex L0.5% (15.0 [15.0; 20.0] minutes; p = 0.06). The duration of complete motor block was longest in the Dex L1% group (330 [270; 440] minutes) compared to the Dex L0.5% group (305 [235; 348] minutes; p = 0.25) and the L1% group (185 [180; 255] minutes; p < 0.002). The duration of analgesia in the Dex L1% group (460 [330; 480] minutes) was significantly longer than in the Dex L0.5% group (305 [248; 425] minutes; p = 0.35) and the L1% group (270 [210; 333] minutes; p = 0.018), with no statistically significant difference between Dex L0.5% and L1% groups (p = 0.29). The heart rate was significantly reduced at the start and the end of surgery compared to baseline in the Dex L1% and Dex L0.5% groups. Systolic blood pressure was significantly reduced in all groups at all stages compared to baseline. **Conclusions.** The addition of dexmedetomidine prolongs both motor block and analgesia after interscalene brachial plexus block and allows the lidocaine concentration to be reduced to 0.5 % without compromising efficacy.

**Keywords:** brachial plexus block; lidocaine; dexmedetomidine; regional anesthesia



Собко І.В.<sup>1</sup>, Рабощук О.В.<sup>1</sup>, Верба А.В.<sup>2</sup>, Асланян С.А.<sup>1</sup>, Хитрий Г.П.<sup>1</sup>, Мошківський В.М.<sup>1</sup>,  
Кураченко І.П.<sup>3</sup>, Бордюг Т.С.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Головна інспекція Міністерства оборони України, м. Київ, Україна

<sup>3</sup>Військово-медичний клінічний центр Східного регіону, м. Дніпро, Україна

## Лактат крові як предиктор наслідків лікування та потреби у лікувальних ресурсах при бойовій травмі живота

**Резюме. Актуальність.** Бойова травма живота (БТЖ) характеризується високою летальністю та зай-має провідне місце серед проблем військово-польової хірургії. Точна оцінка тяжкості стану поранених з БТЖ є запорукою вчасного початку необхідних лікувальних заходів, запобігання виникненню можливих ускладнень та поліпшення наслідків лікування. Низька чутливість загальноживаних показників серцево-судинної системи щодо виявлення початкових проявів тканинної гіперперфузії внаслідок крововтрати диктує потребу використання більш ефективних маркерів, які відображають метаболічні зміни в тканинах. **Мета:** встановити валідність лактату як предиктора ризику летального наслідку та потреби в лікувальних ресурсах у поранених з БТЖ. **Матеріали та методи.** Досліджено 86 комбатантів із БТЖ, яких розподілено на дві групи: першу групу становили поранені, які вижили, другу групу — які померли. Досліджували прогностичну якість лактату капілярної крові (далі — лактат) та його кліренсу щодо ризику виникнення летального наслідку та потреби у лікувальних ресурсах при БТЖ. У кожного пораненого протягом 48 годин оцінювали 6 послідовних вимірювань лактату та відповідні кожному вимірюванню (окрім першого) значення його кліренсу. Для оцінки сили впливу рівня лактату, кліренсу лактату на ризик летального наслідку та ризик потреби у вазопресорній підтримці під час медевакуації на III рівень медичного забезпечення (МЗ) Збройних сил України (ЗСУ) (після виконання невідкладного оперативного втручання) побудовано та проаналізовано відповідні моделі логістичної регресії. Проведено кореляційний аналіз зв'язку між лактатом та потребою у гемотрансфузії еритроцитарних компонентів крові, а також бальну оцінку тяжкості стану поранених за шкалою Admission Trauma Score (AdTS). **Результати.** У групі поранених, які померли, показники лактату були вищими ( $p = 0,001$ ) на всіх етапах дослідження. Встановлено, що зростання рівня лактату на момент надходження пораненого з БТЖ до передової хірургічної групи ( $Lac_{preOP}$ ) підвищувало шанси виникнення летального наслідку у 1,5 раза на кожен 1 ммоль/л ( $OR = 1,5, 95\% ДІ = 1,22-1,85$ ), а шанси потреби у вазопресорній підтримці під час медичної евакуації на III рівень МЗ ЗСУ — у 1,7 раза на кожен 1 ммоль/л ( $OR = 1,7, 95\% ДІ = 1,05-1,86$ ). Виявлено позитивний сильний кореляційний зв'язок ( $p = 0,8$ ) між рівнем  $Lac_{preOP}$  та потребою у трансфузії еритроцитарних компонентів крові за першу добу від отримання поранення і позитивний кореляційний зв'язок середнього ступеня вираженості ( $p = 0,5$ ) між  $Lac_{preOP}$  та бальною оцінкою тяжкості стану поранених за шкалою AdTS. **Висновки.** Результати роботи вказують на високу валідність лактату як предиктора ризику летального наслідку ( $OR = 1,5, 95\% ДІ = 1,22-1,85$ ) та потреби у вазопресорній підтримці при проведенні медевакуації на III рівень МЗ ЗСУ ( $OR = 1,7, 95\% ДІ = 1,05-1,86$ ) у поранених із БТЖ. Встановлено наявність позитивного кореляційного взаємозв'язку між лактатом та потребою у трансфузії еритроцитарних компонентів крові за першу добу після отримання поранення ( $p = 0,8$ ), а також лактатом та бальною оцінкою тяжкості стану поранених з БТЖ за шкалою AdTS ( $p = 0,5$ ).

**Ключові слова:** лактат; бойова травма живота; анестезіологічне забезпечення; загальна анестезія; крововтрата; damage control surgery; damage control resuscitation

## Вступ

Частота бойової травми живота (БТЖ) становить 5,8–8,0 % у загальній структурі бойових ушкоджень. БТЖ характеризуються важкими функціональними розладами в організмі пораненого, частим розвитком ускладнень — 54,0–81,0 % та, відповідно, високим рівнем летальності — 12,0–31,0 % [1]. Об'єктивна оцінка тяжкості стану поранених із БТЖ відіграє ключову роль у прийнятті рішення щодо черговості та обсягів виконання оперативного втручання, потенційної потреби у лікувальних ресурсах, прогнозуванні наслідків лікування та готовності поранених до евакуації на наступний етап надання медичної допомоги [2]. Тяжкість стану поранених із БТЖ може оцінюватися як за клінічними ознаками, так і за специфічними шкалами, які базуються на визначенні фізіологічних (функціональних) та/або анатомічних (морфологічних) критеріїв [2, 3]. Разом з тим загальноновживані критерії тяжкості травми, що використовуються для первинного тріажу, як правило, базуються на оцінці параметрів гемодинаміки (сistolічного АТ, ЧСС) і досить часто є недостатньо чутливими та специфічними щодо діагностики початкових проявів геморагічного шоку. Особливо це стосується поранених молодого віку з вираженою активацією симпатоадреналової системи у відповідь на травму. У таких поранених може зберігатися стабільність вітальних функцій (навіть за умови значної крововтрати та розвитку тканинної гіперперфузії). Це явище описане в літературі під назвою «компенсований шок» [4]. Semual A. Tisherman et al. у своєму дослідженні вказують, що 85 % тяжкотравмованих продовжують зазнавати неадекватної тканинної оксигенації, навіть якщо за рахунок ресусцитації вдалося досягнути нормальних показників АТ, пульсу та діурезу. При цьому гіперперфузія, що зберігається, призводить до невідповідності між потребою у кисні та його доставкою до клітин, що в результаті може призводити до гіпоксичного пошкодження тканин, активації системної запальної відповіді, виникнення коагулопатії та розвитку поліорганної недостатності [5, 6]. Вищезазначене диктує необхідність використання додаткових діагностичних тестів, що з більшою чутливістю дозволять виявляти приховану гіперперфузію при проведенні оцінки стану поранених. У літературі існує велика кількість повідомлень про використання рівня глікемії, дефіциту основ та лактату як маркерів, що відображають метаболічні зміни в тканинах, обумовлені гіперперфузією [7–10]. Більшість дослідників сходяться на спільній думці, що саме лактат крові є найбільш чутливим та корисним з практичної точки зору показником метаболічних змін у тканинах, спричинених гіперперфузією [6–8]. Підставою цього є логіка біохімічних процесів, які відбуваються в тканинах в умовах порушеної доставки кисню та в результаті призводять до надмірної продукції лактату. Саме тому оцінка рівня лактату видається найбільш перспективним маркером прихованої гіперперфузії на додаток до загальноновживаних ознак шоку (АТ, ЧСС, діурез), що традиційно використовуються для оцінки тяжкості стану поранених та ефективності заходів ресусцитації. Визначення рівня лактату дозволяє виявити наслідки кисневого голодування тканин

на ранніх етапах розвитку шоку [11]. Окрім того, ця методика є простою, швидкою та дешевою, що робить її особливо придатною до використання навіть на передових етапах надання медичної допомоги. Сучасна концепція менеджменту тяжкопоранених Damage control resuscitation (DCR) передбачає обмежене використання кристалолідів, дотримання пермісивної гіпотензії до досягнення хірургічного гемостазу [12]. Ефективність зазначених принципів щодо поліпшення наслідків лікування у загальній популяції поранених із політравмою підтверджується результатами багатьох клінічних досліджень [12, 13]. Разом із тим слід припустити, що певна категорія поранених, які були евакуйовані із затримкою, можуть мати надмірні порушення тканинного метаболізму внаслідок тривалої гіперперфузії, що значно знижує їхню толерантність до пермісивної гіпотензії. У такому випадку варто розглянути більш агресивну ресусцитацію препаратами крові для досягнення вищих значень артеріального тиску, ніж ті, що рекомендовані згідно з принципами DCR. Ми припускаємо, що для виявлення зазначеної категорії поранених найбільш чутливим діагностичним методом з доступних на попередніх етапах надання медичної допомоги пораненим є визначення лактату капілярної крові. Зазначена методика дозволяє відстежувати ступінь саме метаболічних розладів, що становлять основу тяжкості стану конкретного пораненого, проте до певного часу не знаходять достатнього відображення на клінічному рівні. Також слід зазначити, що надмірна продукція лактату внаслідок тканинної ішемії є не лише ознакою, а й причиною ацидозу, який разом з коагулопатією та гіпотермією утворює загальновідому тріаду смерті при травмі [14]. При цьому зміщення кислотно-основної рівноваги у кислий бік значно уповільнює перебіг послідовних біохімічних процесів активації факторів згортання крові, що безпосередньо посилює коагулопатію [15]. Зважаючи на це, рівень лактату периферичної венозної крові слід розглядати не лише як динамічний показник для зворотного зв'язку, що говорить про ефективність проведеної ресусцитації пораненого, а й як цільовий параметр, нормалізація якого дозволяє розірвати ланцюг взаємопідтримуючих біохімічних розладів тріади смерті [14]. Окрім того, гіперлактатемія може призводити до підвищення рівня внутрішньосудинного калію, зміни судинного тонуусу та порушення скоротливості міокарду, що обов'язково слід враховувати при проведенні анестезіологічного забезпечення оперативних втручань із приводу БТЖ, особливо на етапі індукції у загальну анестезію, коли ризик зупинки кровообігу пораненого є максимально високим [21, 22]. Існує низка досліджень, які своїми результатами наголошують на значно вищій інформативності динамічної оцінки рівня лактату крові як предиктора виживаності травмованих порівняно з однократною оцінкою рівня лактату при надходженні до лікувального закладу [16, 17]. Ще у 1993 році Abramson et al. продемонстрували, що здатність організму нормалізувати рівень лактату — кліренс лактату (КЛ) є одним з найбільш точних предикторів наслідків лікування у критично хворих пацієнтів. Результати їхнього дослідження продемонстрували прямопропорційну залежність між рівнем летальності

та часом, необхідним для нормалізації рівня лактату. Усі пацієнти, в яких рівень лактату повернувся до норми протягом 24 годин, вижили [18]. Тому оцінка КЛ може бути більш ефективною порівняно з ізольованою оцінкою рівня лактату. Підсумовуючи вищезазначене, варто наголосити, що при проведенні оцінки стану поранених із бойовим пораненням живота слід завжди враховувати ризик наявності прихованої гіперперфузії, яка не проявляється на рівні клінічних ознак. Визначення рівня лактату крові у зазначеній клінічній ситуації може слугувати ефективним лабораторним компонентом комплексної оцінки стану поранених, прогнозування наслідків їх лікування та потреби у лікувальних ресурсах.

**Мета дослідження:** встановити валідність лактату як предиктора ризику летального наслідку та потреби в лікувальних ресурсах у поранених з БТЖ.

## Матеріали та методи

Дослідження проводилося на II–III рівнях медичного забезпечення (МЗ) Збройних сил України (ЗСУ): у передових хірургічних групах (ПХГ), військових мобільних госпіталях (ВМГ), військово-медичних клінічних центрах (ВМКЦ). До дослідження ввійшли 86 комбатантів чоловічої статі з БТЖ середнім віком  $36,5 \pm 8,0$  року. Усі вони мали вогнепальні проникаючі поранення черевної порожнини, при цьому поранення живота без поранень інших анатомо-функціональних ділянок (АФД) зафіксовано у 29 (33,7 %) поранених, ушкодження 2 АФД — у 35 (40,6 %), ушкодження 3 АФД — у 16 (18,6 %) та ушкодження 4 АФД — у 6 (6,9 %). 9 (10,5 %) поранених отримали вогнепальні кульові поранення, 77 (89,5 %) — осколкові. Розподіл поранених за видом отриманих поранень та кількістю ушкоджених АФД наведено у табл. 1.

Тяжкість анатомічних ушкоджень у поранених оцінювали за Ганноверською шкалою політравми (Hannoveraner Polytrauma Schlüssel — PTS). Як інтегральний показник для оцінки тяжкості стану поранених використовували шкалу Admission trauma score (AdTS), що включає оцінку функціональних розладів та морфологічних пошкоджень внаслідок поранення. 76 пораненим (88,4 %) здійснювалася трансфузія препаратів крові (консервована цільна кров (КЦК), еритроцитарні компоненти крові (ЕКК), свіжозаморожена плазма (СЗП)). При здійсненні розрахунків щодо трансфузії препаратів крові 1 доза КЦК вважалася ек-

вівалентною 1 дозі ЕКК та 1 дозі СЗП. 74 поранених вижили, 12 — померли. Поранені, які померли протягом першої доби з моменту надходження, не включалися до дослідження. Поранені, які мали супутню тяжку черепно-мозкову травму (ЧМТ) (ШКГ  $\leq 8$  балів), також не включалися до нашого дослідження, тому що патофізіологічні механізми загибелі поранених внаслідок тяжкої ЧМТ не пов'язані з системною тканинною гіперперфузією та лише опосередковано призводять до змін рівня лактату. Поранені, включені до дослідження, доставлялися до ПХГ зі стабілізаційного пункту, де здійснювалася первинна стабілізація їхнього стану. Після надходження до ПХГ/ВМГ (II рівень МЗ ЗСУ) здійснювалася подальша стабілізація стану поранених та виконувалися невідкладні хірургічні втручання на черевній порожнині та інших ушкоджених АФД згідно з I фазою тактики Damage control surgery (DCS). Анестезіологічне забезпечення оперативних втручань передбачало загальну багатокомпонентну анестезію з інтубацією трахеї та штучною вентиляцією легень. У подальшому проводилася медична евакуація (МЕ) поранених на III рівень МЗ ЗСУ (до ВМКЦ Східного регіону, м. Дніпро). Визначення рівня лактату периферичної венозної крові здійснювалося 6 разів протягом 48 годин, що відповідало таким етапам дослідження: 1) при надходженні до протишокової ПХГ (перед виконанням невідкладного оперативного втручання згідно з I фазою тактики DCS) —  $Lac_{preOP}$ ; 2) відразу після виконання оперативного втручання —  $Lac_{postOP}$ ; 3) перед МЕ на III рівень МЗ ЗСУ —  $Lac_{postEvac}$ ; 4) відразу після завершення МЕ (надходження на III рівень МЗ ЗСУ) —  $Lac_{postEvac}$ ; 5) перед виконанням повторного оперативного втручання відповідно до III фази тактики DCS (24 години після виконання первинного оперативного втручання) —  $Lac_{24hr}$ ; 6) через добу після виконання повторного оперативного втручання (48 годин після виконання первинного оперативного втручання) —  $Lac_{48hr}$ .

Кліренс лактату (Lactate clearance — LC) визначали за формулою:

$$LC = ([Lac_{preOP} - Lac_{stage\ 2-6}] / Lac_{preOP}) \times 100,$$

де  $Lac_{stage\ 2-6}$  — відповідає етапу дослідження.

Розрахунок LC здійснювали відповідно до вищезазначених етапів дослідження, починаючи з 2-го етапу: 2)  $LC_{postOP}$ ; 3)  $LC_{postEvac}$ ; 4)  $LC_{postEvac}$ ; 5)  $LC_{24hr}$ ; 6)  $LC_{48hr}$ .

**Таблиця 1. Розподіл поранених за механізмом отримання поранення та кількістю ушкоджених АФД, n (%)**

Механізм поранення	Вижили	Померли
Осколкові	69 (90)	10 (80)
Кульові	7 (10)	2 (20)
<i>Кількість ушкоджених АФД</i>		
1 АФД (ізольоване поранення живота)	23 (30)	3 (25)
2 АФД	30 (40)	5 (45)
3 АФД	15 (20)	2 (15)
4 АФД	8 (10)	2 (15)
Всього	76 (100)	12 (100)



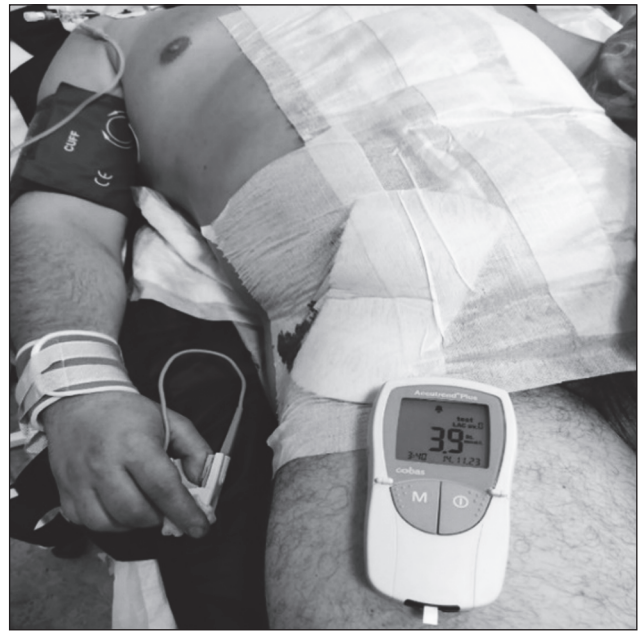
Для визначення концентрації лактату капілярної крові використовували портативні аналізатори Accutrend Plus фірми Roche Diagnostics GmbH (ФРН) з використанням тестових смужок BM-Lactate (рис. 1). Як поріг концентрації лактату, що перевищує норму, було встановлено значення вище за 2,2 ммоль/л, базуючись на даних досліджень, які вивчали роль лактату крові у травмованих [19].

Дані, отримані в дослідженні, обробляли за допомогою пакета статистичного аналізу EZR v.1.68 software (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Описова статистика для кількісних показників у випадку нормального закону розподілу наведена у вигляді середнього арифметичного ( $\bar{X}$ ) та стандартного відхилення (SD); для ознак, що не підпорядковуються нормальному закону розподілу — медіани (Me) та 25–75-го міжквартильного інтервалів (QI–QIII). Для порівняння 2 груп, які підпорядковувалися нормальному закону розподілу, використано критерій Стьюдента, для даних, які підпорядковувалися закону розподілу відмінному від нормального — критерій Манна — Уїтні. Для порівняння якісних ознак використали критерій  $\chi^2$ . При проведенні кореляційного аналізу наявності зв'язку між кількісними ознаками використовували показник рангової кореляції Спірмена. Для оцінки сили впливу досліджуваної ознаки (рівня лактату, КЛ) на ризик випадку (летальний наслідок, потреба у використанні вазопресорів) будували та аналізували моделі логістичної регресії, якість яких оцінювали за площею під ROC-кривою (area under curve — AUC), для оцінки сили впливу факторної ознаки на результативну ознаку розраховували відношення шансів (odds ratio — OR) та 95% довірчий інтервал (95% ДІ). З метою оцінки якості прогнозування в моделях логістичної регресії також розраховували такі показники: чутливість моделі, специфічність моделі, прогностичність позитивного результату, прогностичність негативного результату. Відмінності між групами вважали вірогідними при  $p < 0,05$ .

## Результати

Рівень летальності серед досліджуваних нами поранених становив 14 %, що збігається з даними, наведеними в літературі [1]. Описову статистику досліджуваних параметрів та їх порівняння у групах поранених, що вижили, та тих, хто померли, наведено у табл. 2.

Порівнювані групи поранених, які вижили та померли, статистично значимо не відрізнялися за віком та кількістю ушкоджених АФД. Лише у 7 (8 %) поранених спостерігалися нормальні значення лактату на всіх етапах дослідження. У групі поранених, які померли, медіани значень лактату були статистично значимо вищими на всіх етапах дослідження ( $p = 0,01$ ). Також у групі поранених, які померли, простежувалася аналогічна тенденція щодо статистично значимо вищих значень бальної оцінки за шкалами AdTS, PTS, більшої кількості перелитих доз ЕКК та більшої кількості поранених, які потребували вазопресорної підтримки під час МЕ на III рівень МЗ ЗСУ ( $p = 0,01$ ). Медіани значень КЛ у порівнюваних групах поранених не відрізнялися на



**Рисунок 1. Вимірювання лактату капілярної крові за допомогою портативного аналізатора Accutrend Plus (Roche Diagnostics GmbH, ФРН) у пораненого з БТЖ після завершення хірургічного втручання**

всіх етапах дослідження ( $p > 0,05$ ), крім вищої медіани значення КЛ через 48 годин від поранення у групі поранених, які вижили ( $p = 0,02$ ).

Для оцінки впливу гіперлактатемії на ризик летального наслідку при БТЖ побудовано моделі логістичної регресії за показниками лактату та КЛ на етапах дослідження. Результати оцінки прогностичної якості зазначених моделей логістичної регресії у порядку зростання сили їхньої прогностичної значущості наведені у табл. 3.

Відповідно до результатів оцінки прогностичної якості моделей логістичної регресії встановлено, що ризик летального наслідку при БТЖ пов'язаний з  $Lac_{48hr} > Lac_{24hr} > Lac_{preEvac} > Lac_{preOP} > Lac_{postEvac} > Lac_{postOP}$  ( $p < 0,050$ ). Статистично значимого зв'язку з  $LC_{48hr}$ ,  $LC_{24hr}$ ,  $LC_{preEvac}$ ,  $LC_{postEvac}$ ,  $LC_{postOP}$  та ризиком летального наслідку не виявлено ( $p > 0,050$ ). Із проаналізованих моделей, які мали прогностичну якість, найбільшу клінічну цінність становить модель логістичної регресії прогнозування ризику летального наслідку за показником  $Lac_{preOP}$ . Отже, за результатами регресійного аналізу встановлено, що зростання рівня  $Lac_{preOP}$  на кожен 1 ммоль/л підвищувало ризик летального наслідку ( $p = 0,001$ ), OR = 1,50 (95% ДІ 1,22–1,85 %). Для визначення оптимального граничного значення та прогностичних характеристик  $Lac_{preOP}$  щодо прогнозування ризику летального випадку у поранених з БТЖ побудовано та проаналізовано ROC-криву (рис. 2A): AUC = 0,93 (95% ДІ 0,82–1,00 %), оптимальне граничне значення (за індексом Йодена) дорівнює 11,6 ммоль/л; при цьому чутливість моделі становила 92 % (95% ДІ 0,62–0,99 %); специфічність — 96 % (95% ДІ 0,89–0,99 %); прогностичність позитивного результату — 79 % (95% ДІ 0,49–0,95 %), прогностичність негативного результату — 99 % (95% ДІ 0,93–1,00 %).

З метою оцінки впливу гіперлактатемії на ризик потреби у вазопресорній підтримці також побудовано моделі логістичної регресії за показниками лактату та КЛ на етапах дослідження, які передували проведенню МЕ ( $Lac_{preOP}$ ,  $Lac_{postOP}$ ,  $Lac_{preEvac}$ ,  $LC_{postOP}$ ,  $LC_{preEvac}$ ). Результати оцінки прогностичної якості зазначених моделей логістичної регресії у порядку зростання сили їхньої прогностичної значущості наведені у табл. 4.

За результатами оцінки прогностичної якості моделей логістичної регресії встановлено, що ризик потреби у вазопресорній підтримці під час МЕ поранених на III рівень МЗ ЗСУ пов'язаний з  $Lac_{preOP} > Lac_{postOP} = Lac_{preEvac}$  ( $p < 0,05$ ). Статистично значимого зв'язку з  $LC_{preEvac}$ ,  $LC_{postOP}$  та ризиком потреби у вазопресорній підтримці під час МЕ не виявлено ( $p > 0,05$ ). Серед проаналізованих моделей логістичної регресії найбільшу прогностичну силу має модель логістичної регресії прогнозування ризику летального наслідку за показником  $Lac_{preOP}$ . Встановлено, що зростання рівня  $Lac_{preOP}$  на кожен 1 ммоль/л підвищувало ризик потреби у вазопресорній підтримці під час МЕ ( $p = 0,001$ ), OR = 1,7 (95% ДІ 1,32–2,12 %). Для визначення оптимального граничного значення та прогностичних характеристик  $Lac_{preOP}$  щодо прогнозування потреби у вазопресорній

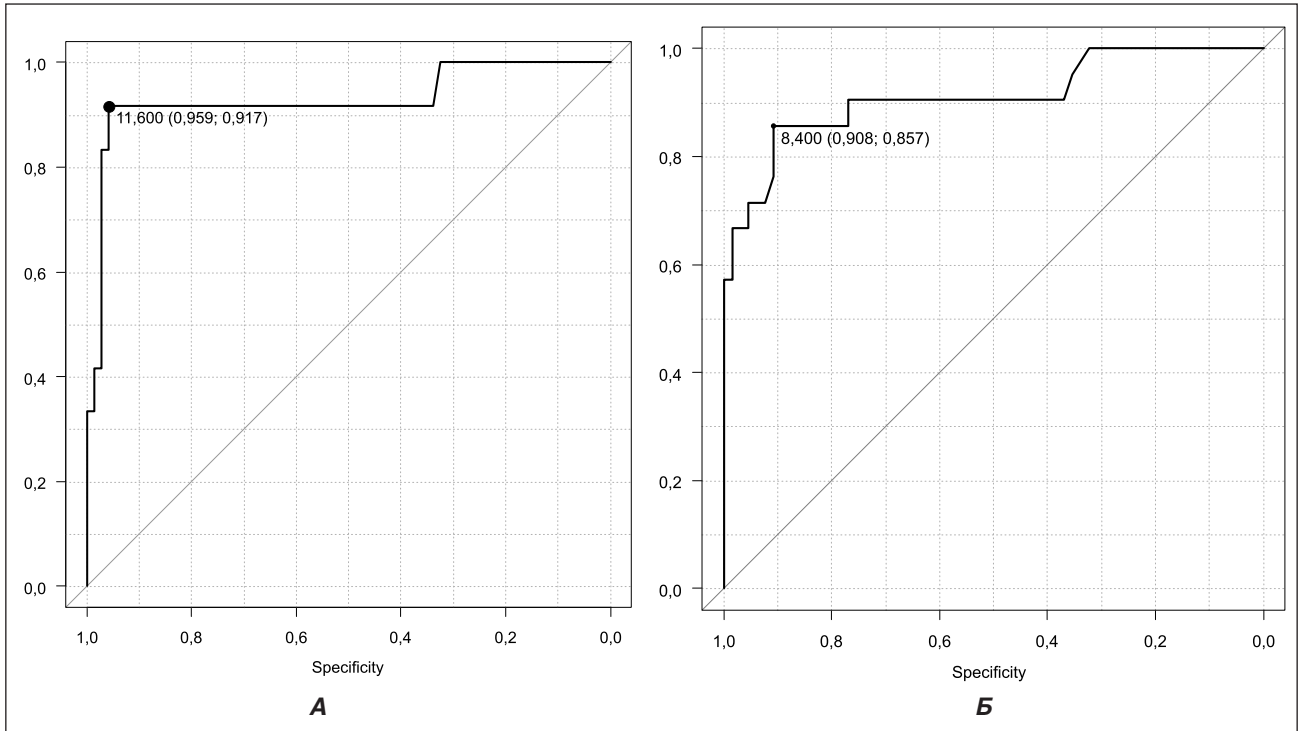
підтримці при проведенні МЕ побудовано та проаналізовано ROC-криву (рис. 2Б): AUC = 0,91 (95% ДІ 0,82–0,99 %), оптимальне граничне значення (за індексом Йодена) дорівнює 8,4 ммоль/л; при цьому чутливість моделі становить 83 % (95% ДІ 0,52–0,98 %); специфічність — 90 % (95% ДІ 0,80–0,95 %); прогностичність позитивного результату — 55 % (95% ДІ 0,30–0,79 %), прогностичність негативного результату — 97 % (95% ДІ 0,90–0,99 %).

Для аналізу зв'язку між  $Lac_{preOP}$  та потребою у трансфузії ЕКК за першу добу від моменту поранення у поранених з БТЖ розраховано показник рангової кореляції Спірмена:  $\rho = 0,8$ ,  $p < 0,05$  — наявний сильний позитивний статистично значимий кореляційний зв'язок між  $Lac_{preOP}$  та кількістю доз перелитих ЕКК у першу добу після поранення, тобто підвищення  $Lac_{preOP}$  супроводжувалося підвищенням потреби у трансфузії ЕКК. Аналіз взаємозв'язку між  $Lac_{preOP}$  та бальною оцінкою тяжкості стану за AdTS у поранених з БТЖ із розрахунком показника рангової кореляції Спірмена показав таке:  $\rho = 0,52$ ,  $p < 0,05$  — наявність позитивного середньої сили кореляційного зв'язку між  $Lac_{preOP}$  та бальною оцінкою за AdTS. Відповідні поля кореляції зображено на рис. 3.

**Таблиця 2. Описова статистика досліджуваних параметрів та їх порівняння у досліджуваних групах поранених**

Досліджувана ознака	Вживаність		P
	Вижили (n = 74)	Померли (n = 12)	
Вік, роки	36,2 ± 8,4	38,3 ± 6,7	0,420
<i>Лактат, ммоль/л</i>			
$Lac_{preOP}$	4,7 (3,0–7,1)	14,0 (12,9–20,7)	0,001
$Lac_{postOP}$	4,4 (2,9–6,2)	10,9 (9,5–16,9)	0,001
$Lac_{preEvac}$	3,5 (2,6–4,8)	9,6 (8,6–15,4)	0,001
$Lac_{postEvac}$	2,8 (2,0)	11,5 (4,4)	0,001
$Lac_{24hr}$	2,4 (2,0–3,4)	12,4 (7,7–17,2)	0,001
$Lac_{48hr}$	2,2 (2,0–2,8)	11,5 (6,8–18,0)	0,001
<i>Кліренс лактату, %</i>			
$LC_{postOP}$	0,0 (15,0–26,8)	18,2 (11,2–30,9)	0,150
$LC_{preEvac}$	18,0 (0,0–44,9)	30,8 (18,9–37,3)	0,740
$LC_{postEvac}$	31,9 (2,3–48,7)	27,9 (20,4–42,3)	0,880
$LC_{24hr}$	46,9 (14,3–59,7)	29,9 (14,4–35,0)	0,160
$LC_{48hr}$	51,3 (26,7–65,8)	28,4 (11,4–44,5)	0,020
Оцінка за PTS, бали	18,0 (12,3–26,8)	26,5 (17,5–32,5)	0,030
Оцінка за AdTS, бали	6 (5,0–8,0)	10 (10,0–10,3)	0,001
К-ть АФД	2 (1,0–2,0)	2 (2,0–3,0)	0,090
<i>Гемотрансфузія, дози</i>			
ЕКК	3,1 ± 2,5	9,5 ± 2,8	0,001
Вазопресори*	9 (12 %)	12 (100 %)	0,001

**Примітки:**  $X \pm SD$  — подання даних, що підпорядковуються нормальному закону розподілу; *Me (QI–QIII)* — закон розподілу, відмінний від нормального, абсолютні значення; % — кількісні ознаки; \* — кількість поранених, що потребували вазопресорної підтримки під час МЕ після виконання невідкладного оперативного втручання.

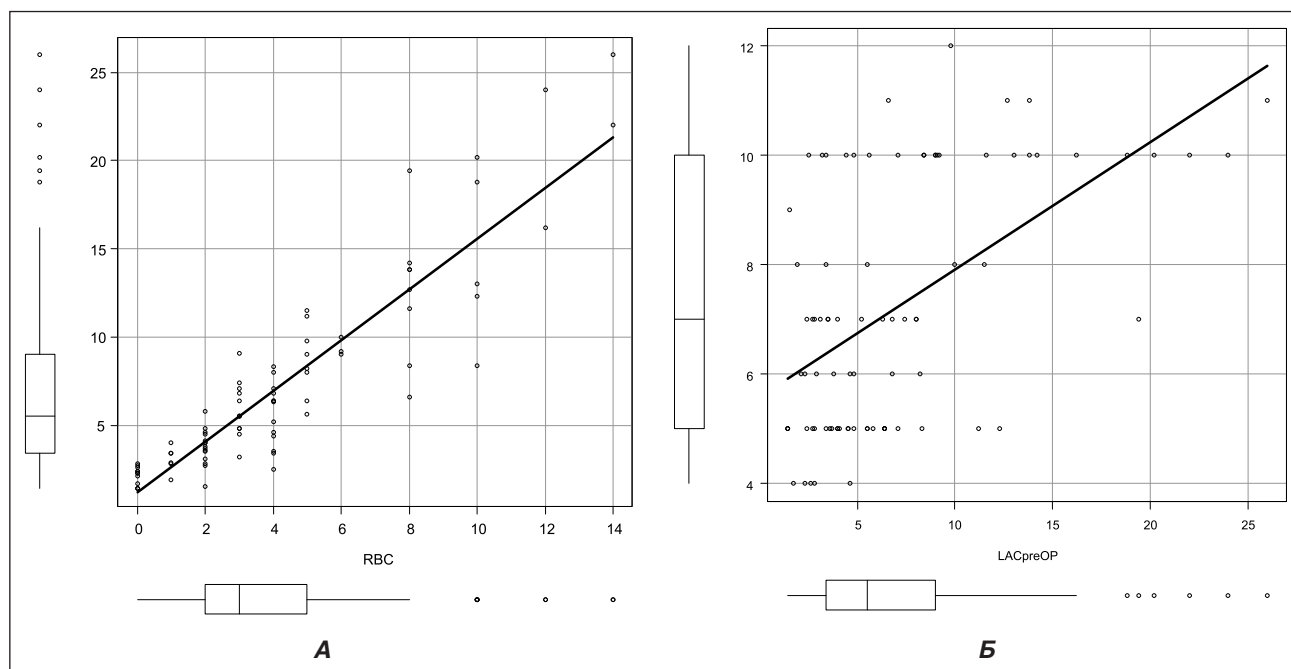


**Рисунок 2. ROC-криві тестів: А) прогнозування ризику летального випадку на основі оцінки  $Lac_{preOP}$  для поранених з БТЖ; Б) прогнозування ризику потреби у вазопресорах під час МЕ на основі оцінки  $Lac_{preOP}$  для поранених із БТЖ**

**Таблиця 3. Результати аналізу моделей логістичної регресії прогнозування ризику летального випадку за показниками лактату, КЛ на етапах дослідження у поранених із БТЖ**

№ З/П	Параметр	AUC (95% ДІ)	OR (95% ДІ)	P	Оптимальне граничне значення	Чутливість (95% ДІ)	Специфічність (95% ДІ)	Прогностичність позитивного результату (95% ДІ)	Прогностичність негативного результату (95% ДІ)
1	$Lac_{48hr}$	0,94 (0,84–1,00)	2,24 (1,39–3,60)	0,001	5,2	0,92 (0,62–0,99)	0,99 (0,93–1,00)	0,92 (0,62–0,99)	0,99 (0,93–1,00)
2	$Lac_{24hr}$	0,94 (0,85–1,00)	1,74 (1,26–2,39)	0,001	5,3	0,92 (0,62–0,99)	0,92 (0,83–0,97)	0,65 (0,38–0,86)	0,99 (0,92–1,00)
3	$Lac_{preEvac}$	0,93 (0,86–1,00)	1,56 (1,25–1,96)	0,001	6,8	0,92 (0,62–0,99)	0,89 (0,80–0,95)	0,58 (0,34–0,80)	0,99 (0,92–1,00)
4	$Lac_{preOP}$	0,93 (0,82–1,00)	1,50 (1,22–1,85)	0,001	11,6	0,92 (0,62–0,99)	0,96 (0,89–0,99)	0,79 (0,49–0,95)	0,99 (0,93–1,00)
5	$Lac_{postEvac}$	0,92 (0,83–1,00)	1,44 (1,20–1,70)	0,001	5,1	0,92 (0,62–0,99)	0,84 (0,73–0,92)	0,48 (0,27–0,69)	0,98 (0,92–1,00)
6	$Lac_{postOP}$	0,91 (0,81–0,99)	1,37 (1,16–1,61)	0,001	8,2	0,92 (0,62–0,99)	0,88 (0,78–0,94)	0,55 (0,32–0,77)	0,99 (0,92–1,00)
7	$LC_{48hr}$	0,70 (0,57–0,84)	0,98 (0,96–1,00)	0,050	–	–	–	–	–
8	$LC_{24hr}$	0,63 (0,50–0,76)	0,99 (0,97–1,01)	0,300	–	–	–	–	–
9	$LC_{preEvac}$	0,63 (0,48–0,78)	1,00 (0,98–1,02)	0,660	–	–	–	–	–
10	$LC_{postEvac}$	0,49 (0,35–0,63)	1,00 (0,98–1,02)	0,660	–	–	–	–	–
11	$LC_{postOP}$	0,48 (0,35–0,63)	1 (0,99–1,02)	0,660	–	–	–	–	–





**Рисунок 3. Поля кореляції між  $Lac_{preOP}$  та: А) потребою у гемотрансфузії протягом 1-ї доби від поранення; Б) бальною оцінкою за шкалою AdTS**

### Обговорення

БТЖ характеризується високою летальністю та займає провідне місце серед проблем військово-польової хірургії. Одним з основних завдань при наданні медичної допомоги пораненим з БТЖ є швидка та точна оцінка їхнього стану, ідентифікація поранених групи високого ризику летального наслідку з метою вчасного початку агресивних стабілізаційних заходів та виконання невідкладного оперативного втручання. Ми дослідили ефективність використання лактату як предиктора потреби у лікувальних ресурсах та ризику летального наслідку при БТЖ. З усіх доступних маркерів, що можуть відображати глибокі порушення метаболізму, спричинені гіперперфузією внаслідок крововтрати та травми (дефіцит основ, гіперглікемія), ми

обрали саме лактат крові, тому що підвищення цього показника в зазначених умовах є найбільш обґрунтованим з біохімічної точки зору. Крім того, можливість використання портативних лактометрів робить цю методику простою, дешевою та швидкою, навіть за умови використання її на передових рівнях надання медичної допомоги пораненим. Більшість існуючих робіт, присвячених використанню лактату для прогнозування наслідків лікування та оцінки тяжкості стану травмованих, фокусуються на травмі, отриманій в умовах мирного часу [2–5]. Ми виявили лише одне дослідження, проведене McNamara et al., на вибірці 67 поранених у В'єтнамі ще у 1971 році, яке, подібно до нашого дослідження, демонструє статистично значиму різницю рівня лактату між двома групами поранених

**Таблиця 4. Результати оцінки прогностичної якості моделей логістичної регресії у порядку зростання сили їхньої прогностичної значущості**

№ п/П	Параметр	AUC (95% ДІ)	OR (95% ДІ)	P	Оптимальне граничне значення	Чутливість (95% ДІ)	Специфічність (95% ДІ)	Прогностичність позитивного результату (95% ДІ)	Прогностичність негативного результату (95% ДІ)
1	$Lac_{preOP}$	0,91 (0,82–0,99)	1,70 (1,32–2,12)	0,001	8,4	0,83 (0,52–0,98)	0,90 (0,80–0,95)	0,55 (0,30–0,79)	0,97 (0,90–0,99)
2	$Lac_{postOP}$	0,89 (0,80–0,97)	1,60 (1,27–1,94)	0,001	8,2	0,75 (0,43–0,95)	0,93 (0,85–0,98)	0,64 (0,35–0,87)	0,96 (0,89–0,99)
3	$Lac_{preEvac}$	0,90 (0,82–0,97)	1,60 (1,27–2,00)	0,001	5,4	0,75 (0,43–0,95)	0,87 (0,77–0,94)	0,45 (0,27–0,71)	0,96 (0,88–0,99)
4	$LC_{postOP}$	0,58 (0,46–0,72)	1,01 (0,99–1,02)	0,260	–	–	–	–	–
5	$LC_{preEvac}$	0,56 (0,43–0,69)	1,01 (0,99–1,02)	0,240	–	–	–	–	–

[20]. Проте, на відміну від нашого дослідження, поранені були рандомізовані на групи не за наслідками лікування (на тих, хто вижили, та тих, які померли), а за тяжкістю ушкоджень — на легкопоранених та тяжкопоранених. Відповідно, аналіз взаємозв'язку між рівнем лактату крові та наслідками лікування поранених McNamara et al. не проводили. У нашому дослідженні встановлено статистично значиму різницю концентрації лактату у порівнюваних групах (поранених, які вижили, та поранених, які померли) на всіх етапах дослідження. Проте виявлена статистична закономірність ще не є достатньою для застосування її з метою прогнозування наслідків лікування поранених із БТЖ. Тому ми також побудували та проаналізували моделі логістичної регресії щодо оцінки прогностичної сили лактату відносно ризику летального наслідку, КЛ та ризику летального наслідку у поранених із БТЖ. Було встановлено, що статистична значимість лактату як предиктора ризику летального наслідку підвищується пропорційно до часу, що минув від моменту отримання поранення. Так, найвищу прогностичну силу мали моделі логістичної регресії, побудовані за лактатом, визначеним через 48 ( $Lac_{48hr}$ ) та 24 години ( $Lac_{24hr}$ ) від моменту отримання поранення, щодо прогнозування ризику летального випадку при БТЖ. Ця закономірність є досить логічною, оскільки нездатність організму пораненого нормалізувати рівень лактату протягом тривалого часу є свідченням про стійкі та надмірні розлади метаболізму в організмі пораненого, які з більшою ймовірністю призводять до загибелі. При аналізі ROC-кривої взаємозв'язку  $Lac_{preOP}$  та ризику летального наслідку ми встановили, що перевищення межового значення (cut off)  $Lac_{preOP}$  11,6 ммоль/л із чутливістю 92 % (95% ДІ 0,62–0,99 %) та специфічністю 96 % (95% ДІ 0,89–0,99 %) прогнозуватиме ризик летального наслідку. Водночас, ми виявили, що перша оцінка лактату після надходження пораненого на ПХГ —  $Lac_{preOP}$  — незначно поступається більш пізнім вимірюванням лактату з точки зору статистичної значимості, але має набагато вищу клінічну цінність, оскільки дозволяє максимально рано виявити поранених найвищого ризику летального наслідку та вчасно вжити заходів щодо стабілізації їхнього стану. Тому ми рекомендуємо враховувати саме  $Lac_{preOP}$  при проведенні комплексної оцінки поранених з БТЖ.

Беручи до уваги результати досліджень MA Régnier, ZD Dezman et al. про високу ефективність показника КЛ щодо прогнозування ризику летального наслідку у травмованих, а також критично хворих із септичним шоком (Lee SG et al.), ми перевірили справедливості зазначеної теорії щодо поранених з БТЖ [19, 21, 22]. Ми встановили, що медіани значень КЛ не відрізнялися у порівнюваних групах поранених на всіх етапах дослідження ( $p > 0,05$ ), окрім вищої медіани значення КЛ через 48 годин від поранення у групі поранених, які вижили ( $p = 0,02$ ). Такий аналіз моделей логістичної регресії взаємозв'язку КЛ на етапах дослідження та ризику летального наслідку при БТЖ показав відсутність впливу КЛ на наслідки лікування. Отриманий результат можна по-

яснити тим, що, хоча в обох групах поранених спостерігався позитивний КЛ (зменшення з часом), але у групі поранених, які померли, рівень лактату був значно вищим після отримання поранення та в силу значних системних розладів метаболізму не нормалізувався протягом тривалого часу, навіть за умови позитивного кліренсу. Щодо високої прогностичної ефективності КЛ у пацієнтів із септичним шоком (на відміну від поранених з БПЖ) варто врахувати такі фактори. Позитивний КЛ у септичних хворих є результатом нормалізації фізіологічних розладів, які є основною причиною негативних наслідків лікування. У поранених, на відміну від хворих із сепсисом, поряд з фізіологічними порушеннями завжди присутні морфологічні ушкодження, які в деяких випадках можуть бути визначальними щодо виникнення летального наслідку лікування, незважаючи на збережену здатність організму знижувати рівень лактату.

Оскільки більшість існуючих досліджень розглядають лактат лише як маркер тяжкості стану та предиктор наслідків лікування травмованих, ми вирішили додатково дослідити валідність лактату щодо прогнозування потреби у лікувальних ресурсах при наданні медичної допомоги пораненим із БТЖ [2–4, 9]. Ми виявили, що  $Lac_{preOP}$  є ефективним предиктором ризику потреби вазопресорної підтримки під час проведення ME на III рівень МЗ ЗСУ після виконання невідкладного оперативного втручання. Так, встановлене нами граничне значення  $Lac_{preOP}$  8,4 ммоль/л з чутливістю 86 % (95% ДІ 0,64–0,97 %) та специфічністю 91 % (95% ДІ 0,81–0,97 %) прогнозує ризик потреби у вазопресорній підтримці під час транспортування прооперованих поранених із БТЖ. Виявлена нами закономірність — гіперлактатемія, яка супроводжує серцево-судинну недостатність, є цілком логічною, оскільки рівень лактату починає підвищуватися ще до того, як циркуляторні розлади досягнуть проявів, видимих на рівні клінічних ознак. Ми також установили наявність сильного позитивного зв'язку між передопераційним підвищенням лактату та кількістю перелитих доз ЕКК у першу добу після отримання поранення. Виявлений взаємозв'язок може слугувати цінним аргументом при прийнятті рішення щодо необхідного об'єму гемотрансфузії, особливо протягом ранньої фази стабілізації поранених із БТЖ, коли показники серцево-судинної системи є недостатньо чутливими щодо виявлення початкових проявів геморагічного шоку внаслідок гіперактивації симпатoadреналової системи пораненого. Зазначена думка збігається з результатами дослідження J. Vandrienne et al., які вказують на вищу прогностичну значущість лактату щодо ризику значної гемотрансфузії порівняно з гіпотензією, визначеною в згаданій роботі, як зниження систолічного АТ до 90–110 мм рт.ст. [23]. Це ще раз підтверджує раціональність орієнтації на показник лактату при прийнятті рішення щодо об'єму необхідної гемотрансфузії. Ми виявили позитивний кореляційний взаємозв'язок між  $Lac_{preOP}$  та бальною оцінкою тяжкості стану за шкалою AdTS у поранених із БТЖ. Відповідно до цього підвищення,  $Lac_{preOP}$  є важливим маркером тяжкості стану поранених із БТЖ. Звісно, виявлена нами

закономірність не є підґрунтям для заміщення валідованої на великих вибірках пацієнтів шкали для оцінки тяжкості стану поранених AdTS ізольованою оцінкою лабораторного показника — лактату. Але вагомою перевагою оцінки  $Lac_{preOP}$  яка може служити корисним компонентом комплексної оцінки травмованих, є таке: можливість використання портативних лактометрів дає змогу оцінити рівень лактату максимально швидко та дійти попереднього висновку щодо стану пораненого ще до детальної оцінки характеру отриманих поранень кваліфікованим медичним персоналом, як це необхідно для бальної оцінки за шкалами.

До недоліків нашого дослідження слід віднести неврахування впливу пошкодження печінки на метаболізм лактату. Зробити це не було можливим, оскільки не існує встановлених закономірностей між ступенем пошкодження печінки та зміною КЛ. Разом з тим результати дослідження Régnier et al. вказують, що травма печінки не має значного впливу на КЛ [19, 24].

## Висновки

1. Поранені з БТЖ, які померли, мали вищі значення послідовних вимірювань лактату протягом перших 48 годин від моменту отримання поранення порівняно з пораненими, які вижили ( $p < 0,001$ ).

2. Значення лактату, оцінені при надходженні пораненого ( $Lac_{preOP}$ ) до ПХГ, мають найвищу клінічну цінність щодо прогнозування ризику летального наслідку у поранених із БТЖ, AUC = 0,93 (95% ДІ 0,82–1,00 %), OR = 1,50 (95% ДІ 1,22–1,85 %), оптимальне граничне значення (за індексом Йодена) — 11,6 ммоль/л.

3. Лактат є предиктором ризику потреби у вазопресорній підтримці при проведенні МЕ на III рівень МЗ ЗСУ: AUC = 0,91 (95% ДІ 0,82–0,99 %), OR = 1,70 (95% ДІ 1,32–2,12 %), оптимальне граничне значення (за індексом Йодена) — 8,4 ммоль/л.

4. Існує позитивний кореляційний зв'язок між лактатом та об'ємом гемотрансфузії у першу добу після поранення ( $\rho = 0,8$ ), а також між лактатом та бальною оцінкою за шкалою AdTS ( $\rho = 0,5$ ).

5. Таким чином, лактат крові є ефективним лабораторним тестом для прогнозування потреби у лікувальних ресурсах та наслідків лікування поранених із БТЖ. Можливість використання портативних лактометрів, швидкість отримання та простота інтерпретації результатів роблять досліджену методику придатною для застосування навіть на передових рівнях надання медичної допомоги пораненим, без залучення кваліфікованого медичного персоналу.

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

**Внесок авторів.** Собко І.В., Рабошук О.В. — лікування постраждалих, збір та аналіз даних, написання статті; Кураченко І.П., Бордюк Т.С. — лікування постраждалих, збір даних; Верба А.В., Асланян С.А., Хитрий Г.П., Мошківський В.М. — редагування статті.

## Список літератури

1. Лікування поранених із бойовими ушкодженнями живота (за досвідом АТО/ООС): монографія. За ред. Гуменюка К.В., Хоменка І.П., Луріна І.А. та ін.; за заг. ред. Цимбалюка В. І. Херсон: Олді+, 2022. 194 с.
2. Anatomical-functional scale of estimation of the trauma severity in wounded persons with thoracoabdominal injuries in environment of conduction of The Joint Armed Forces Operation. Zarutskyi Ya.L., Aslanyan S.A., Zhovtonozhko O.I., Oliinyk Yu.M., Forostyanyi P.P., Honcharuk V.S., Vovk M.S.
3. Cerović O, Golubović V, Spec-Marn A, Kremzar B, Vidmar G. Relationship between injury severity and lactate levels in severely injured patients. *Intensive Care Med.* 2003 Aug;29(8):1300-5. doi: 10.1007/s00134-003-1753-8. Epub 2003 Jul 9. PMID: 12904861.
4. Haseer Koya H, Paul M. Shock. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531492/>.
5. Meragalli A, Oliveira RP, Friedman G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Crit Care.* 2004 Apr;8(2):R60-5. doi: 10.1186/cc2423. Epub 2004 Jan 12. PMID: 15025779; PMCID: PMC420024.
6. Tisherman SA, Barie P, Bokhari F, Bonadies J, Daley B, Diebel L et al. Clinical practice guideline: endpoints of resuscitation. *J Trauma.* 2004 Oct;57(4):898-912. doi: 10.1097/01.ta.0000133577.25793.e5. PMID: 15514553.
7. Hamed R, Mekki I, Aouni H, Hedhli H, Zoubli A, Maaref A, Chermiti I, Bouhaja B. Base Excess usefulness for prediction of immediate mortality in severe trauma patients admitted to the Emergency department. *Tunis Med.* 2019 Dec;97(12):1357-1361. PMID: 32173805.
8. Qi J, Bao L, Yang P, Chen D. Comparison of base excess, lactate and pH predicting 72-h mortality of multiple trauma. *BMC Emerg Med.* 2021 Jul 7;21(1):80. doi: 10.1186/s12873-021-00465-9. PMID: 34233612; PMCID: PMC8262006.
9. Sammour T, Kahokehr A, Caldwell S, Hill AG. Venous glucose and arterial lactate as biochemical predictors of mortality in clinically severely injured trauma patients — a comparison with ISS and TRISS. *Injury.* 2009 Jan;40(1):104-8. doi: 10.1016/j.injury.2008.07.032. Epub 2008 Dec 30. PMID: 19117566.
10. Ward CL, Olafson SN, Cohen RB, Kaplan MJ, Bloom A, Parsikia A, Moran BJ, Leung PS. Combination of Lactate and Base Deficit Levels at Admission to Predict Mortality in Blunt Trauma Patients. *Cureus.* 2023 Jun 7;15(6):e40097. doi: 10.7759/cureus.40097. PMID: 37425498; PMCID: PMC10328425.
11. Shehu A, Kalbas Y, Teuben MPJ, Pape HC, Pfeifer R. Definition of occult hypoperfusion in trauma: A systematic literature review. *Injury.* 2023 Mar;54(3):811-817. doi: 10.1016/j.injury.2023.01.024. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36707376.
12. Fulton II MR, Schwartfeger S. EMS Tactical Damage Control Resuscitation Protocol. [Updated 2024 Jan 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599525/>.
13. Leibner E, Andreae M, Galvagno SM, Scalea T. Damage control resuscitation. *Clin Exp Emerg Med.* 2020 Mar;7(1):5-13. doi: 10.15441/ceem.19.089. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32252128; PMCID: PMC7141982.
14. Foucher CD, Tubben RE. Lactic Acidosis. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470202/>.



15. Engstrom M, Schott U, Nordstrom CH, Romner B, Reinstrup P. Increased lactate levels impair the coagulation system — a potential contributing factor to progressive hemorrhage after traumatic brain injury. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2006 Jul;18(3):2004. doi:10.1097/01.ana.0000211002.63774.8a. PMID: 16799348.
16. Andersen LW, Holmberg MJ, Berg KM, Donnino MW, Granfeldt A. In-Hospital Cardiac Arrest: A Review. *JAMA.* 2019 Mar 26;321(12):1200-1210. doi: 10.1001/jama.2019.1696. PMID: 30912843; PMCID: PMC6482460.
17. Makino J, Uchino S, Morimatsu H, Bellomo R. A quantitative analysis of the acidosis of cardiac arrest: a prospective observational study. *Crit Care.* 2005 Aug;9(4):R357-62. doi: 10.1186/cc3714. Epub 2005 May 23. PMID: 16137348; PMCID: PMC1269443.
18. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greenspan J. Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma.* 1993 Oct;35(4):584-8; discussion 588-9. doi: 10.1097/00005373-199310000-00014. PMID: 8411283.
19. Régnier MA, Raux M, Le Manach Y, Asencio Y, Gaillard J, Devilliers C, Langeron O, Riou B. Prognostic significance of blood lactate and lactate clearance in trauma patients. *Anesthesiology.* 2012 Dec;117(6):1276-88. doi: 10.1097/ALN.0b013e318273349d. PMID: 23168430.
20. McNamara JJ et al. Hyperglycemic response to trauma in combat casualties. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care.* April 1971;11(4):337-339.
21. Dezman ZD, Comer AC, Smith GS, Narayan M, Scalea TM, Hirshon JM. Failure to clear elevated lactate predicts 24-hour mortality in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015 Oct;79(4):580-5. doi: 10.1097/TA.0000000000000810. PMID: 26402531; PMCID: PMC4586044.
22. Lee SG, Song J, Park DW, Moon S, Cho HJ, Kim JY, Park J, Cha JH. Prognostic value of lactate levels and lactate clearance in sepsis and septic shock with initial hyperlactatemia: A retrospective cohort study according to the Sepsis-3 definitions. *Medicine (Baltimore).* 2021 Feb 19;100(7):e24835. doi: 10.1097/MD.00000000000024835. PMID: 33607851; PMCID: PMC7899836.
23. Vandromme MJ, Griffin RL, Weinberg JA, Rue LW 3<sup>rd</sup>, Kerby JD. Lactate is a better predictor than systolic blood pressure for determining blood requirement and mortality: could prehospital measures improve trauma triage? *J Am Coll Surg.* 2010 May;210(5):861-7,867-9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.012. PMID: 20421067.
24. Vincent JL, Quintairo A, e Silva, Couto L et al. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care.* 2016;20:257. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1403-5>.

Отримано/Received 06.10.2024

Рецензовано/Revised 17.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.10.2024

**Information about authors**

Igor Sobko, PhD, Colonel of the Medical Service, Associate Professor, Professor, Department of Military Surgery, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: sobko.i@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0003-9177-0237>

Olexandr Raboshchuk, Major of the Medical Service, Lecturer, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: raboshchuk7@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0408-2651>

Andriy Verba, MD, DSc, PhD, Professor, Major General of the Medical Service, Main Inspection of the Ministry of Defense of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: insp\_mou@post.mil.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9661-3084>

Serhii Aslanian, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Professor, Department of Military Surgery, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergeyaslanian@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4122-775X>

Grygorii Khytryi, MD, DSc, PhD, Professor, Colonel of the Medical Service, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: grighit@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7888-1771>

Volodymyr Moshkivskiy, Lieutenant Colonel of the Medical Service, Senior Lecturer, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: vovamvm@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9635-074X>

Ivan Kurachenko, Colonel of the Medical Service, Chief of the Surgical Department, Military Medical Clinical Center of the Eastern Region, Dnipro, Ukraine; e-mail: vanuxa87@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0000-0169-2502>

Taia Bordyug, Junior Lieutenant of the Medical Service, Resident of the Surgical Department, Military Medical Clinical Center of the Eastern Region, Dnipro, Ukraine; e-mail: a4615@post.mil.gov.ua; <https://orcid.org/0009-0009-8941-0498>

**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.** I.V. Sobko, O.V. Raboshchuk — treatment of injured, data collection and analysis, article writing; I.P. Kurachenko, T.S. Bordyug — treatment of injured, data collection; A.V. Verba, S.A. Aslanian, G.P. Khytryi, V.M. Moshkivskiy — article editing.

I.V. Sobko<sup>1</sup>, O.V. Raboshchuk<sup>1</sup>, A.V. Verba<sup>2</sup>, S.A. Aslanian<sup>1</sup>, G.P. Khytryi<sup>1</sup>, V.M. Moshkivskiy<sup>1</sup>, I.P. Kurachenko<sup>3</sup>, T.S. Bordyug<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Main Inspection of the Ministry of Defense of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Military Medical Clinical Center of the Eastern Region, Dnipro, Ukraine

### Blood lactate as a predictor of clinical outcomes and health-care resource needs in combat abdominal injuries

**Abstract. Background.** Combat abdominal injuries (CAI) are characterized by high mortality and occupy a leading position among the issues of battlefield surgery. It is very important to evaluate early and accurately the severity of CAI, which will allow starting correct treatment in time, preventing possible complications and improving clinical outcomes. The low sensitivity of commonly used cardiovascular parameters to detect the initial manifestations of tissue hypoperfusion induced by blood loss dictates the need to use more effective markers that reflect metabolic changes in tissues. The aim of this study is to determine the predictive efficacy of serum lactate regarding the risk of death and health-care resources

needs in patients with CAI. **Materials and methods.** We examined 86 injured servicemen with CAI who were randomized into two groups — survivors and nonsurvivors. The predictive efficacy of capillary blood lactate and its clearance regarding the risk of death and health-care resource needs in CAI were studied. Six consecutive (within 48 h) measurements of lactate and lactate clearance corresponding to each measurement (except the first) were evaluated for each patient. Logistic regression models were constructed and analyzed to assess the influence of lactate level and lactate clearance on the risk of death and need for vasopressor support during medical evacuation to the Role 3 (after performing an

emergency surgery). A correlation analysis was conducted on the association between lactate and the need for RBC transfusion, as well as assessment of the CAI severity using the Admission Trauma Score (AdTS). **Results.** In the group of nonsurvivors, lactate was higher ( $p = 0.001$ ) at all stages of the study. We determined that an increase in the lactate level at the time of admission of a victim with CAI to the forward surgical team ( $\text{Lac}_{\text{preOP}}$ ) increased the risk of death by 1.5 times for every 1 mmol/l of lactate elevation (odds ratio (OR) 1.5, 95% confidence interval (CI) 1.22–1.85), and the chances of the need for vasopressor support during medical evacuation to the Role 3 — by 1.7 times for every 1 mmol/l of lactate elevation (OR 1.7, 95% CI 1.05–1.86). A strong positive correlation ( $\rho = 0.8$ ) was found between  $\text{Lac}_{\text{preOP}}$  and the need for RBC

transfusion during the first 24 h after injury, as well as a moderate positive correlation ( $\rho = 0.5$ ) between  $\text{Lac}_{\text{preOP}}$  and CAI severity assessment on the AdTS. **Conclusions.** The results of the study indicate the high predictive efficacy of lactate regarding the risk of death (OR 1.5, 95% CI 1.22–1.85) and the need for vasopressor support during medical evacuation of victims with CAI to the Role 3 (OR 1.7, 95% CI 1.05–1.86). There was a positive correlation between lactate and the need for RBC transfusion during first 24 h after injury ( $\rho = 0.8$ ), as well as between lactate level and CAI severity according to the AdTS ( $\rho = 0.5$ ).

**Keywords:** lactate; combat abdominal injury; anesthetic management; general anesthesia; blood loss; damage control surgery; damage control resuscitation

УДК 616.12-008.311

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.8.2024.1818>Семенюк О.І.<sup>1</sup>, Сороківський М.С.<sup>2</sup>, Черняга-Ройко У.П.<sup>2</sup>, Жарінов О.Й.<sup>3</sup><sup>1</sup>Львівська обласна клінічна лікарня, м. Львів, Україна<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна<sup>3</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

## Діагностика й особливості лікування пейсмейкерної тахікардії

**Резюме.** Метою статті є аналіз клінічного випадку пацієнта із пейсмейкерною тахікардією (ПМТ). ПМТ може розвиватися лише у пацієнтів із двокамерним або трикамерним кардіостимулятором і збереженням вентрикулоатріальним проведенням. Механізмом ПМТ є штучне рієнтрі за участю кардіостимулятора. Ретельне дообстеження пацієнта, холтеровське моніторування ЕКГ та перевірка кардіостимулятора є основними стратегічними підходами для коректного встановлення діагнозу ПМТ та диференціації її з іншими видами аритмій. Для запобігання виникненню ПМТ необхідно бути добре ознайомленим із антитахікардитичними алгоритмами роботи кардіостимуляторів різних моделей. Першочергово рекомендовано завжди вмикати алгоритми автоматичної детекції й усунення ПМТ, чого переважно вже достатньо для коректної роботи пристрою. За необхідності варто додатково розглянути такі варіанти, як перепрограмування післяшлуночкового передсердного рефрактерного періоду (PVARP) та А-В затримки. При адекватному програмуванні кардіостимулятора рецидивів ПМТ переважно вдається уникнути. Довготривалий прогноз у пацієнтів із ПМТ є сприятливим.

**Ключові слова:** пейсмейкерна тахікардія; двокамерний кардіостимулятор; тахікардії з широкими комплексами; макро-рієнтрі передсердні тахікардії; тахікардіоміопатія; серцева недостатність

### Вступ

Стрімке зростання кількості пацієнтів з імплантованими пристроями зумовлено старінням популяції та частим виникненням брадіаритмій у пацієнтів похилого віку із серцево-судинними захворюваннями, які потенційно потребують встановлення електрокардіостимулятора (ЕКС). Щороку у світі імплантують до 1 млн ЕКС [1]. Контроль роботи імплантованих ЕКС, їх програмування та вчасне виявлення порушень роботи пристроїв стало невід'ємною частиною роботи не лише електрофізіологів, але й загальних кардіологів.

Одним із варіантів порушень роботи двокамерної системи кардіостимуляції є виникнення пейсмейкер-зумовленої тахікардії, або тахікардії безперервної петлі (pacemaker-mediated tachycardia, endless loop tachycardia). Ця аритмія не лише погіршує якість життя хворих, а й може бути причиною виникнення ургентних станів і погіршення прогнозу перебігу захворювання [2, 3].

Пейсмейкерна тахікардія (ПМТ) — рієнтрі тахікардія, пов'язана зі здатністю до вентрикулоатріального (ретроградного) проведення у пацієнтів з імплантованими пристроями. Після стимульованого збудження шлуночків імпульс повертається ретроградно до передсердь через АВ-вузол чи додатковий шлях проведення, відбувається збудження передсердь, яке сприймається пристроєм як власне передсердне скорочення, що призводить до позачергової стимуляції шлуночків, а отже, до виникнення умов для формування рієнтрі та запуску тахікардії (рис. 1). Антероградною ланкою кільця у такому випадку є електрод кардіостимулятора, а ретроградною — АВ-вузол або значно рідше (за його наявності) — додатковий шлях, по якому збудження проходить ретроградно зі шлуночків на передсердя.

Окрім того, до ПМТ можна віднести й інші тахіаритмії, які є специфічними для пацієнтів із кардіостимулятором: неналежний «трекінг» передсердних тахіаритмій, а також неадекватне налаштування функції частотної адаптації з надмірною реакцією сенсора на фізичне на-

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

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

Для кореспонденції: Семенюк Олег Ігорович, лікар-кардіолог інтервенційний, Львівська обласна клінічна лікарня, вул. Чернігівська, 7, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: [semeniuc.653216@gmail.com](mailto:semeniuc.653216@gmail.com); тел.: +380 (99) 283-35-98

For correspondence: Oleh Semeniuc, Interventional Cardiologist, Lviv Regional Clinical Hospital, Chernihivska st., 7, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: [semeniuc.653216@gmail.com](mailto:semeniuc.653216@gmail.com); phone: +380 (99) 283-35-98

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



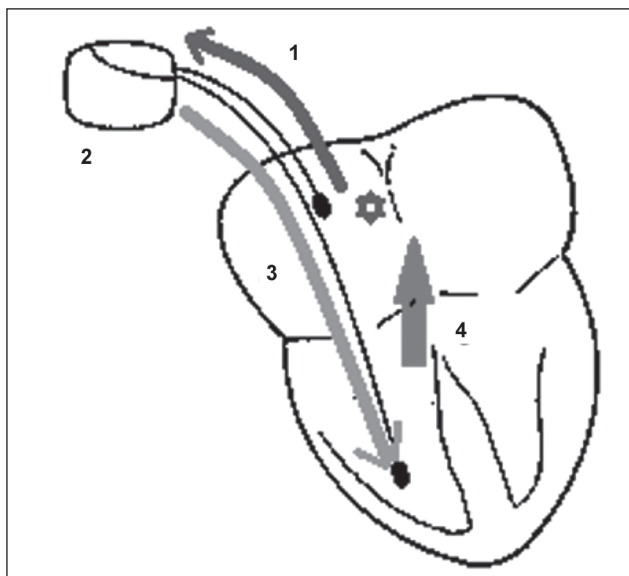


Рисунок 1. Механізм ПМТ

**Примітки:** стрілками зображено основні складники петлі рієнтри при ПМТ; 1 — проведення імпульсу від передсердя до ЕКС через передсердний електрод; 2 — запрограмована затримка в ЕКС; 3 — проведення імпульсу від ЕКС на шлуночки через шлуночковий електрод; 4 — ретроградне проведення імпульсу через АВ-вузол на передсердя.

вантаження [4–6]. Принаймні один епізод ПМТ було зафіксовано приблизно у 6 % пацієнтів із двокамерними кардіостимуляторами [4, 7].

Основними факторами, необхідними для розвитку ПМТ, є [8]:

1. Наявність у пацієнта двокамерного або трикамерного кардіостимулятора, що реєструє і передсердну, і шлуночкову активність (режим роботи — DDD або VDD).

2. Наявність ретроградного проведення зі шлуночків на передсердя (через АВ-вузол або додаткові провідні шляхи) — спостерігається приблизно у 80 % пацієнтів із синдромом слабкості синусового вузла й у 35 % пацієнтів із АВ-блокадою [9].

3. Тригерний фактор, що запускає ПМТ, — найчастіше це передсердна або шлуночкова екстрасистола.

Вчасне виявлення ПМТ, ретельне вивчення субстрату їх виникнення та відповідне перепрограмування імплантованих пристроїв дозволяє не лише покращити якість життя пацієнта, а й попередити виникнення тахікардіопатій і серцевої недостатності [3].

У цій публікації наведено клінічний випадок пацієнта з діагностованою ПМТ, проаналізовано фрагменти холтеровського моніторування ЕКГ та алгоритми роботи імплантованого пристрою, показано стратегії припинення тахікардій безперервного кола.

## Клінічний випадок

Чоловік 68 років звернувся зі скаргами на напади частого серцебиття, які супроводжувалися відчуттям дискомфорту у грудній клітці, нестачі повітря, короткочасного запаморочення. Пацієнту три роки тому було виконано пластику мітрального клапана із при-

воду мітральної недостатності ревматичного генезу. Упродовж післяопераційного періоду самопочуття задовільне, функція клапанів у нормі; було зафіксовано короткочасні пароксизми макро-рієнтри тахікардії з нерегулярним проведенням на шлуночки. Два роки тому діагностовано транзиторні симптомні епізоди повної АВ-блокади, що стало показанням до імплантації двокамерного кардіостимулятора (Medtronic Sensia SEDR01). Тривалий час у пацієнта наявна гіпертонічна хвороба, досягнуто цільових рівнів артеріального тиску на фоні комбінованої антигіпертензивної терапії валсартаном 160 мг та амлодипіном 5 мг. Антикоагулянтна терапія проводиться дабігатраном 150 мг двічі на добу. Показники лабораторних обстежень без особливостей. NT-proBNP — 120 нг/мл, швидкість клубочкової фільтрації (СКД-ЕПІ) — 95 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

Під час ехокардіографічного обстеження привертає увагу помірне збільшення індексу об'єму лівого передсердя — 32 мл/м<sup>2</sup>. Систолічна функція лівого шлуночка збережена (фракція викиду — 65 %), ознак діастолічної дисфункції немає ( $E/e' = 5,42$ ), функція клапанів у нормі, ймовірність легеневої гіпертензії низька, ознаки гіпертензивного серця (індекс маси міокарда лівого шлуночка — 125 г/м<sup>2</sup>).

На ЕКГ у 12 відведеннях — прискорений передсердний ритм із ЧСС 77 уд/хв. Реєструється позитивний зубець Р у відведенні II та двофазний (+/–) зубець Р у відведенні V1 (рис. 2).

При перевірці кардіостимулятора відзначено такі налаштування: режим роботи — DDDR; базова (мінімальна) ЧСС — 60 імп/хв в активний період і 50 імп/хв у пасивний; максимальна частота «трекінгу» (upper track rate) — 140 імп/хв; зміна режиму стимуляції (mode switch) — 150 імп/хв; максимальна частота частотної адаптації (upper sensor rate) — 130 імп/хв; стимульована А-В затримка (paced AV delay) — 150 мс, адаптивна; сенсована А-В затримка (sensed AV delay) — 120 мс, адаптивна.

Параметри стимуляції передсердного електрода: амплітуда (amplitude) — 1,5 V, адаптивна; ширина імпульсу (pulse width) — 0,4 мс, адаптивна; чутливість (sensitivity) — 0,5 mV, адаптивна; режим чутливості та стимуляції — біполярний. Параметри стимуляції шлуночкового електрода: амплітуда (amplitude) — 1,5 V, адаптивна; ширина імпульсу (pulse width) — 0,4 мс, адаптивна; чутливість (sensitivity) — 2,8 mV, адаптивна; режим чутливості та стимуляції — біполярний.

Частка власних передсердних подій (atrium sensed) — 81 %, стимульованих (atrium paced) — 19 %. Частка власних шлуночкових подій (ventricle sensed) — 30 %, стимульованих (ventricle paced) — 70 %. За період від останньої перевірки кардіостимулятора (протягом 6 місяців) зареєстровано 18 передсердних високочастотних епізодів (AHRE — atrial high rate episode): найдовший — тривалістю 15 днів, найкоротший — тривалістю 2 хв 20 с. Частота шлуночкових скорочень при цих епізодах не перевищувала 90 уд/хв. Останній передсердний високочастотний епізод був зафіксований за 5 тижнів до перевірки. Не зафіксовано жодного шлуночкового високочастотного епізоду (VHRE — ventricular high rate episode).

Виконано перевірку параметрів обох електродів. Передсердний електрод: сигнал (sensing) — 2,0–2,8 mV, поріг стимуляції (threshold) — 0,5 V, опір (impedance) — 478 ohm. Шлуночковий електрод: сигнал (sensing) — 8–11 mV, поріг стимуляції (threshold) — 0,5 V, опір (impedance) — 439 ohm. Такі результати перевірки свідчать про нормальні електрофізіологічні параметри обох електродів.

Для уточнення генезу пароксизмів тахікардії й оцінки роботи імплантованого пристрою пацієнту проведено холтерівське моніторування ЕКГ у модифікованих біполярних відведеннях I–VI та VI (система моніторування DIACARD, Україна).

Під час холтерівського моніторування ЕКГ фіксувався власний передсердний ритм та епізоди стимульованих комплексів PQRS із ЧСС 60 уд/хв в активний період і з ЧСС 50 уд/хв у нічний, зареєстровані епізоди ПМТ із ЧСС ~ 130 уд/хв (рис. 3, 4).

Протягом обстеження у пацієнта зафіксовано декілька епізодів тахікардії такої ж морфології, що не були припинені антитахікардитичним механізмом кардіостимулятора (рис. 5).

При аналізі фрагментів ЕКГ зі стійкими тахікардіями зафіксовано хвилі F передсердної макро-ріентри тахікардії з частотою ~ 260 уд/хв, які проводилися на шлуночки через шлуночковий електрод кардіостимулятора із кратністю 2 : 1 та частотою ~ 130 уд/хв (рис. 6).

Після завершення холтерівського моніторування виконано повторну перевірку ЕКС. Насамперед ми переконалися, що увімкнено автоматичну детекцію і можливість усунення ПМТ (PMT intervention — ON). З моменту останньої перевірки кардіостимулятором було зафіксовано 5 коротких передсердних високочастотних епізодів (AHRE) тривалістю не більше 2 хв, що збігалися у часі із зареєстрованими епізодами макро-ріентри тахікардії із проведенням 2 : 1 на холтер-ЕКГ. Часті короткі епізоди (по 9 комплексів) ПМТ не були відзначені у пам'яті ЕКС як високочастотні епізоди, оскільки ЧСС під час тахікардії не досягала мінімальної ЧСС, яка підпадає під критерії високочастотного епізоду (частота передсердних і шлуночкових скорочень 130 уд/хв, при запрограмованому mode switch — 150 уд/хв) а також тому, що ці епізоди ПМТ трактуються як коректно усунуті за допомогою функції PMT intervention. Повторюваність епізодів тахікардії по 9 комплексів є характерною для такого антитахікардитичного алгоритму у кардіостимуляторів моделі Medtronic. Цей алгоритм полягає у тому, що кардіостимулятор протягом 8 комплексів QRS детектує тахікардію. Якщо вона відповідає критеріям ПМТ, після останнього комплексу QRS кардіостимулятор подовжує інтервал післяшлуночкового передсердного рефрактерного періоду (PVARP — post ventricular atrial refractory period), що переважно

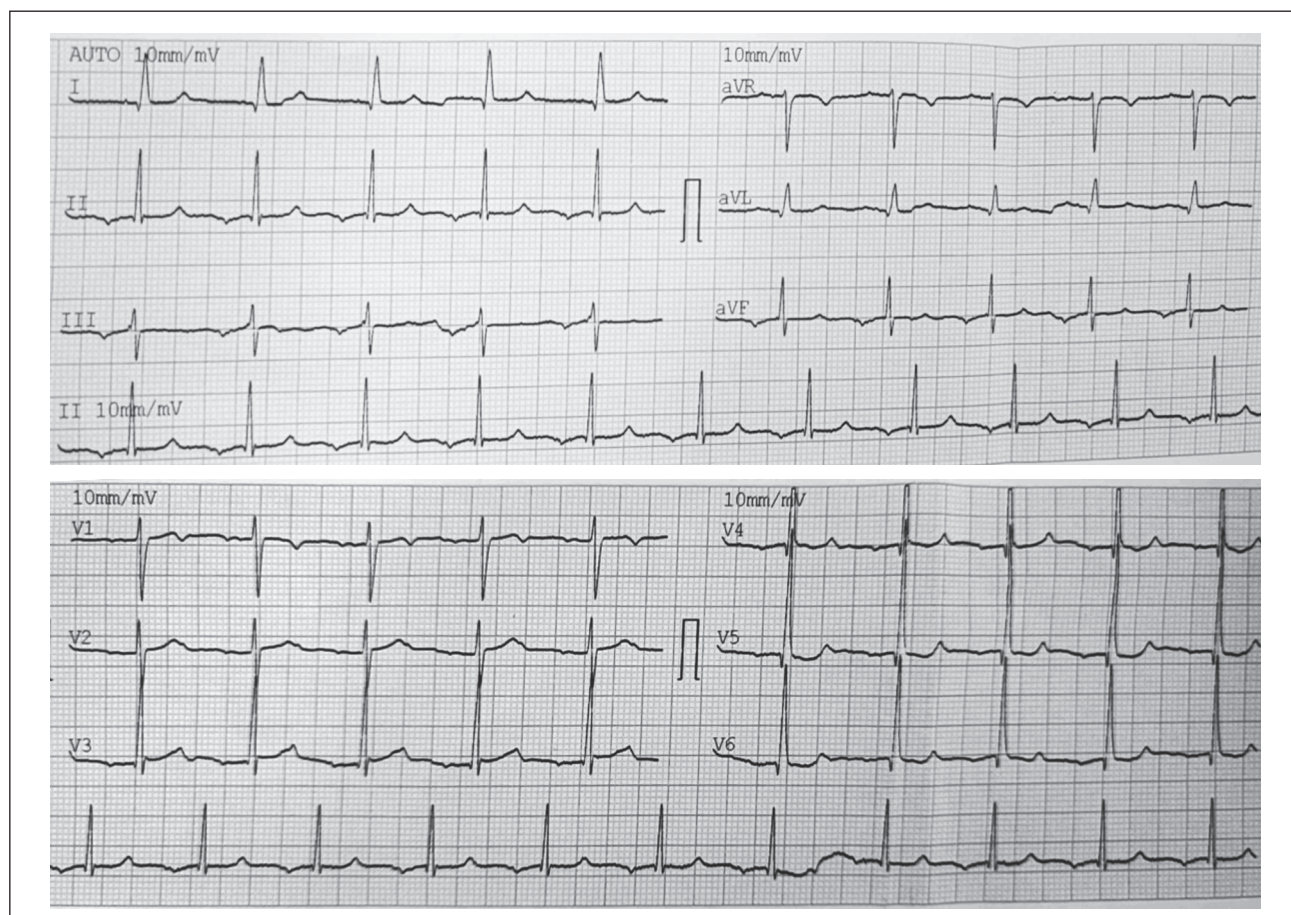


Рисунок 2. ЕКГ при зверненні: прискорений передсердний ритм



зупиняє тахікардію за рахунок того, що наступна передсердна подія потрапляє у рефрактерний період, і тахікардія припиняється за рахунок переривання петлі рентрі.

Також було перепрограмовано інтервал PVARP: подовжено його із 250 до 280 мс та увімкнено автоматичне регулювання PVARP (Auto) (рис. 7). Ці зміни були спрямовані на те, щоб ретроградний зубець P потрапляв у зону рефрактерного періоду (PVARP), що дозволило б запобігти початку ПМТ.

Після перепрограмування кардіостимулятора пацієнт суб'єктивно відчув значне покращення, епізодів прискореного серцебиття стало значно менше. Під час повторного холтеровського монірування ЕКГ пароксизмів ПМТ не зафіксовано.

### Обговорення

Пацієнт із ПМТ може скаржитися на епізоди прискореного серцебиття, загальної слабкості, дискомфорту у грудній клітці, запаморочення. Іноді такі пацієнти

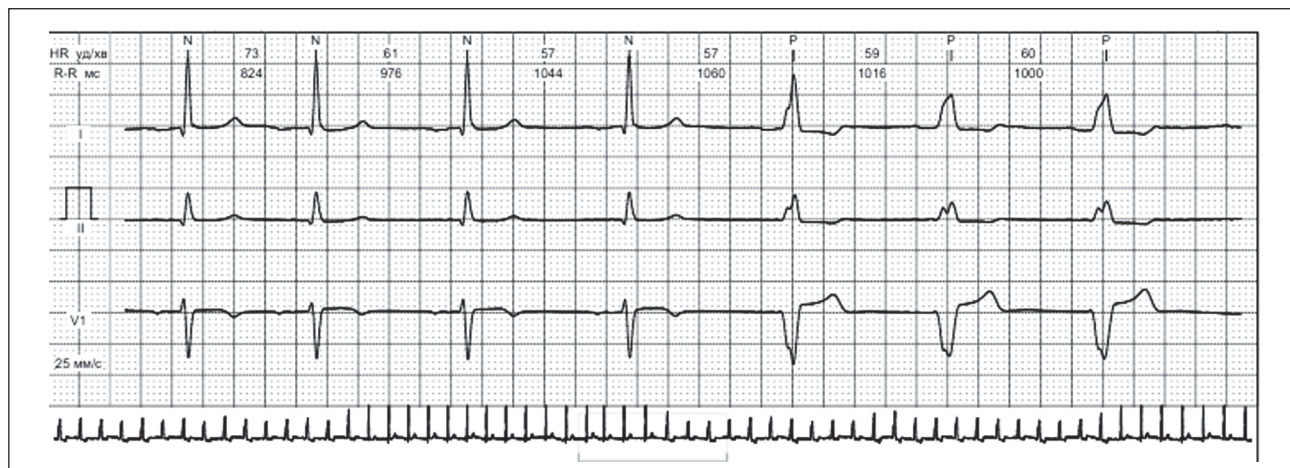


Рисунок 3. Фрагмент запису холтеровського монірування ЕКГ без відчуття тахікардії

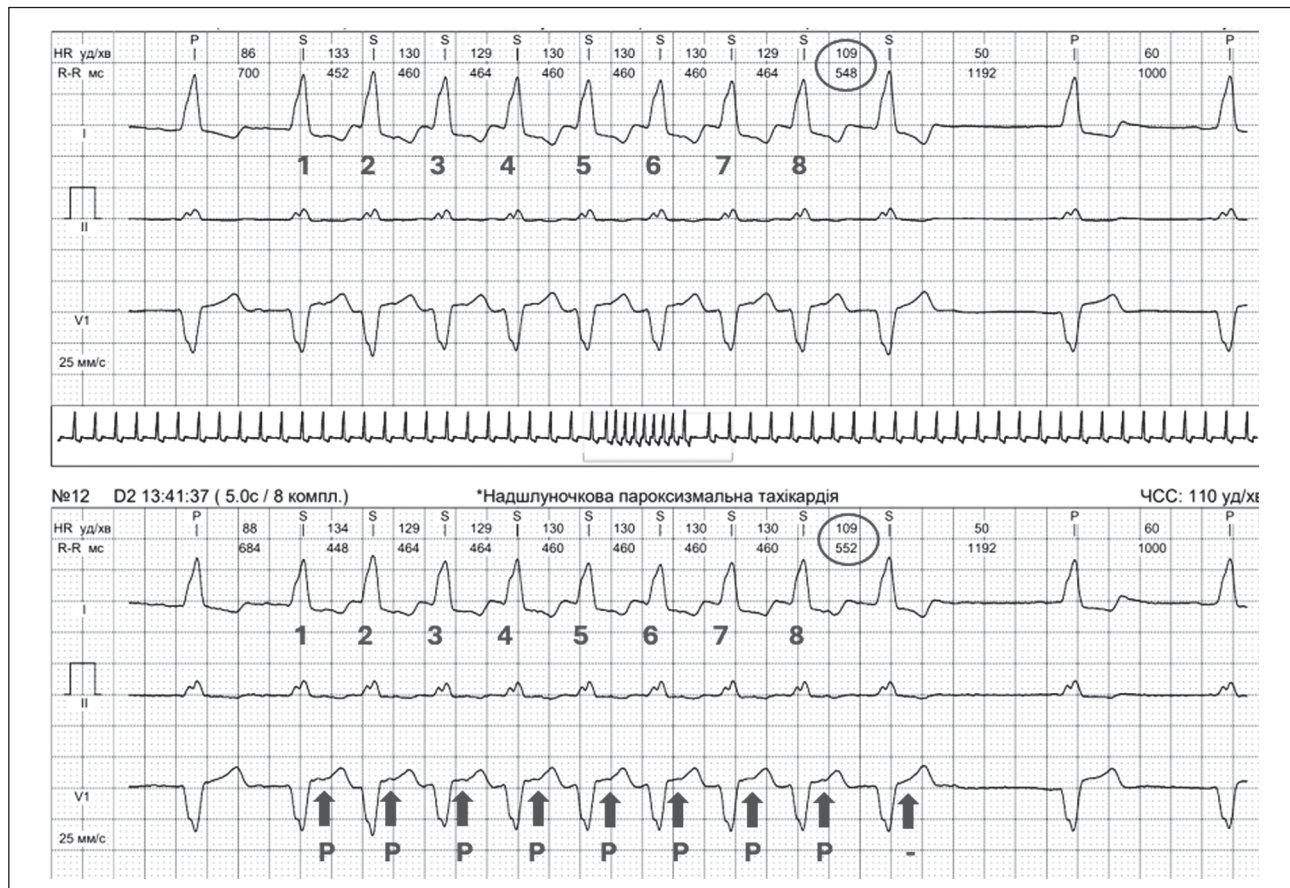


Рисунок 4. Епізод ПМТ з ЧСС ~ 130 уд/хв у пацієнта з імплантованим двокамерним кардіостимулятором (Medtronic). Детекція ПМТ — 8 комплексів. Дев'ятий комплекс — подовження інтервалу R-R (з 460 до 550 мс) із припиненням тахікардії. Стрілками відзначено ретроградні зубці P після кожного комплексу QRS. Після останнього комплексу QRS відсутній зубець P



можуть бути зовсім безсимптомними. Діагноз можна встановити за допомогою холтерівського монірування ЕКГ, а також при перевірці кардіостимулятора.

Основними ознаками ПМТ під час холтерівського монірування є однакова графіка QRS звичайних стимульованих комплексів і комплексів QRS тахікардії, наявність ретроградного негативного зубця Р після кожного комплексу QRS, а також переважно початок тахікардії після передсердної або шлуночкової екstrasистоли. Для того, щоби достовірно оцінити, чи є комплекс QRS власним чи стимульованим, варто на час монірування увімкнути уніполярну кардіостимуляцію.

дії, наявність ретроградного негативного зубця Р після кожного комплексу QRS, а також переважно початок тахікардії після передсердної або шлуночкової екstrasистоли. Для того, щоби достовірно оцінити, чи є комплекс QRS власним чи стимульованим, варто на час монірування увімкнути уніполярну кардіостимуляцію.

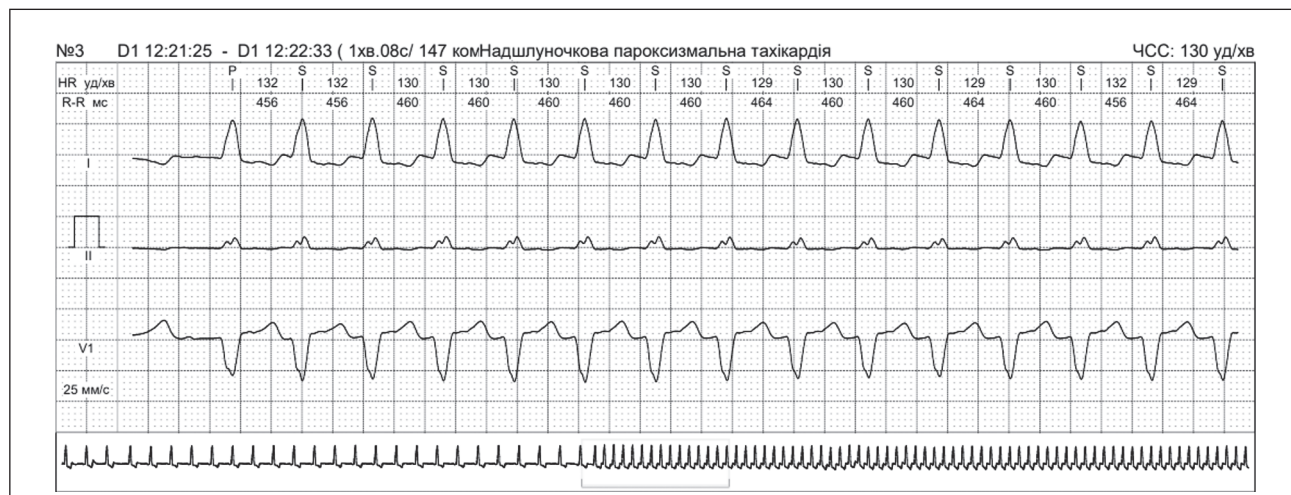


Рисунок 5. Стійкий епізод тахікардії такої ж морфології з ЧСС ~ 130 уд/хв тривалістю 1 хв 8 с



Рисунок 6. Фрагмент холтерівського монірування у пацієнта із передсердною макро-ріентрі тахікардією та стимуляцією шлуночків 2 : 1. Стрілками позначено хвили F, яких удвічі більше, ніж стимульованих QRS

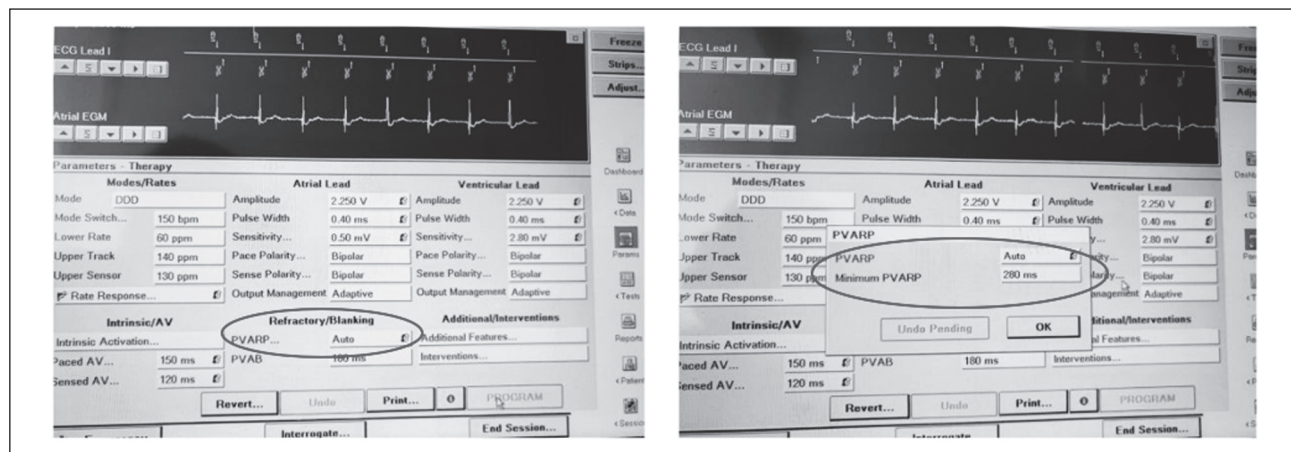


Рисунок 7. Перепрограмування інтервалу PVARP на програматорі Medtronic. Змінено PVARP на адаптивний (Auto), мінімальне значення встановлено 280 мс

У цьому випадку перед кожним стимульованим комплексом видно виражений «спайк» — артефакт спрацьовування ЕКС. У деяких сучасних холтерівських системах є функція детекції імпульсів кардіостимулятора, що теж суттєво полегшує діагностику ПМТ.

Способи зняття нападу ПМТ:

1) прикладання магніту до кардіостимулятора — переводить його в асинхронний режим роботи (DOO або VOO), внаслідок чого аритмія припиняється;

2) вагусні проби — спричиняють вентрикулоатріальну блокаду та припиняють аритмію;

3) бета-адреноблокатори, недигідропіридинові антагоністи кальцію — механізм зупинки аритмії такий самий, як і при вагусних пробах.

Для профілактики та припинення ПМТ ключовим є правильне програмування кардіостимулятора [6, 10]. Найпростіший спосіб — програмування довшого інтервалу PVARP. Якщо PVARP довший, ніж швидкість вентрикулоатріального проведення, передсердна подія сприйметься у рефрактерний період (Ar — atrial refractory), тому після неї не виникне стимульованого шлуночкового імпульсу. У більшості моделей застосовують подовження інтервалу PVARP до певного показника: Medtronic — 400 мс, Boston Sc. — 500 мс, Microport-Sorin — 500 мс, Biotronic — на 50 мс більше, ніж час вентрикулоатріального проведення. У кардіостимуляторах моделі Abbott після детектованого ретроградного зубця P відбувається одноразовий пропуск шлуночкової стимуляції та передсердна стимуляція через 330 мс після детекції останнього зубця P.

Варто зауважити, що занадто довгий PVARP може провокувати проведення 2 : 1 на вищій ЧСС при фізичних навантаженнях, що погано переноситься пацієнтами. Крім того, допоміжним є використання адаптивного PVARP та/або атріовентрикулярної затримки, що забезпечує коректну роботу пристрою при різній базовій ЧСС. Також адаптивний PVARP забезпечує подовження рефрактерності при шлуночкових екстрасистолах, що теж запобігає виникненню ПМТ.

Іноді необхідне вимкнення автоматичних алгоритмів подовження атріовентрикулярної затримки. Це доцільно робити, коли подовження інтервалу P-Q провокує запуск ПМТ [7].

ПМТ може виникати при автоматичному вимірюванні передсердного порогу стимуляції, у момент «втрати стимуляції» (loss of capture). При виявленні такого феномена рекомендовано вимкнути автоматичне вимірювання порогу стимуляції передсердь [9]. Натомість програмування нижчої чутливості передсердь не рекомендоване у зв'язку з низькою ефективністю та високою ймовірністю епізодів недостатньої чутливості («гіпосенсінгу») власних передсердних подій.

Для коректної роботи ЕКС функція автоматичної детекції та зняття ПМТ повинна бути увімкненою [3, 4]. У кардіостимуляторах моделей Abbott, Boston Sc. та Biotronic ця функція доступна для програмування та за замовчуванням увімкнена. У кардіостимуляторах Medtronic функція доступна для програмування та за замовчуванням вимкнена. У кардіостимуляторах

Microport-Sorin функція завжди увімкнена та недоступна для програмування. Алгоритм детекції ПМТ спрацьовує при 8 (Medtronic, Abbott, Biotronic, Microport-Sorin) або 16 (Boston Sc.) послідовних циклах Vp-As (ventricle paced — atrium sensed) [3]. Обов'язковий критерій для детекції ПМТ у більшості моделей — досягнення певної ЧСС. У Boston Sc. ЧСС повинна досягати рівня максимальної запрограмованої ЧСС (maximum tracking rate), у Biotronic — понад 100 уд/хв, у Microport-Sorin — інтервал зчеплення при тахікардії повинен бути понад 470 мс. В Abbott є можливість програмування цього показника. Натомість у кардіостимуляторах моделі Medtronic відсутній критерій досягнення певної ЧСС для детекції ПМТ.

Діагноз ПМТ не завжди легко встановити, тож важливо диференціювати її з іншими тахікардіями із широкими комплексами QRS. Диференційну діагностику необхідно проводити:

1) із тахікардією, зумовленою неадекватним «трекінгом» передсердних тахіаритмій: кардіостимулятор стимулює шлуночки з надмірно високою ЧСС при високочастотних передсердних епізодах. Для диференціації від ПМТ необхідна ретельна оцінка передсердної активності: можна виявити передсердну тахікардію, тріпотіння або фібриляцію передсердь, кількість зубців P часто переважає кількість зубців QRS. Натомість при ПМТ кількість P і QRS завжди однакова, після кожного QRS є ретроградний зубець P. Зазвичай коригується програмно, за допомогою зниження верхньої межі «трекінгу» (upper track rate) та межі ЧСС для автоматичного переходу режиму DDD у DDI (mode swich) — це дозволяє запобігати високій частоті шлуночкової стимуляції при передсердних тахіаритміях;

2) надмірною чутливістю сенсора частотної адаптації — кардіостимулятор надто «розганяє» ЧСС при фізичному навантаженні [5]. Коригується зменшенням чутливості сенсора частотної адаптації;

3) шлуночковими тахікардіями — ключовою для диференціації є зміна морфології комплексів QRS під час тахікардії порівняно з морфологією стимульованих комплексів, наявність інших ознак, характерних для шлуночкової тахікардії [11];

4) надшлуночковими тахікардіями з аберантним проведенням на шлуночки — морфологія комплексів QRS також буде відрізнятися від стимульованих QRS.

У наведеному клінічному випадку аналіз холтерівського моніторингу та перевірка ЕКС допомогли встановити наявність двох різних за механізмом тахікардій: коротких пароксизмів ПМТ, зупинених за рахунок спрацювання антитахікардитичного алгоритму, а також більш стійких епізодів макро-ріентри передсердної тахікардії із проведенням 2 : 1. Особлива складність диференційної діагностики полягала у подібності цих тахікардій і майже ідентичній ЧСС.

Розуміння механізму аритмії дозволяє поліпшити результати лікування. У згаданого пацієнта встановлення діагнозу ПМТ та перепрограмування кардіостимулятора дозволило усунути аритмію та поліпшити самопочуття.



## Висновки

ПМТ є досить поширеною аритмією у пацієнтів із кардіостимуляторами. При тривалих і частих епізодах ПМТ, які більшість пацієнтів відчувають суб'єктивно, у пацієнта можуть погіршуватися показники системної гемодинаміки, що суттєво збільшує можливість наростання ознак серцевої недостатності, проте при оптимальному перепрограмуванні кардіостимулятора у переважній більшості випадків вдається уникнути рецидивів тахікардії та забезпечити сприятливий довготривалий прогноз.

Знання принципів детекції й алгоритмів припинення ПМТ кардіостимуляторами різних моделей дозволяє ефективніше запобігати її виникненню, краще розпізнавати та лікувати.

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

**Внесок авторів.** Семенюк О.І., Сороківський М.С., Черняга-Ройко У.П. — огляд літератури, збір матеріалу, написання статті, формування висновків; Жарінов О.Й. — редагування тексту.

## Список літератури

1. Aktaa S, Abdin A, Arbelo E, Burri H, Vernooy K, Blomström-Lundqvist C, et al. *European Society of Cardiology Quality Indicators for the care and outcomes of cardiac pacing: developed by the Working group for Cardiac Pacing Quality Indicators in collaboration with the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology.* *Europace.* 2022;24:165-72. doi: 10.1093/europace/euab193. PMID: 34455442; PMCID: PMC8742626.

2. Srivastava R, Prasad A. *Symptomatic Refractory Pacemaker Mediated Tachycardia, Cause and its Management.* *Interv Cardiol J.* 2019;5(2):1.

3. Bera D, Halder A, Ray A, Bhattacharyya D, Bhattacharyya K, Agarwal KK, et al. *Endless loop tachycardia among patients with devices having advanced preventive algorithms: A case series and brief review.* *Pacing Clin Electrophysiol.* 2024. doi: 10.1111/pace.15033. Online ahead of print.

4. Abu-haniyeh A, Hajouli S. *Pacemaker Mediated Tachycardia.* *StatPearls [Internet]. 2024 Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.*

5. Gill R, Meghrajani V. *Pacemaker-Mediated Tachycardia: A Case Report.* *Cureus.* 2022;14(7):e26583. doi: 10.7759/cureus.26583.

6. Monteil B, Ploux S, Eschalier R, Ritter P, Haissaguerre M, Koneru JN, et al. *Pacemaker-Mediated Tachycardia: Manufacturer Specifics and Spectrum of Cases.* *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;38(12):1489-98. doi: 10.1111/pace.12750. Epub 2015 Nov 5. PMID: 26403498.

7. Alasti M, Machado C, Rangasamy K, et al. *Pacemaker-mediated arrhythmias.* *J Arrhythmia.* 2018;34:485-492. doi: 10.1002/joa3.12098. PMID: 30327693; PMCID: PMC6174501.

8. Jastrzębski M. *Pacemaker-mediated tachycardia: What is the mechanism?* *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018;41(11):1549-1551. doi: 10.1111/pace.13489. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30191581.

9. Richter S, Muessigbrodt A, Salmas J, Doering M, Wetzel U, Arya A, Hindricks G, Brugada P, Israel CW. *Ventriculoatrial conduction and related pacemaker-mediated arrhythmias in patients implanted for atrioventricular block: an old problem revisited.* *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3300-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.04.044. Epub 2013 Apr 29. PMID: 23639463.

10. Oseran D, Ausubel K, Klementowicz PT, Furman S. *Spontaneous endless loop tachycardia.* *Pacing Clin Electrophysiol.* 1986;9(3):379-86. doi: 10.1111/j.1540-8159.1986.tb04492.x. PMID: 2423979.

11. Whitaker J, Wright MJ, Tedrow U. *Diagnosis and management of ventricular tachycardia.* *Clin Med (Lond).* 2023;23(5):442-448. doi: 10.7861/clinmed.2023-23.5.Cardio3. Epub 2023 Sep 29. PMID: 37775174; PMCID: PMC10541285.

12. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al., ESC Scientific Document Group. *2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA).* *Europ Heart J.* 2021;42(35):3427-3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehac075. PMID: 34455430.

13. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett CN, 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.* *Heart Rhythm.* 2019;16:e128-e226. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.048. PMID: 30412709.

Отримано/Received 05.10.2024

Рецензовано/Revised 16.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.10.2024

### Information about authors

Oleh Semeniuk, Interventional Cardiologist, Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine; e-mail: semeniuc.653216@gmail.com; phone: +380 (99) 283-35-98; https://orcid.org/0009-0008-6732-0574

Mykhaylo Sorokivskyy, PhD in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of X-Ray Diagnostics, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: msorokivskyy1@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-0872-4145

Ulyana Chernyaha-Royko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of X-Ray Diagnostics, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: sml@doctor.com; https://orcid.org/0000-0003-0986-0325

Oleg Zharinov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Functional Diagnostics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: oleg\_zharinov@hotmail.com; https://orcid.org/0000-0002-4089-9757

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

**Authors' contribution.** O.I. Semeniuk, M.S. Sorokivskyy, U.P. Chernyaha-Royko — review of literature, collection of material, writing of an article, formation of conclusions; O.Y. Zharinov — text editing.



O.I. Semeniuk<sup>1</sup>, M.S. Sorokivskyi<sup>2</sup>, U.P. Chernyaha-Royko<sup>2</sup>, O.Y. Zharinov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

<sup>2</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

<sup>3</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Diagnosis and peculiarities of the treatment of pacemaker-mediated tachycardia

**Abstract.** The purpose of this article is to analyze a clinical case of pacemaker-mediated tachycardia. It can develop only in patients with dual-chamber or biventricular pacemakers and preserved ventriculoatrial conduction. The mechanism of pacemaker-mediated tachycardia is re-entry between pacemaker and conduction system. A thorough examination of a patient, Holter ECG monitoring, and pacemaker interrogation are the main strategic approaches for correctly diagnosing PMT and differentiating it from other types of arrhythmias. To prevent the occurrence of PMT, it is necessary to be familiar with the antitachycardia algorithms of various pacemaker

models. It is primarily recommended to always activate the algorithms for automatic detection and elimination of PMT, which is usually sufficient for the proper functioning of the device. If necessary, additional measures such as reprogramming the postventricular atrial refractory period and AV delay should be considered. With appropriate pacemaker programming, recurrences of PMT can mostly be avoided. The long-term prognosis for patients with PMT is favorable.

**Keywords:** pacemaker-mediated tachycardia; dual-chamber pacemaker; wide complex tachycardia; macro-reentrant atrial tachycardia; tachycardiomyopathy; heart failure



«Аксімед»  
завжди  
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

# ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ  
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



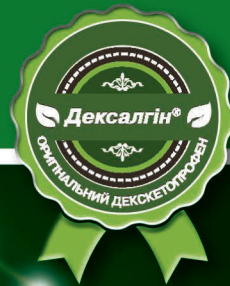
AKSIMED.UA • 044 390 00 55



Симптоматичне лікування гострого болю <sup>1,2,3,\*</sup>

# Дексалгін®

декскетопрофену трометамол



**ШВИДКА** <sup>3-5</sup> та **ЕФЕКТИВНА** <sup>1,6-10</sup>  
**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. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну  $\leq 59$  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. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну  $\leq 59$  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. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну  $\leq 59$  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. Небажаний дії препарату можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Перед застосуванням розчинити вміст всієї 1 пакету у склянки води та добре перемішати для кращого розчинення. Отриманий розчин слід приймати відразу після приготування. Дексалгін® саше призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів. **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.

<sup>1</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® ін'єкт від 03.03.2023 р. № 428, РП № UA/9258/01/01. <sup>2</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® саше від 03.03.2023 р. № 428, РП № UA/9258/02/01. <sup>3</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® ін'єкт від 18.10.2023 р. № 1808, РП № UA/3764/01/01. <sup>4</sup> Sanchez-Carpene J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003, 23:139-152. <sup>5</sup> Barbojn MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001, 40:245-262. <sup>6</sup> 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. <sup>7</sup> Metscher B, et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr Med Onk 2000, 118:147-151. <sup>8</sup> 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. <sup>9</sup> 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. <sup>10</sup> 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 тяжкості (Дексалгін® ін'єкт) та сильного (Дексалгін® ін'єкт) 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.