

ГО "УКРАЇНЬСЬКА АСОЦІАЦІЯ АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ"  
"PO "UKRAINIAN SOCIETY of ANESTHESIOLOGY and INTENSIVE CARE"  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ  
BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

Українська Асоціація  
Анестезіології та  
Інтенсивної Терапії

p-ISSN 2519-2078  
e-ISSN 2520-226X  
<http://doi.org/10.25284/2519-2078>

# Pain, Anaesthesia & Intensive Care

## Біль, знеболення та інтенсивна терапія

**№4 (109) 2024**

Рецензований науковий медичний журнал  
The peer-reviewed scientific medical journal

заснований у листопаді 1997  
року виходить 4 рази на рік  
established in November 1997  
quarterly

Індексується в наукометричних базах і каталогах / Journal Indexing, в тому числі

CrossRef, Vernadsky National Library of Ukraine, WorldCat®, Google  
Scholar, Наукова періодика України, Open AIRE, BASE, ICMJE,  
ResearchBib - Academic Resource Index, Index Copernicus

### Засновники

Громадська організація «Українська асоціація Анестезіології та інтенсивної терапії»,  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

### Свідоцтво про державну реєстрацію

КВ 22531-12431 ПР від 01.02.2017

Журнал внесено до **Переліку наукових фахових видань України**, в яких можуть публікуватися  
результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та  
ступеня доктора філософії (**Категорія "Б"**)

Накази МОН України №1413 від 24.10.2017; № 409 від 17.03.2020

### Адреса редакції:

Україна, Київ, 01133, Лабораторний пров., 14–20,  
тел./факс: (044) 529-24-72 e-mail: [aaukr@aaukr.org](mailto:aaukr@aaukr.org)  
<http://www.aaukr.org/>

### Editorial address:

Ukraine, Kyiv, 01133, Laboratornyi prov., 14-20,  
phone/fax: (044) 529-24-72 e-mail: [aaukr@aaukr.org](mailto:aaukr@aaukr.org)  
<http://www.aaukr.org/>



Надруковано на безкислотному папері.  
The journal is printed on acid-free paper.

© Українська асоціація анестезіології та інтенсивної терапії, 2024  
© Ukrainian Society of Anesthesiology and Intensive Care, 2024

Київ, 2024

Підписний індекс / 21922  
Subscription index

Українська Асоціація  
Анестезіології та  
Інтенсивної Терапії

online version  
<http://jpaic.aaukr.org>

**Головний редактор**

Ю.Л. Кучин, д.мед.н., проф., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Україна

**Заступник головного редактора**

С.О. Дубров, д.мед.н., проф., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Україна

**Редакційна колегія**

К.Ю. Белка, д.мед.н., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна

С.І. Воротинцев, д.мед.н., професор, Запорізький Державний медико-фармацевтичний університет, Україна

М.А. Георгіянц, д.мед.н., проф., Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

М.Л. Гомон, д.мед.н., проф., Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна

В.Р. Горошко, к.мед.н., Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», Україна

С.М. Гриценко, д.мед.н., проф., ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України, Україна

Д.О. Дзюба, д.мед.н., проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Україна

Д.В. Дмитрієв, д.мед.н., проф., Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна

О.М. Клігуненко, д.мед.н., проф., Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ю.Ю. Кобеляцький, д.мед.н., проф., Дніпровський державний медичний університет, Україна

О.В. Кравець, д.мед.н., проф., Дніпровський державний медичний університет, Україна

І.І. Лісний, д.мед.н., проф., Національний інститут рака, Україна

О.А. Лоскутов, д.мед.н., проф., Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Україна

Н.В. Матолінець, д.мед.н., проф., «Багатопрофільна клінічна лікарня швидкої медичної допомоги та інтенсивних методів лікування «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова», Україна

А.П. Мазур, д.мед.н., проф., Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова АМН України

Я.М. Підгірний, д.мед.н., проф., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Україна

М.М. Пилипенко, д.мед.н., Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Україна

Г.І. Постернак, д.мед.н., проф., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Україна

О.Ю. Сорокіна, д.мед.н., проф., Дніпровський державний медичний університет, Україна

Р.О. Ткаченко, д.мед.н., проф., Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Україна

І.І. Тітов, д.мед.н., проф., Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Л.В. Усенко, д.мед.н., проф., Дніпровський державний медичний університет, Україна

У.А. Фесенко, д.мед.н., проф., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Україна

О.В. Царьов, д.мед.н., проф., Дніпровський державний медичний університет, Україна

В.І. Черній, д.мед.н., проф., Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Україна

М. Малець-Мілевська, д.мед.н., проф., Автономна державна клінічна лікарня ім. проф. Вітольда Орловського

Центру післядипломної медичної освіти, Польща С. Клек, д.мед.н., проф., Багатопрофільна лікарня ім. Стенлі Дудріка, Польща

Р. Мейер, д.мед.н., проф., Університетська клініка Кантонспітал Листаль, Швейцарія

П. Сінгер, д.мед.н., проф., Медичний центр Рабіна, Ізраїль О. Злотнік, д.мед.н., проф., Університет Бен-Гуріона в Негеві, Ізраїль

В. Зельман, д.мед.н., проф., Медична школа Кека Університету Південної Каліфорнії, США

Х. Е. М'юір, д.мед.н., проф., Медична школа Кека Університету Південної Каліфорнії, США

Свідоцтво про державну реєстрацію

КВ 22531-12431 ПР від 01.02.2017

Рекомендовано Вченою Радою Національного медичного університету імені О.О.Богомольця

Протокол № 4 від 28 листопада 2024 р.

**Мови видання:** українська, англійська

Підписано до друку 28.11.2024 р. Наклад 1000 прим. Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк.  
Комп'ютерна верстка та друк Видавництво "КІМ", м. Київ, вул. О. Прицака, 3, К-01-02("Т"), оф. 35  
на замовлення ГО "УААІТ". Зам. № 18-24

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе  
рекламодавець. При копіюванні активне посилання  
на матеріал обов'язкове.



Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

online version  
<http://jpaic.aaukr.org>

**Chief Editor:** Yu.L. Kuchyn, MD, PhD, prof., Bogomolets National Medical University, Ukraine

**Vice Chief Editor:** S.O. Dubrov, MD, PhD, prof., Bogomolets National Medical University, Ukraine

**Editorial Board:**

K.Yu. Bielka, MD, PhD, Bogomolets National Medical University, Ukraine

S.I. Vorotyntsev, MD, PhD, prof., Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

M.A. Georgiyants, MD, PhD, prof., Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

M.L. Gomon, MD, PhD, prof., National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine

V.R. Horoshko, MD, PhD, National military medical clinical center "Main military clinical hospital", Ukraine

S.M. Grytsenko, MD, PhD, prof., State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Ukraine

D.O. Dziuba, MD, PhD, prof., Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ukraine

D.V. Dmytriiev, MD, PhD, prof., National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

O.M. Klygunenko, MD, PhD, prof., Dnipro State Medical University, Ukraine

Iu.Iu. Kobelyatsky, MD, PhD, prof., Dnipro State Medical University, Ukraine

O.V. Kravets, MD, PhD, prof., Dnipro State Medical University, Ukraine I.I. Lisnyi, MD, PhD, prof., National Cancer Institute, Ukraine

O.A. Loskutov, MD, PhD, prof., Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

N.V. Matolynets, MD, PhD, prof., Municipal Non-Profit Enterprise "Multiprofile Clinical Hospital of Intensive Therapy and Emergency Medical Care "City Non-Profit Enterprise "First Lviv Territorial Medical Association", Ukraine

A.P. Mazur, MD, PhD, prof., Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery, Ukraine

Ya.M. Pidhirny, MD, PhD, prof., Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

M.M. Pylpenko, MD, PhD, Romodanov Neurosurgery Institute, Ukraine.

G.I. Posternak, MD, PhD, prof., Bogomolets National Medical University, Ukraine

O.Iu. Sorokina, MD, PhD, prof., Dnipro State Medical University, Ukraine

R.O. Tkachenko, MD, PhD, prof., Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

I.I. Titov, MD, PhD, prof., Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

L.V. Usenko, MD, PhD, prof., Dnipro State Medical University, Ukraine

U.A. Fesenko, MD, PhD, prof., Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

O.V. Tsarev, MD, PhD, prof., Dnipro State Medical University, Ukraine

V.I. Cherniy, MD, PhD, prof., State Scientific Institution "Scientific-Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine", State Administration of Affairs, Ukraine

M. Malec-Milewska, MD, PhD, prof., Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. Witolda Orłowskiego Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego / Independent Public Clinical Hospital prof. Witold Orłowski of Medical Centre of Postgraduate Education, Poland

S. Kłęk, MD, PhD, prof., Dudrick Stanley Multispecialty Hospital, Poland

R. Meier, MD, PhD, prof., University Hospital Kantonsspital Liestal, Switzerland P. Singer, MD, PhD, prof., Rabin Medical Center, Israel

A. Zlotnik, MD, PhD, prof., Ben-Gurion University of the Negev, Israel

V. Zelman, MD, PhD, prof., The Keck School of Medicine of the University of Southern California, USA

H. A. Muir, MD, PhD, prof., The Keck School of Medicine of the University of Southern California, USA

**Founders:**

Public Organization "Association of Anaesthesiologists of Ukraine",  
Bogomolets National Medical University

**The Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine №1413 fom 24.10.2017** journal is included into the List of scientific professional editions of Ukraine in which the dissertations results of the competitors of the scientific degrees of the doctor and/or the candidate of sciences are published.

**State registration certificate** KV 22531-12431PR from 01.02.2017

**Languages:** Ukrainian, English

Signed for print 28.11.2024. Circulation 1000 issues. Designed and published by Publishing House "KIM", Kyiv, Pritsaka O. str. 3, according to order PO "UAAIT" № 18-24

**Approved for print** Scientific Council of the Bogomolets National Medical University.

Protocol № 4 from 28.11.2024

Advertisers are responsible for the advertising materials content.

When you copy an active link to the material is required.



Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

online version

<http://jpaic.aaukr.org>



Українська Асоціація  
Анестезіології та  
Інтенсивної Терапії

### **Вельмишановні колеги!**

Швидко промайнув 2024 рік, черговий рік виснажливої війни, рік не тільки болючих втрат, але й рік розвитку та здобутків.

Національний оптимізм та згуртованість дозволили нам пережити блекаути, зимні морози та спекотне літо і при цьому збільшити на 20 % кількість знеболювань та на третину кількість пролікованих критичних хворих.

Завдяки активній роботі державних (профільні кафедри ВУЗів) та приватних провайдерів освітніх послуг та громадських об'єднань (зокрема нашої Асоціації, Міжнародному благодійному фонду «Help Ukrainian Hospitals» та іншим) цей рік прискорив широке впровадження у щоденну практичну роботу лікарів-анестезіологів цілого ряду сучасних методик діагностики (FAST та POCUS- протоколи), анестезії (різноманітні регіонарні блокади), інтенсивної терапії (харчування та періопераційна антибактеріальна терапія).

Спільна робота Асоціації з МОЗ України дозволила оптимізувати структуру служби та її технічне наповнення, поліпшити навчання молодих спеціалістів в інтернатурі, а активна робота комітету Асоціації з освіти та міжнародного співробітництва розширила наші міжнародні зв'язки.

**На порозі 2025 рік, який несе надію на мир та спокій, на відродження. Бажаю всім нам миру та злагоди, здоров'я та процвітання, успіхів та життєвого комфорту. Хай залишаться у старому році всі негаразди та проблеми!**

**Будьте здорові та щасливі у новому році!**

**Щиро ваша  
Олена КЛИГУНЕНКО**



# ЗМІСТ

## **ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

<i>КЛИГУНЕНКО О.М., СЕДІНКІН В.А., КРАВЕЦЬ О.В., МАРЗАН О.О.</i> ВПЛИВ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ НА РОЗВИТОК ВАГІТНОСТІ, УСКЛАДНЕНОЇ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ	7
<i>СНІСАРЬ В.І., КРИШТАФОР Д. А., ПЛОЩЕНКО Ю.О.</i> ОКСИГЕНОТЕРАПІЯ ПРИ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ У ДІТЕЙ	17
<i>КРАВЕЦЬ О.В., КЛИГУНЕНКО О.М., ЄХАЛОВ В.В., КОВРИГА О.В.</i> ОСОБЛИВОСТІ АНЕСТЕЗІЇ В ПАЦІЄНТІВ ЗІ СВОЄРІДНИМИ ПОТРЕБАМИ. Частина 3	21

## **ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ**

<i>РИЖКОВСЬКИЙ А.В.</i> ЯКІСТЬ ВІДНОВЛЕННЯ ПІСЛЯ АНЕСТЕЗІЇ ПРИ АБДОМІНАЛЬНИХ ГІСТЕРЕКТОМІЯХ З ВИКОРИСТАННЯМ БЛОКАД ФАСЦІАЛЬНИХ ПЛОЩИН: ПРОСПЕКТИВНЕ КОГОРТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ	30
<i>КОЛТУНОВА Г.Б., ЧИЖ К.П.</i> ОЦІНКА ОРГАННОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ ЕНДОКАРДИТІ, УСКЛАДНЕНОМУ ГОСТРОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ	37
<i>МАСУДІ А.В., ДЗЮБА Д.О.</i> ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СПІНАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ З БУПРЕНОРФІНОМ ПОРІВНЯНО ЗІ СТАНДАРТНОЮ СПІНАЛЬНОЮ АНЕСТЕЗІЄЮ ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНИХ ОПЕРАЦІЯХ З ПРИВОДУ ОБЛІТЕРУЮЧОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ НИЖНИХ КІНЦІВОК	46
<i>ПИЛИПЕНКО О.В., КРАВЕЦЬ О.В.</i> СУЧАСНА КОНЦЕПЦІЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ АНАЛГЕЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПРИ УРГЕНТНІЙ ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ	55

## **КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК**

<i>ДЯТЕЛ В.В., ЩУР О.В., САМЧУК О.О., МАТОЛІНЕЦЬ О.В., ОВЕЧКО М.Є.</i> ГІПОТЕРМІЧНА МАШИННА ПЕРФУЗИЯ НИРКИ ЯК ІНСТРУМЕНТ ПОДОВЖЕННЯ БЕЗПЕЧНОГО ЧАСУ ХОЛОДОВОЇ ІШЕМІЇ	62
<i>ЧЕРНЯЄВ С.В., ДУБРОВ С.О.</i> ТРАНСКРАНІАЛЬНА СОНОГРАФІЯ В МЕНЕДЖМЕНТІ ПАЦІЄНТІВ З ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ: ОГЛЯД МОЖЛИВОСТЕЙ ТА КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ	66

# CONTENT

## **REVIEW OF LITERATURE**

<i>KLYGUNENKO O., SEDINKIN V., KRAVETS O., MARZAN O.O.</i> THE EFFECT OF THE INFLAMMATORY RESPONSE ON THE DEVELOPMENT OF PREGNANCY COMPLICATED BY PREECLAMPSIA	7
<i>SNISAR V., KRISHTAFOR D., PLOSHCHENKO YU.</i> OXYGEN THERAPY FOR VENTILATION IN CHILDREN	17
<i>KRAVETS O., KLYGUNENKO O., YEKHALOV V., KOVRYHA O.</i> FEATURES OF ANESTHESIA IN PATIENTS WITH SPECIAL NEEDS. PART 3	21

## **ORIGINAL RESEARCH**

<i>RYZHKOVSKIYI A.</i> QUALITY OF RECOVERY AFTER ANESTHESIA IN ABDOMINAL HYSTERECTOMIES WITH FASCIAL PLANE BLOCKS: A PROSPECTIVE COHORT STUDY	30
<i>KOLTUNOVA H., CHYZH K.</i> ASSESSMENT OF ORGAN DYSFUNCTION IN INFECTIVE ENDOCARDITIS COMPLICATED BY ACUTE HEART FAILURE	37
<i>MASOODI A., DZIUBA D.</i> COMPARISON OF BUPRENORPHINE AS AN ADJUVANT TO INTRATHECAL BUPIVACAINE VS. NO ADJUVANTS FOR LOWER LIMBS PERIPHERAL VASCULAR DISEASE RECONSTRUCTION SURGERIES	46
<i>PYLYPENKO O., KRAVETS O.</i> MODERN CONCEPT OF POSTOPERATIVE ANALGESIA IN PATIENTS UNDERGOING URGENT LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY	55

## **CLINICAL CASE**

<i>DIATEL V., SHCHUR O., SAMCHUK O., MATOLINETS N., OVECHKO M.</i> HYPOTHERMIC MASHINE PERFUSION AS A TOOL OF PROLONGATION OF SAFE COLD ISCHEMIA TIME IN KIDNEY TRANSPLANTATION. CASE REPORT	62
<i>CHERNIAIEV S., DUBROV S.</i> TRANSCANIAL SONOGRAPHY IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY: A REVIEW OF CAPABILITIES AND CLINICAL APPLICATIONS	52



КЛИГУНЕНКО О.М.<sup>1</sup>, СЕДІНКІН В.А.<sup>1</sup>,  
КРАВЕЦЬ О.В.<sup>1</sup>, МАРЗАН О.О.<sup>2</sup>

## ВПЛИВ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ НА РОЗВИТОК ВАГІТНОСТІ, УСКЛАДНЕНОЇ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

<sup>1</sup> Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

<sup>2</sup> Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова, Дніпро, Україна

### Резюме

Преєклампсія досі залишається однією з основних причин акушерсько-перинатальних ускладнень. Частота преєклампсії в структурі ускладнень вагітності коливається від 6 % до 12 % у здорових вагітних та від 20 % до 40 % у вагітних з екстрагенітальною патологією. Зростає інтерес до дослідження точного патофізіологічного механізму процесу преєклампсії, оскільки це може ідентифікувати нові потенційні скринінгові біомаркери. Зокрема, є докази того, що запальні механізми є ключовим зв'язком між ішемією плаценти та ендотеліальною дисфункцією. Було висунуто гіпотезу, що порушені регуляторні системи не в змозі регулювати вирішення шляхів запалення, сприяючи перебільшеній імунній відповіді. Вагітність доцільно називати унікальним імунним станом, який модулюється, але не пригнічується. Модуляція імунної системи призводить до диференційованих реакцій залежно від стадії вагітності. Кожна стадія вагітності характеризується унікальним запальним станом. Перший та третій триместри є прозапальними, тоді як другий триместр являє собою протизапальну фазу.

Прозапальні медіатори, такі як IL-6, прямо та опосередковано через ФНП- $\alpha$ , брадикінін, тромбін викликають деградацію ендотеліального глікокаліксу, що обумовлює підвищення проникності судинної стінки з прогресуванням капілярного витоку в інтерстиціальний простір. Запальне пошкодження глікокаліксу, що виникає під час преєклампсії, збільшує міжклітинну проникність, пов'язану з витіканням рідини та альбуміну в інтерстиціальний простір. Внаслідок пошкодження ендотелію виникає збільшення об'єму позаклітинної рідини, що проявляється у жінок з тяжкою преєклампсією у вигляді набряку з патологічною затримкою рідини. Запалення безпосередньо впливає на мембрани клітин, збільшуючи проникність для натрію, інших іонів, а потім і води, яка проникає в клітину внаслідок осмосу. Це призводить до внутрішньоклітинного набряку, який зустрічається в запалених тканинах.

Потрібні подальші дослідження для уточнення ролі медіаторів запалення у прогнозуванні ризику розвитку преєклампсії. Подальше вивчення проблеми дозволить виявити потенційні мішені для лікування, перш за все, пов'язані з пригніченням запальних процесів та із запобіганням пошкодження ендотеліального глікокаліксу.

**Ключові слова:** вагітність, преєклампсія, запалення, запальна відповідь, медіатори запалення, інтерлейкіни, фактор некрозу пухлини.

Для кореспонденції: КЛИГУНЕНКО ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА, д. мед. н., професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна, e-mail: klygunenko@gmail.com, контактний тел.: 380503614279

## ВСТУП

Не зважаючи на досягнення сучасної медицини, прееклампсія досі залишається однією з основних причин акушерсько-перинатальних втрат. Частота прееклампсії в структурі ускладнень вагітності коливається від 6 % до 12 % у здорових вагітних та від 20 % до 40 % у вагітних з екстрагенітальною патологією [1, 2]. У світовій структурі причин материнської смертності прееклампсія стабільно посідає 3 місце після кровотеч і сепсису останні 10 років [3, 4].

Зростає інтерес до виявлення якомога точного патофізіологічного механізму розвитку прееклампсії, оскільки саме це дозволить ідентифікувати нові потенційні скринінгові біомаркери. Зокрема, є докази того, що запальні механізми є ключовим зв'язком між ішемією плаценти та ендотеліальною дисфункцією. Було висунуто гіпотезу, що порушення регуляторних механізмів розвитку запалення сприяють перебільшеній імунній відповіді та формують прееклампсію [5].

Докази отримання інформації. Пошук літературних джерел проводився з використанням бази даних MEDLINE (2004–2023) разом зі списком посилань на знайдені статті. Стратегія пошуку включала терміни: «вагітність, інтерлейкін, фактор некрозу пухлини, запалення, прееклампсія». Були включені всі види досліджень, окрім звітів про випадки та серії випадків. Відібрано обсерваційні дослідження (як проспективні, так і ретроспективні), які повідомляли про значення інтерлейкінів у вагітних жінок із прееклампсією та у здорових. Дослідження на тваринах про роль інтерлейкінів у прееклампсії, а також дослідження, що вивчають вплив поліморфізму інтерлейкінів, також вважалися прийнятними. Крім того, метааналізи, що об'єднують результати досліджень та оцінюють рівні інтерлейкінів, були включені в цей огляд. Будь-які розбіжності щодо методології та дослідження літератури були вирішені шляхом консенсусу між усіма авторами.

Медіатори запалення при неускладненій вагітності. Вагітність є найважливішим періодом для збереження виду, тому організму принципово необхідно посилити всі засоби захисту матері та потомства. Імунна система є однією з найважливіших систем, що захищає матір від навколишнього середовища та запобігає пошкодженню плоду [6, 7]. Тому вагітність доцільно вважати унікальним імунним станом, який модулюється, але не пригнічується [8]. Модуляція імунної системи призводить до диференційованих реакцій, залежних від стадії вагітності. Кожна стадія вагітності характеризується унікальним запальним станом (табл. 1). Перший та третій триместри [9] є прозапальними (ТН1), тоді як другий триместр являє собою проти-запальну фазу (ТН2).

Імплантація, плацентация, а також перший і початок другого триместру вагітності нагадують «відкриту рану», яка формує сильну запальну реакцію. Під час цієї першої стадії бластоциста повинна прорвати епітеліальну оболонку матки, щоб імплантуватися [10]. Запальне середовище необхідне для забезпечення адекватного відновлення епітелію матки та видалення «клітинного сміття» [9, 11]. Тіло вагітної намагається адаптуватися до присутності плоду. Тобто перший триместр вагітності є прозапальною фазою імунної відповіді.

Друга, протизапальна фаза вагітності – це період швидкого росту і розвитку плоду. Переважаючою імунологічною ознакою цього періоду є індукція протизапального стану [11].

Нарешті, під час останнього триместру вагітності плід завершує свій розвиток. Матері необхідно народжувати дитину, а цього можна досягти тільки шляхом відновлення запалення. Пологи характеризуються надходженням імунних клітин у міометрій з метою формування рецидиву запального процесу [12, 13]. Це прозапальне середовище сприяє скороченню матки, вигнанню дитини та відторгненню плаценти. Тобто вагітність, залежно від стадії є комбінацією прозапального та протиза-

Таблиця 1. Модулятори про- та протизапальної стадій (імунних фаз) при неускладненій вагітності [7].

Триместр вагітності	1 триместр	2 триместр	3 триместр
Імунна фаза	Прозапальна	Протизапальна	Прозапальна
Медіатори запалення	↑ NFκB (ядерний фактор каппа-легкий ланцюг-енхансер активованих В-клітин)	↑ Прогестерон, ↑ Естрадіол, ↑ NFκB1A (інгібітор NFκB альфа), ↓ NFκB, ↓ Інтерлейкін 2, ↓ Інтерлейкін 4, ↓ IFNγ (інтерферон гамма)	↑ NFκB



пального станів [14]. Саме тому правильний баланс між про- та протизапальними реакціями є основою для нормальної течії вагітності, а цитокіни є сигнальними білками, що керують біологічними процесами під час вагітності, від імплантації до пологів. Так, інтерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ) є прозапальним цитокіном, який виділяється імунними клітинами, включає природні кілери (NK) і Th1-клітини, як частину імунної відповіді на молекулярні структури, пов'язані з пошкодженням (DAMP) та патогенно-асоційовані молекулярні структури (PAMP) [15]. IFN- $\gamma$  є ключовим медіатором відповіді на вірусні збудники та пухлини [16, 17]. На інтерфейсі мати-плід IFN- $\gamma$  сприяє виникненню та підтримці успішної вагітності, бо опосередковує ремоделювання судин ендометрію та ангиогенез [18]. В одному із досліджень спостерігалось значне підвищення середньої концентрації IFN- $\gamma$  між першим, другим і третім триместрами при нормальному розвитку вагітності (91,05 пг/мл, 124,50 пг/мл і 131,05 пг/мл, відповідно) [19]. В інших дослідженнях повідомлялося про значно нижчі концентрації IFN- $\gamma$  у третьому триместрі порівняно з першим [20, 21] або другим [22] триместрами. Низка досліджень показала наявність вищих концентрацій IFN- $\gamma$  у третьому триместрі проти другого [23]. Проте учасники дослідження мали надмірну вагу або ожиріння [22], що могло вплинути на результати. Адаже доведено, що ожиріння підвищує концентрації цитокінів, включаючи IFN- $\gamma$  [23, 24, 25]. Проте нещодавнє дослідження [26] не виявило суттєвих змін у концентраціях IFN- $\gamma$  в сироватці крові матері на 10, 12, 19 і 24 тижні.

Фактор некрозу пухлини (TNF)- $\alpha$  є прозапальним цитокіном, який кодується в хромосомі 6 і діє через рецептори TNF (TNFR1 і TNFR2), які експресуються більшістю клітин імунної системи [27]. Окрім своєї ключової ролі в запальних реакціях на інфекцію [28], TNF- $\alpha$  є важливим регулятором нормальної функції клітин, впливаючи на життєво важливі біологічні процеси: клітинна проліферація, апоптоз і виробництво інших цитокінів, таких як IL-6. Апоптоз є критичним для регуляції виживання клітин трофобласту плаценти під час нормальної вагітності [29, 30]. При нормальній течії вагітності концентрації TNF- $\alpha$  в сироватці крові матері є значно вищими у другому та третьому триместрах порівняно з першим [31]. Так дослідження [19] виявило, що середні концентрації TNF- $\alpha$  значно підвищувалися між першим, другим і третім триместрам здорової вагітності (108,00 пг/мл, 153,01 пг/мл і 172,89 пг/мл відповідно). Також спостерігали значно вищі концентрації TNF- $\alpha$  у третьому триместрі порівняно з ранньою вагітністю [32]. Повідомлялося про значне підвищення концентрації TNF- $\alpha$  в сироватці крові ма-

тері між першим і другим [33, 34], і другим і третім триместрами [35]. Або про значне зниження концентрації TNF- $\alpha$  в сироватці крові матері між першим і третім триместрами [20, 21]. Також є роботи, які не виявили змін у TNF- $\alpha$  у різні терміни вагітності при нормальному її перебігу [22, 26, 36, 37]. Загалом, не виключається зростання концентрації TNF- $\alpha$  паралельно прогресуванню вагітності. Не надмірне збільшення його направлене на підтримання підвищених метаболічних потреб організму жінки, що пов'язані з вагітністю.

Інтерлейкін-6 (IL-6) є плейотропним цитокіном, який в основному продукується моноцитами та макрофагами, а також іншими імунними та неімунними клітинами, зокрема Т-клітинами та клітинами ендотелію. При нормальній імунній відповіді макрофаги виділяють IL-6 у відповідь на PAMP. Під час секреції IL-6 переміщується в печінку, де він стимулює синтез білків гострої фази. Кілька досліджень показали, що концентрація IL-6 значно підвищується під час нормального розвитку вагітності, інші не виявили значних змін [34, 35].

Клітини Th17 важливі для координації вроджених і адаптивних імунних реакцій проти вторгнення патогенів і беруть участь у розвитку аутоімунітету. Цитокіни IL-17 секретуються клітинами Th17 і сприяють синтезу інших прозапальних цитокінів, які можуть впливати на розвиток аутоімунних захворювань [36]. Одне дослідження показало, що концентрація IL-17 значно зростає при вагітності. Проте IL-17 був виявлений у всіх трьох триместрах лише у трьох із 13 жінок [37]. Інше дослідження показало, що концентрація IL-17 значно знижується між першим і другим триместрами нормальної вагітності [26]. Інші дослідження виявили значну варіацію концентрацій IL-17 у 5 часових точках протягом здорової вагітності. Невелика кількість досліджень не дозволяє встановити вплив IL-17 на розвиток нормальної вагітності. Разом з тим, нещодавні дослідження вивчали важливість парадигми «Th17/Treg» під час вагітності. Згідно з нею зміна співвідношення Th17 : Treg (зменшена кількість клітин Treg) може сприяти розвитку прееклампсії [38]. Інтерлейкін-1 бета (IL-1 $\beta$ ) за структурою та функціями подібний до IL-1 $\alpha$ . Обидва білки кодуються генами, які розташовані на хромосомі 2. Для формування прозапальної фази запалення [39] вони зв'язуються з рецептором IL-1 типу 1 (IL-1R1). IL-1 $\beta$  секретується імунними клітинами, у тому числі моноцитами та макрофагами. IL-1 $\beta$  є цитокіном Th1, але також пов'язаний з відповідями Th1 7. Дослідження свідчать, що IL-1 $\beta$  зазвичай присутній у низьких концентраціях (до 10 пг/мл) у сироватці крові матері. Дослідження показали, що рівень IL-1 $\beta$  значно вищий у другому та третьому триместрах [31]. Низка досліджень свідчать, що

IL-1 $\beta$  значно знижується між першим та третім триместрами [20, 21]. Інші роботи доводять відсутність суттєвих змін у сироваткових концентраціях IL-1 $\beta$  в різні моменти нормальної вагітності [26]. Суперечність результатів пояснюється труднощами у виявленні IL-1 $\beta$  через його короткий період напіврозпаду в кровообігу [35].

Прозапальний цитокін, інтерлейкін-2 (IL-2), діє шляхом зв'язування з IL-2R, впливаючи на диференціацію Т-лімфоцитів [42]. Докази свідчать про значне зниження концентрації IL-2 у сироватці крові матері між першим і третім триместрами вагітності, яка нормально розвивається [20, 21]. Кількість досліджень щодо концентрації IL-2 у сироватці крові матері обмежена, що є наслідком труднощів у виявленні цитокіну під час здорової вагітності. Не виключено, що IL-2 не підвищується під час неускладненої вагітності, але зростає на тлі ускладнень, включаючи прееклампсію [43].

Запальний хемокін, інтерлейкін-8 (IL-8), через зв'язування з CXCR1 і CXCR2 передає сигнали по залученню імунних клітин, зокрема нейтрофілів та макрофагів, до запалення [44]. In vitro IL-8 опосередковує ангиогенез, який є важливим для розвитку плоду. Під час неускладненої вагітності рівень IL-8 знижується у першу половину вагітності [26], значно підвищуючись між другим і третім триместрами [22]. Концентрації його в третьому триместрі порівняно з другим є вищими [35]. Такі зміни в концентраціях IL-8 можуть відображати зниження прозапальних відповідей у другому триместрі. Разом з тим, низка досліджень виявила значні зміни концентрацій IL-10 під час неускладненої вагітності [20, 37, 44].

IL-4 опосередковує диференціювання наявних Т-клітин у Th2-клітини та діє як протизапальний цитокін, зв'язуючись із рецептором IL-4R $\alpha$  та активуючи сигнальний шлях STAT6 [46]. При неускладненій вагітності концентрації IL-4 залишаються постійними всю гестацію [26]. Низка дослідників не спостерігали змін у концентраціях IL-4 під час вагітності [47], тоді як деякі повідомляли, що IL-4 є нижчим за LLOD при неускладненій вагітності [22]. Обмежена кількість досліджень вказує що концентрації IL-13 [26] та IL-33 [48] є незмінними при неускладненій вагітності [49].

Медіатори запалення при вагітності, ускладненій прееклампсією. Прееклампсія не є самостійним захворюванням, а є синдромом, який обумовлений неможливістю адаптаційних систем організму матері адекватно забезпечити вимоги плода, що розвивається. Ця невідповідність реалізується через різний ступінь перфузійно-дифузійної недостатності плаценти. Існує понад 30 аргументованих етіопатогенетичних тверджень щодо причин виникнення прееклампсії, однак

жодне з них однозначно і в повній мірі не пояснює причину розвитку цього стану [50, 51]. Проте на сьогодні всі вони сходяться на тому, що прееклампсія є мультифакторною патологією, пусковим механізмом розвитку якої є ендотеліальна дисфункція. Саме ендотеліальна дисфункція обумовлює патогенетичні механізми розвитку прееклампсії, перший з яких – генералізований спазм артеріол та підвищення периферичного судинного опору, що призводить до порушень мікроциркуляції у вигляді стазу крові та підвищення судинної проникливості. Наприкінці це формує стійку артеріальну гіпертензію на тлі порушення перфузії життєво важливих органів [51, 52].

Основи прееклампсії закладаються у момент міграції цитотрофобласту. Відбувається гальмування міграції трофобласту у спіральні артерії матки, тобто формується недостатність другої хвилі інвазії цитотрофобласту. На думку ряду дослідників, факторами, які знижують інвазивну здатність трофобласту, є порушення зв'язків між гуморальним і трансплантаційним імунітетом, з одного боку, та імунологічною толерантністю, з іншого. Виникають мутації генів, відповідальних за синтез сполук, які регулюють тонус судин (ендотеліну-1, NO), блокуються інгібітори фібринолізу. При неповноцінній інвазії цитотрофобласту у спіральних артеріях не наступають морфологічні зміни, характерні для вагітності, тобто не відбувається трансформації їх у плацентарні судини. Це по мірі прогресування вагітності призводить до спазму спіральних артерій, що знижує міжворсинчатий кровотік та викликає гіпоксію. Неповне закриття просвіту спіральних артерій цитотрофобластичними заторами та передчасний початок матково-плацентарного кровоплину у центральних відділах призводить до надмірного надходження материнської крові у міжворсинчатий простір. Це сприяє механічній дії на хоріон та виникненню оксидативного стресу. Ішемічно-гіпоксичні зміни, які розвиваються у плацентарній тканині, активізують молекули клітинної адгезії, що призводять до порушення структури та функції ендотелію або до зниження концентрації біохімічних сполук, зокрема аргініну, які захищають ендотелій від пошкоджень [52, 53].

Виділяють дві стадії розвитку судинної дисфункції при прееклампсії. На першому етапі виникає гемодинамічна адаптація до вагітності та субоптимальний розвиток плаценти. У результаті порушеної плацентарної у плаценті виробляється ряд біологічно активних речовин. На другому етапі розвивається пізня судинна дисфункція, яка характеризується ендотеліальною дисфункцією. Остання формує клінічний синдром прееклампсії. Розвиток гестаційної ендотеліопатії спричиня-

ють: активація перекисного окислення ліпідів; підвищення активності фосфоліпаз, циркулюючих нейрогормонів (ендотелін, катехоламіни), тромбоксану; зниження активності інгібітору протеаз a2-макроглобуліну [54].

Зміни ендотелію при прееклампсії є специфічними. Розвивається своєрідний ендотеліоз, який проявляється набуханням цитоплазми з відкладенням фібрину навколо базальної мембрани та всередині набряклої ендотеліальної цитоплазми. Ендотеліоз спочатку має локальний характер (судини плаценти та матки), потім поширюється на інші органи. Гестаційна ендотеліопатія спричиняє ряд змін, які обумовлюють клінічну картину прееклампсії. При ураженні ендотелію блокується синтез вазодилаторів (простациклін, С-натрій-уретичний пептид, ендотеліальний релаксуючий чинник – NO), унаслідок чого порушується ендотелій-залежна дилатація. При ураженні ендотелію на ранніх термінах вагітності відбувається оголення м'язово-еластичної мембрани судин із розташованими в ній  $\alpha$ -рецепторами. Це призводить до підвищення чутливості судин до вазоактивних речовин. Знижуються тромборезистентні властивості судин. Пошкодження ендотелію зменшує його антитромботичний потенціал унаслідок порушення синтезу тромбомодуліну, тканинного активатора плазміногену, підвищення агрегації тромбоцитів з подальшим розвитком хронічної форми синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Активуються фактори запалення, перекисні радикали, цитокіни, які додатково порушують структуру ендотелію. Підвищується проникність судин. Ураження ендотелію поряд зі зміною синтезу альдостерону та затримкою у відповідь на це натрію та води в клітинах зумовлює патологічну проникність судинної стінки та вихід рідини із судин. Це створює додаткові умови для генералізованого спазму судин, артеріальної гіпертензії, набрякового синдрому. На тлі прогресування спазму судин, гіперкоагуляції, підвищення агрегації еритроцитів і тромбоцитів та, відповідно, збільшення в'язкості крові, формується комплекс мікроциркуляторних порушень, які призводять до гіпоперфузії органів (печінки, нирок, плаценти, мозку та ін.) [53, 55].

В останній час науковці все більше схиляються до імунологічної теорії виникнення прееклампсії. Згідно з нею, основою для розвитку прееклампсії є наявність двох різних за антигенною структурою організмів – матері і плода. Встановлено, що імунна відповідь організму матері на антигенний подразник генетично детермінована. Плід відрізняється від материнського організму за рахунок тієї інформації, яку він отримує з антигенами батька. Єдина система в організмі, яка розпізнає чужорідні тіла – це система імунітету. Тому у розвитку пре-

еклампсії вагітних найбільш суттєвим моментом є реакція даної системи на чужорідні антигени. Імунологічна теорія розглядає прееклампсію як імунно-біологічний конфлікт між антигенними системами матері та плода. Провідна роль у цьому конфлікті відводиться порушенню проникності плацентарного бар'єру і зниженню ступеня імунологічної толерантності. Крім того, імунна система вагітної знаходиться в обмежених фізіологічних рамках імуносупресії завдяки чіткій роботі імунорегуляторних механізмів. Але саме механізми імунітету першими реагують на дію будь-якого дестабілізуючого фактора, як екзогенного, так і ендогенного походження. Імунно-структурний гомеостаз забезпечує адаптаційні механізми при вагітності. Таким чином, прееклампсія може бути наслідком дисбалансу між материнськими антигенами та антигенною структурою плода [56, 57].

Саме тому зростає інтерес до ролі цитокінів як ранніх біомаркерів прееклампсії. У низці досліджень вимірювали сироваткові цитокіни матері у зразках, зібраних до початку прееклампсії, і вивчали різницю між жінками, у яких пізніше розвинулася прееклампсія, і жінками, які мали неускладнену вагітність. Для TNF- $\alpha$  сироваткові концентрації не мали суттєвої різниці [25, 40, 58]. Низка дослідників вважають, що TNF- $\alpha$ , виміряний на 14-18 тижні, може бути потенційним біомаркером прееклампсії з нижчими концентраціями TNF- $\alpha$ , що спостерігаються у жінок, у яких пізніше розвинулася прееклампсія [59].

На ранніх термінах вагітності (10-14 тижнів) рівень IL-1 $\beta$  суттєво відрізняється між жінками, у яких розвивається прееклампсія, та тими, у яких вагітність є неускладненою. Окрім того, у зразках, отриманих у другому триместрі (приблизно 17 тижнів), IL-1 $\beta$  був вищим при неускладненій вагітності на відміну від жінок, у яких розвинулася прееклампсія. При цьому підвищення IL-1 $\beta$  у другому триместрі асоціювалися зі зниженням шансів розвитку прееклампсії [35, 40]. З іншого боку, концентрації IL-1 $\beta$  у першому триместрі були пов'язані з передчасними пологами, внаслідок прееклампсії (< 37 тижнів) [24, 40 58]. Загалом, IL-1 $\beta$  може бути раннім предиктором прееклампсії, яка призводить до передчасних пологів.

У низці досліджень встановлено відсутність різниці в сироваткових концентраціях IL-8, IL-12 або IL-6 на тлі прееклампсії та неускладненої вагітності [25, 40]. У першому триместрі виявлено значно вищі концентрації IL-8 у сироватці крові у жінок з прееклампсією, але не було різниці в рівнях IL-12p40, IL-12p70 або IL-6 порівняно з неускладненою вагітністю [58]. У вагітних з прееклампсією зразки крові, що були зібрані в перший триместр, мали значно вищі концентрації IL-12 та

IL-6 ніж ті, які були зібрані у другому [40]. Тобто IL-8, IL-12 та IL-6 можуть бути ранніми маркерами початку прееклампсії.

Разом з тим, аналіз показав, що у першому триместрі концентрації IL-10 були значно вищими на тлі прееклампсії [40] або не змінювалися [25, 58]. У другому триместрі рівень IL-10 був нижчим у жінок з прееклампсією [36, 40, 59, 60]. Водночас середні концентрації IL-10 на 14-18 тижні при неускладненій вагітності були значно нижчими, ніж при тяжкій (21,54 пг/мл) або легкій прееклампсії (14,84 пг/мл) [60]. Інше дослідження повідомило про відсутність різниці в IL-10 на 14-18 тижнях вагітності між жінками, у яких пізніше розвинулася прееклампсія, і жінками, у яких цього не сталося [61]. Більшість досліджень, які повідомляли про значні відмінності, мали більші когорти (з >50) жінок, у яких розвинулася прееклампсія [36, 40, 60], тоді як дослідження, які не повідомляли про значущість, мали меншу чисельність жінок (<15) [58, 61]. Загалом кілька досліджень показують, що нижчі концентрації IL-10 у другому триместрі (14-18 тижнів) можуть бути раннім маркером початку прееклампсії [60].

Концентрації IL-18 у другому триместрі вищі у жінок, у яких розвивається прееклампсія [40]. Концентрації TGF- $\beta$  в сироватці крові матері в першому [36] і другому [40] триместрах вищі у жінок, у яких розвинулася прееклампсія. Водночас, дослідження [36] показало, що жінки, у яких розвинулася прееклампсія, мали нижчі концентрації TGF- $\beta$  у другому триместрі. Це спостереження узгоджується з раніше згаданими дослідженнями, які повідомляли про значно нижчі концентрації IL-10 у жінок, у яких пізніше розвинулася прееклампсія [36, 40, 59, 60]. Це може відображати подвійну важливість цитокінів Treg IL-10 і TGF- $\beta$  при неускладненій вагітності. Загалом, нижчі концентрації IL-10 у сироватці крові матері у другому триместрі можуть свідчити про початок прееклампсії та підтверджувати важливість протизапальних цитокінів і цитокінів Treg у контролі запалення на середині вагітності.

Цитокіни часто вимірюють протягом третього триместру для порівняння між жінками, які страждають на прееклампсію, і жінками, що мають неускладнену вагітність [49]. Кілька досліджень виявили про значне підвищення концентрації IFN- $\gamma$  при прееклампсії [61]. Це може відображати посилення імунної відповіді на віруси або активність природних клітин-кілерів, оскільки інфекція пов'язана з прееклампсією і згодом може призвести до активації прозапальних шляхів і ускладнень вагітності. Є дослідження що виявили значно нижчі концентрації IFN- $\gamma$  на тлі прееклампсії [62] або відсутність суттєвої різниці між прееклампсією

та неускладненою вагітністю [63, 64]. Низка досліджень показала значне зростання концентрації IFN- $\gamma$  протягом третього триместру у жінок з прееклампсією. У найбільшому дослідженні [61] було виявлено значне підвищення цитокіну, але дизайн дослідження мав ширший період часу відбору (25-36 тижнів).

Дослідження [61, 65] встановили значне зростання TNF- $\alpha$  у третьому триместрі у жінок з прееклампсією, тоді як інші [61, 65] показали подібні або несуттєво відмінні концентрації. Дослідження, які вказували на відсутність суттєвої різниці в концентраціях TNF- $\alpha$  між прееклампсією та неускладненою вагітністю, мали менші когорти (< 40 пацієнтів) [62], ніж дослідження, які показують, що TNF- $\alpha$  є значно збільшується при прееклампсії ( $\geq 40$  пацієнтів) [61, 66]. Загалом більшість робіт демонструє, що концентрації TNF- $\alpha$  зростають на тлі прееклампсії, що свідчить про посилення прозапального системного середовища під її впливом.

Сироваткові концентрації IL-2 у матері значно вищі при прееклампсії, ніж при неускладненій вагітності [61]. Це може відображати прозапальне середовище внаслідок прееклампсії. В експерименті на вагітних мишах було встановлено, що IL-2 є ключовим цитокіном, який опосередковує активацію природних клітин-кілерів і здоров'я плаценти при прееклампсії [67]. Інші роботи не виявили різниці в концентраціях IL-2 на тлі прееклампсії та неускладненої вагітності [62, 63, 64].

Кілька авторів спостерігали значне підвищення концентрації IL-8 на тлі прееклампсії [63], тоді як інші повідомляли про її відсутність [62]. У цілому незважаючи на неоднорідність результатів [66, 68], більшість робіт свідчить про зростання IL-8 та IL-6 на тлі прееклампсії.

Стосовно IL-1 $\beta$  [62, 63] та IL-13 [63, 69] не виявлено суттєвого внеску їх у патогенез прееклампсії. Хоча є дослідження [63], яке повідомляло, що рівень IL-1 $\beta$  значно коливався у жінок з прееклампсією. Окрім того, дослідження [70] показало, що IL-4 значно вищий при прееклампсії порівняно з неускладненою вагітністю. На тлі прееклампсії співвідношення прозапальний / протизапальний інтерлейкін (IL-2 : IL-4 та IFN- $\gamma$  : IL-4) зростало.

Основна маса досліджень повідомляло що суттєвих змін у концентраціях IL-10 між жінками з прееклампсією та без неї у третьому триместрі виявлено не було [59, 62, 63, 66]. Водночас у дослідженнях [70, 71, 72] виявлено значне зростання концентрації IL-10 на тлі прееклампсії. А дослідження [73] показало значне зниження концентрації IL-10 у жінок з прееклампсією. Оскільки IL-10 є ключовим цитокіном у регуляції запалення, відносно зниження концентрації його у жінок з прееклампсією може свідчити про

неефективність контролю прозапальних процесів на тлі преєклампсії.

Плацента є ключовим органом, який формує запальну відповідь та імунну толерантність під час вагітності. Регуляція імунної взаємодії на материнсько-фетальному інтерфейсі має важливе значення, а мікрооточення плаценти зміщене в бік Th2. Аномальний розвиток плаценти є ключовим фактором у патогенезі преєклампсії [74]. Важливо враховувати, що на тлі преєклампсії спостерігається підвищення прозапальних цитокінів як у кровообігу матері, так і в плаценті [73].

У жінок з преєклампсією значно збільшена експресія плацентарних та моноцитарних Toll like receptors 4 (TLR-4). Це призводить до модифікації процесів клітинної адгезії, ангиогенеза та запалення. Збільшується рівень прозапальних IL-6 та ФНП- $\alpha$ , але знижується концентрація протизапальних IL-10 та IL-4. Реєструється дисфункція та зниження кількості регуляторних Т-клітин (T-reg). Це призводить до диференціювання Т-хелперів та надмірної системної запальної реакції. Дефіцит протизапального IL-10, який секретується Т-reg та здатний пригнічувати прозапальну функцію CD4+ Т-клітин і покращувати стан судинної стінки, певною мірою обумовлює ендотеліальну дисфункцію. Регуляторні В-клітини (B-reg) також відіграють значну роль в патогенезі преєклампсії за рахунок регуляції балансу Т-хелпери/Т-reg. Переважна індукція природних Т-кілерів, які можуть модулювати імунну відповідь через продукцію цитокінів IL-4 та IL-10 як в периферичній крові, так і в децидуальній тканині, сприяє розвитку преєклампсії [75].

Прозапальні медіатори, такі як IL-6, прямо та опосередковано через ФНП- $\alpha$ , брадикінін, тромбін викликають деградацію ендотеліального глікокаліксу. Це обумовлює підвищення проникності судинної стінки з прогресуванням капілярного витоку в інтерстиціальний простір [5, 57, 73].

Запальне пошкодження глікокаліксу, яке виникає під час преєклампсії, збільшує міжклітинну проникність, пов'язану з витіканням рідини та альбуміну в інтерстиціальний простір [66].

Таким чином, пошкодження системних ендотеліальних клітин є вирішальним у патогенезі преєклампсії та, ймовірно, сприяє секретії плацентарних білкових факторів у кровообіг матері. Це провокує активацію та дисфункцію системного ендотелію судин, виробляючи менше оксиду азоту. У свою чергу це призводить до вазоконстрикції, а також сприяє коагуляції та більшій чутливості до вазопресорів [50, 61].

Внаслідок пошкодження ендотелію виникає збільшення об'єму позаклітинної рідини, яка проявляється у жінок з тяжкою преєклампсією у ви-

гляді набряку з патологічною затримкою рідини. Окрім генералізованого набряку та протеїнурії, у цих жінок знижується онкотичний тиск плазми, що створює дисбаланс фільтрації та сприяє подальшому витісненню внутрішньосудинної рідини в навколишній інтерстицій, створюючи внутрішньосудинну дегідратацію та екстраваскулярну гіпергідратацію. Запалення безпосередньо впливає на мембрани клітин, збільшує проникність для натрію, інших іонів, а потім і води, яка проникає в клітину внаслідок осмосу. Це призводить до внутрішньоклітинного набряку, який зустрічається в запалених тканинах [3, 51].

## ВИСНОВКИ

Особливості запальної відповіді, що формується під час вагітності, обумовлюють розвиток цілої низки патофізіологічних процесів, які призводять до розвитку преєклампсії у різних термінах вагітності.

Цей огляд мав на меті відобразити внесок інтерлейкінів у патогенез преєклампсії: вони не лише відповідальні за дисбаланс імунних відповідей, але також сприяють ішемії плаценти та ендотеліальній дисфункції.

Подальші дослідження дозволять виявити потенційні мішені для лікування, перш за все, пов'язані з пригніченням запальних процесів та із запобіганням пошкодження ендотеліального глікокаліксу.

Низка досліджень показала, що альбумін є більш ефективним у порівнянні з іншими розчинами для збереження та відновлення ендотеліального глікокаліксу, зниження проникності судин, зменшення процесів запалення. Тому розробка й обґрунтування складу інфузійної терапії преєклампсії тяжкого ступеня зі застосуванням альбуміну вважається нами доцільним та результати цього дослідження будуть наведені в наступних публікаціях.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /

All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та за-

тверджено місцевим комітетом з етики досліджень /

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was

approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 22.07.2024

Після доопрацювання / Revised: 27.11.2024

Прийнято до друку / Accepted: 28.11.2024

Опубліковано онлайн / Published online: 30.12.2024

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet Gynecol. 2020 Jun;135(6):e237-e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891*
2. *Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, Ives CW, Oparil S, Tita ATN. Prevention, Diagnosis, and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Comparison of International Guidelines. Curr Hypertens Rep. 2020 Aug 27;22(9):66. doi: 10.1007/s11906-020-01082-w*

3. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, Whitehead C, Hyett J, da Silva Costa F, Nicolaidis K, Menkhorst E. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Feb 16;9(1):8. doi: 10.1038/s41572-023-00417-6
4. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, Kenny LC, McCarthy F, Myers J, Poon LC, Rana S, Saito S, Staff AC, Tsigas E, von Dadelszen P. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Mar;27:148-169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008
5. Bellos I, Karageorgiou V, Kapnias D, Karamanli KE, Siristatidis C. The role of interleukins in preeclampsia: A comprehensive review. *Am J Reprod Immunol*. 2018 Dec;80(6):e13055. doi: 10.1111/aji.13055
6. Kara AE, Guney G, Tokmak A, Ozaksit G. The role of inflammatory markers hs-CRP, sialic acid, and IL-6 in the pathogenesis of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Eur Cytokine Neww*. 2019 Mar 1;30(1):29-33. doi: 10.1684/ecn.2019.0423
7. Sieg W, Kiewisz J, Podolak A, Jakiel G, Woclawek-Potocka I, Lukaszuk J, et al. Inflammation-Related Molecules at the Maternal-Fetal Interface during Pregnancy and in Pathologically Altered Endometrium. *Curr Issues Mol Biol*. 2022 Aug 23;44(9):3792-808. doi: 10.3390/cimb44090260
8. Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the 146 role of the immune system at the implantation site. *Ann NY Acad Sci*. 2011 Mar;1221(1):80-7. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x
9. Abrahams VM, Kim YM, Straszewski SL, Romero R, Mor G. Macrophages and apoptotic cell clearance during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2004 Apr;51(4):275-82. doi: 10.1111/j.1600-0897.2004.00156.x
10. Dekel N, Gnainsky Y, Granot I, Mor G. Inflammation and implantation. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Jan;63(1):17-21. doi: 10.1111/j.1600-0897.2009.00792.x
11. Koga K, Mor G. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Jun;63(6):587-600. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00848.x
12. Salama KM, Allouh MK, Al Hussini RM. Are the cytokines TNF alpha and IL 1Beta early predictors of embryo implantation? Cross sectional study. *J Reprod Immunol*. 2020 Feb;137:102618. doi: 10.1016/j.jri.2019.102618
13. de Los Santos MJ, Alecsandru D. Circulating cytokines during the blastocyst peri-implantation period. *Fertil Steril*. 2021 Apr;115(4):905-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.028
14. Graham C, Chooniedass R, Stefura WP, Becker AB, Sears MR, Turvey SE, et al. In vivo immune signatures of healthy human pregnancy: Inherently inflammatory or anti-inflammatory? *PLoS One*. 2017 Jun 21;12(6):e0177813. doi: 10.1371/journal.pone.0177813
15. Morelli S, Mandal M, Goldsmith LT, Kashani BN, Ponzio NM. The maternal immune system during pregnancy and its influence on fetal development. *Research and Reports in Biology*. 2015;6:171-89. doi: 10.2147/RRB.S80652
16. Reijnders IF, Mulders AGMJ, Koster MPH. Placental development and function in women with a history of placenta-related complications: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Mar;97(3):248-57. doi: 10.1111/aogs.13259
17. Robertson SA, Care AS, Moldenhauer LM. Regulatory T cells in embryo implantation and the immune response to pregnancy. *J Clin Invest*. 2018 Oct 1;128(10):4224-35. doi: 10.1172/JCI122182
18. Murphy SP, Tayade C, Ashkar AA, Hatta K, Zhang J, Croy BA. Interferon gamma in successful pregnancies. *Biology of Reproduction*. 2009;80:848-59. doi: 10.1095/biolreprod.108.073353
19. Subha M, Pal P, Pal GK, Habeebullah S, Adithan C, Sridhar MG. Decreased baroreflex sensitivity is linked to sympathovagal imbalance, low-grade inflammation, and oxidative stress in pregnancy-induced hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(8):666-72. doi: 10.1080/10641963.2016.1200596
20. Doria A, Cutolo M, Ghirardello A, et al. Effect of pregnancy on serum cytokines in SLE patients. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R66. doi: 10.1186/ar3782
21. Iaccarino L, Ghirardello A, Zen M, Villalta D, Tincani A, Punzi L, et al. Polarization of TH2 response is decreased during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Reumatismo*. 2012 Dec 11;64(5):314-20. doi: 10.4081/reumatismo.2012.314
22. Ross KM, Miller G, Culhane J, Grobman W, Simhan HN, Wadhwa PD, et al. Patterns of peripheral cytokine expression during pregnancy in two cohorts and associations with inflammatory markers in cord blood. *Am J Reprod Immunol*. 2016 Nov;76(5):406-14. doi: 10.1111/aji.12563
23. Nayak M, Eekhoff ME, Peinhaupt M, Heinemann A, Desoye G, van Poppel MN. Cytokines and their association with insulin resistance in obese pregnant women with different levels of physical activity. *Cytokine*. 2016 Jan;77:72-8. doi: 10.1016/j.cyto.2015.11.003
24. Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, Minkwitz J, Thormann J, Chitka T, et al. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity. *PLoS One*. 2015 Mar 17;10(3):e0121971. doi: 10.1371/journal.pone.0121971
25. Tangerås LH, Austdal M, Skråstad RB, Salvesen KÅ, Austgulen R, Bathen TF, et al. Distinct First Trimester Cytokine Profiles for Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Nov;35(11):2478-85. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305817
26. Stokkeland LMT, Giskeødegård GF, Stridsklev S, Ryan L, Steinkjer B, Tangerås LH, et al. Serum cytokine patterns in first half of pregnancy. *Cytokine*. 2019 Jul;119:188-96. doi: 10.1016/j.cyto.2019.03.013
27. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Llorba E, Gris JM. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Pregnancy: Focus on Biologics. An Updated and Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Aug;53(1):40-53. doi: 10.1007/s12016-016-8596-x
28. Waters JP, Pober JS, Bradley JR. Tumour necrosis factor in infectious disease. *J Pathol*. 2013 Jun;230(2):132-47. doi: 10.1002/path.4187
29. Straszewski-Chavez SL, Abrahams VM, Mor G. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy. *Endocr Rev*. 2005 Dec;26(7):877-97. doi: 10.1210/er.2005-0003
30. Brogin Moreli J, Cirino Ruocco AM, Vernini JM, Rudge MV, Calderon IM. Interleukin 10 and tumor necrosis factor-alpha in pregnancy: aspects of interest in clinical obstetrics. *ISRN Obstet Gynecol*. 2012;2012:230742. doi: 10.5402/2012/230742
31. Nayak M, Peinhaupt M, Heinemann A, Eekhoff ME, van Mechelen W, Desoye G, et al. Sedentary behavior in obese pregnant women is associated with inflammatory markers and lipid profile but not with glucose metabolism. *Cytokine*. 2016 Dec;88:91-8. doi: 10.1016/j.cyto.2016.08.031
32. Lindsay KL, Buss C, Wadhwa PD, Entringer S. Maternal Stress Potentiates the Effect of an Inflammatory Diet in Pregnancy on Maternal Concentrations of Tumor Necrosis Factor Alpha. *Nutrients*. 2018 Sep 6;10(9):1252. doi: 10.3390/nu10091252
33. Azar R, Mercer D. Mild depressive symptoms are associated with elevated C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels during early to 149 midgestation: a prospective pilot study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013 Apr;22(4):385-9. doi: 10.1089/jwh.2012.3785
34. Mitchell AM, Porter K, Christian LM. Examination of the role of obesity in the association between childhood trauma and inflammation during pregnancy. *Health Psychol*. 2018 Feb;37(2):114-24. doi: 10.1037/hea0000559
35. Farah N, Hogan AE, O'Connor N, Kennelly MM, O'Shea D, Turner MJ. Correlation between maternal inflammatory markers

- and fetomaternal adiposity. *Cytokine*. 2012 Oct;60(1):96-9. doi: 10.1016/j.cyto.2012.05.024
36. Taylor BD, Ness RB, Klebanoff MA, Zoh R, Bass D, Hougaard DM, et al. First and second trimester immune biomarkers in preeclamptic and normotensive women. *Pregnancy Hypertens*. 2016 Oct;6(4):388-93. doi: 10.1016/j.preghy.2016.09.002
  37. de Steenwinkel FD, Hokken-Koelega AC, de Man YA, de Rijke YB, de Ridder MA, Hazes JM, et al. Circulating maternal cytokines influence fetal growth in pregnant women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec;72(12):1995-2001. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202539
  38. Hee L, Kirkegaard I, Vogel I, Thorsen P, Skogstrand K, Hougaard DM, et al. Low serum interleukin-17 is associated with preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Jan;90(1):92-6. doi: 10.1111/j.1600-0412.2010.01017.x
  39. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013 Dec 12;39(6):1003-18. doi: 10.1016/j.immuni.2013.11.010
  40. Taylor BD, Tang G, Ness RB, Olsen J, Hougaard DM, Skogstrand K, et al. Mid-pregnancy circulating immune biomarkers in women with preeclampsia and normotensive controls. *Pregnancy Hypertens*. 2016 Jan;6(1):72-8. doi: 10.1016/j.preghy.2015.11.002
  41. Traglia M, Croen LA, Jones KL, Heuer LS, Yolken R, Kharrazi M, et al. Cross-genetic determination of maternal and neonatal immune mediators during pregnancy. *Genome Med*. 2018 Aug 22;10(1):67. doi: 10.1186/s13073-018-0576-8
  42. Ross SH, Cantrell DA. Signaling and Function of Interleukin-2 in T Lymphocytes. *Annu Rev Immunol*. 2018 Apr 26;36:411-33. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053352
  43. Holtan SG, Chen Y, Kaimal R, Creedon DJ, Enninga EA, Nevala WK, et al. Growth modeling of the maternal cytokine milieu throughout normal pregnancy: macrophage-derived chemokine decreases as inflammation/counterregulation increases. *J Immunol Res*. 2015;2015:952571. doi: 10.1155/2015/952571
  44. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: 151 At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Nov;1843(11):2563-82. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.05.014
  45. Yue CY, Zhang B, Ying CM. Elevated Serum Level of IL-35 Associated with the Maintenance of Maternal-Fetal Immune Tolerance in Normal Pregnancy. *PLoS One*. 2015 Jun 4;10(6):e0128219. doi: 10.1371/journal.pone.0128219
  46. Chatterjee P, Chiasson VL, Bounds KR, Mitchell BM. Regulation of the Anti-Inflammatory Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-10 during Pregnancy. *Front Immunol*. 2014 May 27;5:253. doi: 10.3389/fimmu.2014.00253
  47. Kumar A, Begum N, Prasad S, Aggarwal S, Sharma S. RETRACTED: Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2014 Nov;102(5):1357-63.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251
  48. Kaitu'u-Lino TJ, Tuohy L, Tong S. Maternal serum interleukin-33 and soluble ST2 across early pregnancy, and their association with miscarriage. *J Reprod Immunol*. 2012 Sep;95(1-2):46-9. doi: 10.1016/j.jri.2012.06.003
  49. Spence T, Allsopp PJ, Yeates AJ, Mulhern MS, Strain JJ, McSorley EM. Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. *J Pregnancy*. 2021 Feb 23;2021:6649608. doi: 10.1155/2021/6649608
  50. Aouache R, Biquard L, Vaiman D, Miralles F. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1496. doi: 10.3390/ijms19051496
  51. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, et al. Preeclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019;366:l2381. doi: 10.1136/bmj.l2381
  52. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340
  53. Ridder A, Giorgione V, Khalil A, et al. Preeclampsia: the relationship between uterine artery blood flow and trophoblast function. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3263. doi: 10.3390/ijms20133263
  54. Staff AC, Fjeldstad HE, Fosheim IK, et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;S0002-9378(20):31116-9. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.026
  55. Alnaes-Katjavivi P, Roald B, Staff AC. Uteroplacental acute atherosclerosis in preeclamptic pregnancies: rates and clinical outcomes differ by tissue collection methods. *Pregnancy Hypertens*. 2020;19:11-7. doi: 10.1016/j.preghy.2019.11.007
  56. Aneman I, Pienaar D, Suvakov S, Simic TP, Garovic VD, McClements L. Mechanisms of Key Innate Immune Cells in Early- and Late-Onset Preeclampsia. *Front Immunol*. 2020 Aug 18;11:1864. doi: 10.3389/fimmu.2020.01864
  57. Vilotić A, Nacka-Aleksić M, Pirković A, Bojić-Trbojević Ž, Dekanski D, Jovanović Krivokuća M. IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14574. doi: 10.3390/ijms232314574
  58. Salazar Garcia MD, Mobley Y, Henson J, Davies M, Skariah A, Dambaeva S, et al. Early pregnancy immune biomarkers in peripheral blood may predict preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2018 Feb;125:25-31. doi: 10.1016/j.jri.2017.10.048
  59. Kumar A, Begum N, Prasad S, Agarwal S, Sharma S. IL-10, TNF- $\alpha$  & IFN- $\gamma$ : potential early biomarkers for preeclampsia. *Cell Immunol*. 2013 May-Jun;283(1-2):70-4. doi: 10.1016/j.cellimm.2013.06.012
  60. Cui S, Gao Y, Zhang L, Wang Y, Zhang L, Liu P, et al. Combined use of serum MCP-1/IL-10 ratio and uterine artery Doppler index significantly improves the prediction of preeclampsia. *Clin Chim Acta*. 2017 Oct;473:228-36. doi: 10.1016/j.cca.2016.12.025
  61. Sharma D, Singh A, Trivedi SS, Bhattacharjee J. Role of endothelin and inflammatory cytokines in pre-eclampsia - A pilot North Indian study. *Am J Reprod Immunol*. 2011 Apr;65(4):428-32. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00903.x
  62. Giurgescu C, Sanguanklin N, Engeland CG, White-Traut RC, Park C, Mathews HL, et al. Relationships among psychosocial factors, biomarkers, preeclampsia, and preterm birth in African American women: a pilot. *Appl Nurs Res*. 2015 Feb;28(1):e1-6. doi: 10.1016/j.apnr.2014.09.002
  63. Ma Y, Ye Y, Zhang J, Ruan CC, Gao PJ. Immune imbalance is associated with the development of preeclampsia. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(14):e15080. doi: 10.1097/MD.00000000000015080
  64. Maharaj NR, Phulukdaree A, Nagiah S, Ramkaran P, Tiloke C, Chuturgoon AA. Pro-Inflammatory Cytokine Levels in HIV Infected and Uninfected Pregnant Women with and without Preeclampsia. *PLoS One*. 2017 Jan 17;12(1):e0170063. doi: 10.1371/journal.pone.0170063
  65. Zubor P, Dokus K, Zigo I, Skerenova M, Pullmann R, Danko J. TNF  $\alpha$  G308A gene polymorphism has an impact on renal function, microvascular permeability, organ involvement and severity of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 2014;78(3):150-61. doi: 10.1159/000364865
  66. Mundim GJ, Paschoini MC, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F, Rodrigues Júnior V. Assessment of angiogenesis modulators in pregnant women with preeclampsia: a case-control study. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Feb;293(2):369-75. doi: 10.1007/s00404-015-3823-x
  67. Cunningham MW Jr, Amaral LM, Campbell NE, Cornelius DC, Ibrahim T, Vaka VR, et al. Investigation of interleukin-2-mediated changes in blood pressure, fetal growth restriction, and innate immune activation in normal pregnant rats and in a preclinical rat model of preeclampsia. *Biol Sex Differ*. 2021 Jan 6;12(1):4. doi: 10.1186/s13293-020-00345-0

68. Rădulescu C, Bacărea A, Huțanu A, Șincu N, Bătașă S. *Helicobacter pylori* infection and pre-eclampsia in a Romanian study group. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016 Dec;135(3):328-9. doi: 10.1016/j.ijgo.2016.07.004
69. Kanninen TT, Jayaram A, Jaffé Lifshitz S, Witkin SS. Altered autophagy induction by sera from pregnant women with pre-eclampsia: a case-control study. *BJOG.* 2014 Jul;121(8):958-64. doi: 10.1111/1471-0528.12755
70. Szarka A, Rigó J Jr, Lázár L, Beko G, Molvarec A. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. *BMC Immunol.* 2010 Dec 2;11:59. doi: 10.1186/1471-2172-11-59
71. Molvarec A, Szarka A, Walentin S, Beko G, Karádi I, Prohászka Z, et al. Serum heat shock protein 70 levels in relation to circulating cytokines, chemokines, adhesion molecules and angiogenic factors in women with preeclampsia. *Clin Chim Acta.* 2011 Oct 9;412(21-22):1957-62. doi: 10.1016/j.cca.2011.06.042
72. Bakheit KH, Bayoumi NK, Eltom AM, Elbasher MI, Adam I. Cytokines profiles in Sudanese women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2009 May;28(2):224-9. doi: 10.1080/10641950802601245
73. Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, Kohli M, Jawanjal P, Rath G. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. *J Clin Lab Anal.* 2019 May;33(4):e22834. doi: 10.1002/jcla.22834
74. Roberts JM, Escudero C. The placenta in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2012 Apr 1;2(2):72-83. doi: 10.1016/j.preghy.2012.01.001
75. Mihu D, Razvan C, Malutan A, Mihaela C. Evaluation of maternal systemic inflammatory response in preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015 Apr;54(2):160-6. doi: 10.1016/j.tjog.2014.03.006

KLYGUNENKO O., SEDINKIN V., KRAVETS O., MARZAN O.

### THE EFFECT OF THE INFLAMMATORY RESPONSE ON THE DEVELOPMENT OF PREGNANCY COMPLICATED BY PREECLAMPSIA

**Resume.** Preeclampsia remains one of the main causes of obstetric and perinatal complications. The frequency of preeclampsia in the structure of pregnancy complications varies from 6 % to 12 % in healthy pregnant women and from 20 % to 40 % in pregnant women with extragenital pathology. There is growing interest in investigating the exact pathophysiological mechanism of the preeclampsia process as this may identify new potential screening biomarkers. There is evidence that inflammatory mechanisms are a key link between placental ischemia and endothelial dysfunction. It has been hypothesized that impaired regulatory systems are unable to regulate the resolution of inflammatory pathways, contributing to an exaggerated immune response. It is appropriate to call pregnancy a unique immune state that is modulated, but not suppressed. Modulation of the immune system leads to differentiated reactions depending on the stage of pregnancy. Each stage of pregnancy is characterized by a unique inflammatory state. The first and third trimesters are pro-inflammatory, while the second trimester is an anti-inflammatory phase. Proinflammatory mediators, such as IL-6, directly and indirectly through TNF- $\alpha$ , bradykinin, thrombin cause degradation of the endothelial glycocalyx, which leads to an increase in the permeability of the vascular wall with the progression of capillary leakage into the interstitial space. Inflammatory damage to the glycocalyx that occurs during preeclampsia increases intercellular permeability associated with leakage of fluid and albumin into the interstitial space. As a result of damage to the endothelium, there is an increase in the volume of extracellular fluid, which is manifested in women with severe preeclampsia in the form of edema with pathological fluid retention. Further studies are needed to clarify the role of inflammatory mediators in predicting the risk of developing preeclampsia. Further study of the problem will reveal potential targets for treatment, primarily related to inhibition of inflammatory processes and prevention of damage to the endothelial glycocalyx.

**Key words:** pregnancy, preeclampsia, inflammation, inflammatory response, mediators of inflammation, interleukins, tumor necrosis factor

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

Клигуненко О.М. – концептуалізація, редагування рукопису;  
Седінкін В.А. – збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання рукопису;  
Кравець О.В. – збір та аналіз даних;  
Марзан О.О. – збір даних.





СНІСАРЬ В.І., КРИШТАФОР Д.А.,  
ПЛОЩЕНКО Ю.О.

## ОКСИГЕНОТЕРАПІЯ ПРИ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ У ДІТЕЙ

Дніпровський державний медичний університет

### РЕЗЮМЕ

Проведення оксигенотерапії є звичайною практикою під час лікування дітей, які перебувають у критичному стані. Збільшення фракції кисню у суміші, що вдихається ( $FiO_2$ ), є одним з обов'язкових методів інтенсивної терапії за наявності у дитини гіпоксемії. Моніторинг насичення крові киснем у дітей, які отримують респіраторну підтримку, є стандартним у всьому світі. Однак в жодному клінічному дослідженні немає оптимальних цільових показників системної оксигенації у дітей в критичному стані та немає ідеального цільового значення  $PaO_2$ .

У педіатричних відділеннях інтенсивної терапії інвазивна механічна вентиляція легень зі збільшеною  $FiO_2$  для підтримки показників периферичного насичення киснем ( $SpO_2$ ) та  $PaO_2$  є найбільш поширеним методом респіраторної терапії при тяжких дихальних порушеннях у дітей. При цьому важливо визначити оптимальний рівень насичення киснем для дітей, які отримують штучну вентиляцію легень. Відомо, що шкода від подачі високої фракції кисню та підвищення  $SpO_2 > 97\%$  може перевищувати їхню користь.

У цій статті ми мали на меті визначити та акцентувати увагу на тому, що підбір правильних режимів вентиляції має ґрунтуватися як на показнику парціального тиску  $CO_2$ , так і  $SpO_2$ . Прагнення досягнення  $SpO_2 > 97\%$  може призвести до гіпероксії.

**Ключові слова:** діти, кисень, штучна вентиляція легень.

### ВСТУП

Проведення оксигенотерапії є звичайною практикою при лікуванні дітей, які перебувають у критичному стані. Збільшення фракції кисню у суміші, що вдихається ( $FiO_2$ ), є одним з обов'язкових методів інтенсивної терапії за наявності у дитини гіпоксемії. Різний ступінь її виразності вимагає збільшення  $FiO_2$ , що потенційно збільшуватиме і токсичність кисню [1]. Тому штучна вентиляція легень (ШВЛ) спрямована на підтримання вентиляційно/перфузійного співвідношення і може сприяти поліпшенню оксигенації та зниженню  $FiO_2$ . При цьому у пацієнтів на ШВЛ з гострим пошкодженням легень або без нього часто зустрічається надмірна оксигенація, яка може бути пов'язана з погіршенням функції легень

[2, 3]. І хоча більшості клініцистів відомо про побічні ефекти гіпероксії, пріоритет віддається запобіганню гіпоксії. Прагнення підтримки високого показника  $SpO_2$  засноване на тому, що гіпероксія може сприяти компенсації дисбалансу між доставкою і споживанням  $O_2$ . Насичення гемоглобіну киснем понад 97%, визначене за допомогою пульсоксиметра, особливо у дітей, які знаходяться на ШВЛ, часто обумовлене високим  $FiO_2$  у поєднанні із встановленими режимами, що перевищують потребу в вентиляції у дітей [4].

Контроль за достатністю оксигенації в основному проводиться за показником  $SpO_2$ , при цьому не враховується можлива гіпероксія та її побічні ефекти. Однак, розглядаючи спектр патології в педіатричних відділеннях інтенсивної терапії, слід

Для кореспонденції:

СНІСАРЬ ВОЛОДИМИР ІВАНОВИЧ – доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9, 49044, Україна; E-mail: 602@dmu.edu.ua

зауважити, що показники  $SpO_2$  часто залежать від терапевтичної або хірургічної її спрямованості, а також наявності шоку. І якщо ми при цьому намагаємось підтримати рівень  $SpO_2$  у межах 92 % – 98 %, то визначити ідеальний рівень  $PaO_2$  визначити складно, враховуючи, що токсичність кисню на організм дитини, особливо в неонатальному періоді, залежатиме від парціальної напруги кисню в крові ( $PaO_2$ ) [5]. Тому, щоб уникати подачі високої фракції кисню, часто вдаються до необхідності ШВЛ. Орієнтуючись на показники  $SpO_2$ , які у більшості випадків  $> 97$  %, ми повинні уникати тривалої дії ( $> 24$  год) гіпоксемії ( $PaO_2 < 55$ -60 мм рт. ст.) або гіпероксії ( $PaO_2 > 100$  мм рт.ст.) [5].

Визначення критеріїв оксигенації, рекомендовані у Другому Міжнародному гайдлайні з діагностики та лікування педіатричного гострого респіраторного дистрес-синдрому (pediatric acute respiratory distress syndrome, PARDS), є найбільш прийнятними для всієї респіраторної патології, що потребує ШВЛ [6]. Автори гайдлайну пропонують стратифікувати тяжкість PARDS на основі індексу оксигенації (oxygenation index, OI) або індексу насичення киснем (oxygen saturation index, OSI). Ціль використання насичення киснем ( $SpO_2$ ) полягає в тому, щоб уникнути виключення пацієнтів з PARDS, яким неможливо виконати аналіз газів артеріальної крові, що полегшує діагностику та стратифікацію педіатричних пацієнтів. OI визначається як відношення середнього тиску в дихальних шляхах ( $Pa-w$ , мм рт. ст.), помножене на фракцію кисню, що вдихається ( $FiO_2$ ), помножене на 100 і поділене на парціальний тиск кисню в артеріальній крові ( $PaO_2$ ):

$$OI = Pa-w \times FiO_2 \times 100 / PaO_2.$$

OSI розраховується шляхом поділу на насичення артеріальної крові киснем ( $SaO_2$ ):

$$OSI = Pa-w \times FiO_2 \times 100 / SaO_2,$$

де  $Pa-w$  – середній тиск у дихальних шляхах.

Фракцію кисню, що вдихається, необхідно титрувати, щоб отримати сатурацію  $\leq 97\%$ , орієнтуючись на показник OSI. У пацієнтів, в яких доступне визначення газів артеріальної крові, слід використовувати OI [7]. В керівництві з лікування дітей з COVID-19 цільове насичення киснем, виміряне за допомогою пульсоксиметрії ( $SpO_2$ ), рекомендується підтримувати не більше 92 % – 97 %. Для дітей з тяжким PARDS при  $OI \geq 16$  або  $OSI \geq 12,3$  можна мінімізувати подачу високої фракції кисню та підтримувати  $SpO_2 < 92$  %, але слід уникати тривалих періодів  $SpO_2 < 88$  % [8].

Оптимальне значення  $SpO_2$  у дітей з COVID-19 невідоме. Для більшості дітей, яким потрібний додатковий кисень, також рекомендується підтримувати значення  $SpO_2$  від 92 % до 97 %. Потенційна

шкода гіпероксії у дітей була продемонстрована в недавньому систематичному огляді і мета-аналізі, до якого увійшли 11 обсерваційних досліджень у дітей (23204 пацієнти). У своїх висновках автори припустили зв'язок між гіпероксією і смертністю у відділенні інтенсивної терапії та підтвердили, що у дітей в критичному стані при перевищенні певної дози кисень може бути шкідливим і його слід давати з обережністю [9].

Таким чином, основною метою при проведенні інтенсивної терапії у дітей є підтримання відповідного та безпечного рівня оксигенації тканин [10]. Але у зв'язку із утрудненням визначення істинної оксигенації в крові, ми в основному орієнтуємось тільки на показник  $SpO_2$ . Під час проведення ШВЛ  $SpO_2$  часто буває одним з основних показників, що визначає якість ШВЛ. Хоча в літературі немає доказів його високої якості, що дозволяють визначити оптимальні рівень насичення киснем для дітей у критичному стані, які отримують ШВЛ [11].

Цільовий показник ступеня насичення гемоглобіну киснем сильно відрізняється в різних дитячих відділеннях інтенсивної терапії. У дітей в важкому стані медичний персонал часто намагається запобігти наявній гіпоксії, проте немає єдиної думки, на якому рівні потрібно утримувати  $SpO_2$  і яка фракція кисню при цьому повинна подаватися дитині. Страх гіпоксії змушує багатьох прагнути наднормальних значень. Samiran Ray et. al. описували надфізіологічний рівень оксигенації, як норму у відділенні інтенсивної терапії, коли близько однієї третини всіх зареєстрованих значень  $SpO_2$  становили 100 %, а понад 60 % значень перевищували 95 % [12].

У літературі описано зв'язок між високим вмістом кисню в артеріальній крові та негативними наслідками захворювання у дітей. В одному з останніх оглядів, до якого увійшли 12 педіатричних досліджень, що оцінювали взаємозв'язок між  $PaO_2$  і смертністю, Jonathan H. Pelletier et.al. у 7 дослідженнях виявили потенційно небезпечний зв'язок між гіпероксією та смертністю [13]. Подібні взаємозв'язки були виявлені в більшості досліджень, в яких брали участь тільки пацієнти, які проходили лікування з приводу постреанімаційного синдрому [14] та дихальної недостатності [15].

У своєму багатоцентровому пілотному великомасштабному рандомізованому клінічному дослідженні з паралельними групами Mark J. Peters et al., порівнюючи консервативну оксигенацію ( $SpO_2$  88 % – 92 %) з ліберальною ( $SpO_2 > 94$  %) у 159 дітей у критичному стані, які отримували респіраторну терапію, показали, що значних міжгрупових відмінностей у тривалості госпіталізації, органної підтримки чи смертності не було. Два серйозні не-

бажані явища (зупинка серця) відбулися в групі ліберальної оксигенації [11]. До того ж у дорослих, які перебувають на ШВЛ у відділеннях інтенсивної терапії, застосування консервативної оксигенотерапії порівняно із звичайною оксигенотерапією суттєво не вплинуло на кількість днів без ШВЛ [16].

У систематичному огляді, до якого було включено 14 досліджень: 11 ( $n = 5280$ ) відносилися до гіпоксії та 6 ( $n = 2012$ ) до гіпероксії, [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Raman+S&cauthor\\_id=27509363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Raman+S&cauthor_id=27509363) Sainath [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Raman+S&cauthor\\_id=27509363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Raman+S&cauthor_id=27509363) Raman et al. зробили висновок, що у дітей у критичному стані гіпоксія при надходженні пов'язана з підвищеною смертністю, тоді як зв'язок з гіпероксією був менш явним. Це продемонструвало U-подібний зв'язок між  $PaO_2$  при надходженні та смертністю [17]. Таким чином, при додаванні до відомих ризиків важкої гіпоксії виникає «U-подібний» зв'язок між артеріальною оксигенацією та ризиком смерті.

Таким чином, контроль за рівнем газів крові у дітей у критичному стані з дихальною недостатністю, особливо при ШВЛ, повинен проводитися постійно, що потребує частих інвазивних заборів крові для контролю аналізу газів та регулювання рівня респіраторної підтримки [18]. При установці правильних режимів вентиляції має велике значення визначення в артеріальній крові рівня рН та парціального тиску  $CO_2$  ( $PaCO_2$ ). Однак це завжди складно, особливо у маленьких дітей, а артеріальний доступ забезпечити не завжди можливо. Крім того, артеріальні катетери є ще й джерелом інфекції [19]. Тому пульсоксиметрія, що забезпечує безперервний моніторинг оксигенації, виявилася найбільш поширеним методом контролю за оксигенацією дітей при проведенні ШВЛ. Щодо вентиляції, то за відсутності можливості оцінки капнографії, часто орієнтиром у встановленні режимів респіратору є показник  $SpO_2$ . Таким чином, часто гіпероксія, що зустрічається у пацієнтів, які перебувають на ШВЛ, може ще призводити і до порушення функції легень [3]. Хоча більшості клініцистів відомо про побічні ефекти гіпероксії, пріоритет віддається запобіганню гіпоксії. Отже, перевага буде за ліберальною стратегією оксигенації, що іноді призводить не тільки до високого  $FiO_2$ , але і до надмірного дихального об'єму, тиску в дихальних шляхах, а також погано обгрунтованого використання невідкладної терапії та альтернативних режимів ШВЛ. Гіпероксія, що часто спостерігається, в більшості випадків не призводить до корекції параметрів ШВЛ, особливо якщо  $FiO_2 > 0,40$  [20].

Політика необмеженої, неконтрольованої оксигенотерапії має потенційну шкоду, особливо у недоношених дітей та дітей з низькою масою тіла при народженні. У своєму Кохранівському мета-аналізі п'яти випробувань, включених до цього огляду, Lisa M <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Askie%20LM%5BAuthor%5DAskie> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Askie%20LM%5BAuthor%5D> et al. показали, що обмеження кисню значно знижувало частоту і тяжкість ретинопатії недоношених без надмірного збільшення показників їх смертності [21].

Шкода від ліберального клінічного використання кисню може виникнути як прямий наслідок гіпероксії або як непрямий ефект втручання, спрямованого на збільшення  $SpO_2 / PaO_2$  та збільшення режимів ШВЛ. Тому при виборі фракції кисню, що подається, необхідно орієнтуватися на тяжкість дихальних розладів, на необхідність проведення ШВЛ, а також на різницю між відсутністю або наявністю циркуляторного шоку.

Мабуть, цільові показники системної оксигенації у дітей у критичному стані невідомі, а також немає й ідеального цільового значення  $PaO_2$  [22]. І досягаючи різних гемодинамічних показників, контролюючи температуру тіла або рівень гемоглобіну крові та показання до гемотрансфузії, ми повинні розуміти, що все це може змінити баланс між доставкою та споживанням кисню незалежно від мети досягнення  $SpO_2$  [11]. Однак слід уникати тривалого впливу гіпоксемії ( $PaO_2 < 55-60$  мм рт. ст.) або супрафізіологічної гіпероксії ( $PaO_2 > 100$  мм рт.ст.) [5].

Таким чином, у висновку можна сказати, що вибір необхідної фракції кисню повинен бути обгрунтованим та базуватися на показниках  $PaO_2$  та  $SpO_2$ . Але схильність до досягнення високого рівня  $SpO_2$  має бути доцільною та потрібною відповідно до  $PaO_2$ . Початок ШВЛ повинен визначатися, по-перше, з метою респіраторної підтримки та забезпечення оптимального газообміну, а також з метою уникнути високої фракції кисню в дихальній суміші. Тривала ШВЛ потребує від клініциста постійно керованої вентиляції та контролю рівня кисню в крові, щоб визначити найбільш комфортні режими ШВЛ та зменшити до мінімуму всі негативні наслідки ШВЛ та оксигенотерапії. Великий вплив під час лікування можуть визначати також рівень лактату та центральна венозна сатурація кисню [23].

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /

All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень /

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.  
 Надійшла до редакції / Received: 23.10.2024  
 Після доопрацювання / Revised: 09.11.2024  
 Прийнято до друку / Accepted: 28.11.2024  
 Опубліковано онлайн / Published online: 30.12.2024

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. del Portillo I, Vazquez S, Mendoza J, Moreno R. Oxygen Therapy in Critical Care: A Double Edged Sword. *Health*. 2014;6:2035–2046. doi: 10.4236/HEALTH.2014.615238.
2. Rachmale S, Li G, Wilson G, Malinchoc M, Gajic O. Practice of Excessive FIO<sub>2</sub> and Effect on Pulmonary Outcomes in Mechanically Ventilated Patients With Acute Lung Injury. *Respir Care*. 2012;57:1887–1893. doi: 10.4187/respcare.01696.
3. Suzuki S, Eastwood GM, Peck L, Glassford NJ, Bellomo R. Current oxygen management in mechanically ventilated patients: A prospective observational cohort study. *J Crit Care*. 2013;28:647–654. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.03.010.
4. Pannu SR, Dziadzko MA, Gajic O. How Much Oxygen? How Much Oxygen? Oxygen Titration Goals during Mechanical Ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;193(1):4–5. doi: 10.1164/rccm.201509-1810ED.
5. Demiselle J, Calzia E, Hartmann C, Messerer DAC, Asfar P, Radermacher P, Datzmann T. Target arterial PO<sub>2</sub> according to the underlying pathology: a mini-review of the available data in mechanically ventilated patients. *Ann. Intensive Care*. 2021; 11:88. doi: 10.1186/s13613-021-00872-y.
6. Emeriaud G, López-Fernández Y, Iyer N et al. Executive summary of second international guidelines for diagnosis and management of pediatric acute respiratory distress syndrome (PALICC-2). *Pediatr Crit Care Med*. 2023;24(2):143–168. doi: 10.1097/PCC.0000000000003147.
7. Coronado-Muñoz A, Escalante-Kanashiro R. Pediatric acute respiratory distress syndrome: how to protect the lungs during mechanical ventilation? *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2021;78(3). doi: 10.24875/BMHIM.20000148.
8. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); April 21, 2021. 478 p.
9. Lilien TA, Groeneveld NS, van Eiten-Jamaludin F, et al. Association of arterial hyperoxia with outcomes in critically ill children: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1): e2142105. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.42105.
10. Asfar P, Singer M, Radermacher P. Understanding the benefits and harms of oxygen therapy. *Intensive Care Med*. 2015;41:1118–1121. doi: 10.1007/s00134-015-3670-z.
11. Peters MJ, Jones GAL, Wiley D et al. Conservative versus liberal oxygenation targets in critically ill children: the randomized multiple-center pilot Oxy-PICU trial. *Intensive Care Med*. 2018;44:1240–1248. doi: 10.1007/s00134-018-5232-7.
12. Ray S, Rogers L, Raman S, Peters MJ. Liberal oxygenation in pediatric intensive care: retrospective analysis of high-resolution SpO<sub>2</sub> data. *Intensive Care Med*. 2016;43:146–147. doi: 10.1007/s00134-016-4606-y.
13. Pelletier JH, Ramgopal S, Horvat CM. Hyperoxemia is associated with mortality in critically ill children. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:675293. doi: 10.3389/fmed.2021.675293.
14. Elmer J, Scutella M, Pullalarevu R, et al. The association between hyperoxia and patient outcomes after cardiac arrest: analysis of a high-resolution database. *Intensive Care Med*. 2015;41:49–57. doi: 10.1007/s00134-014-3555-6.
15. de Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, et al. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care*. 2008;12: R156. doi: 10.1186/cc7150.
16. Mackle D, Bellomo R, Bailey M, et al. Conservative oxygen therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. *N Engl J Med*. 2020;382(11):989–998. doi: 10.1056/NEJMoa1903297.
17. Martin DS, Grocott MPW. Oxygen therapy in critical illness. *Crit Care Med*. 2013;41:423–432. doi: 10.1097/CCM.0b013e31826a44f6.
18. Khemani RG, Markovitz BP, Curley MAQ. Characteristics of children intubated and mechanically ventilated in 16 PICUs. *Chest*. 2009;136(3):765–771. doi: 10.1378/chest.09-0207.
19. O'Horo JC, Maki DG, Krupp AE, Safdar N. Arterial catheters as a source of bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(6):1334–1339. doi: 10.1097/CCM.0000000000000166.
20. de Graaff AE, Dongelmans DA, Binnekade JM, de Jonge E. Clinicians' response to hyperoxia in ventilated patients in a Dutch ICU depends on the level of FiO<sub>2</sub>. *Intensive Care Med*. 2011;37(1):46–51. doi: 10.1007/s00134-010-2025-z.
21. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Ko H, et al. Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD001077. doi: 10.1002/14651858.CD001077.pub2.
22. Jones GAL, Eaton S, Wiley D et al. Randomization to a liberal versus conservative oxygenation target: redox responses in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2023;24(3):e137–e146. doi: 10.1097/PCC.0000000000003175.
23. Liu L, Tian Y. Liberal or conservative oxygen therapy for ventilated patients in the ICU: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16:261. doi: 10.1186/s13019-021-01634-4.

SNISAR V., KRISHTAFOR D., PLOSHCHENKO YU.

## OXYGEN THERAPY FOR VENTILATION IN CHILDREN

Oxygen therapy is a common practice in the treatment of critically ill children. Increasing the fraction of oxygen in the inhaled mixture (FiO<sub>2</sub>) is one of the mandatory methods of intensive therapy in the presence of hypoxemia in a child. Monitoring of oxygen saturation in children receiving respiratory support is standard worldwide. However, there is no optimal systemic oxygenation target in critically ill children and no ideal PaO<sub>2</sub> target in any clinical trial.

In pediatric intensive care units, invasive mechanical ventilation with increased FiO<sub>2</sub> to maintain peripheral oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) and PaO<sub>2</sub> is the most common method of respiratory therapy for severe respiratory disorders in children. At the same time, it is important to determine the optimal level of oxygen saturation for children receiving mechanical ventilation. It is known that the harm of high fractional oxygen delivery and an increase in SpO<sub>2</sub> > 97% may exceed their benefit.

In this article, we wanted to define and emphasize that the selection of the correct ventilation modes should be based on both the CO<sub>2</sub> partial pressure and SpO<sub>2</sub> indicators. Striving for SpO<sub>2</sub> > 97% can lead to hyperoxia.

**Keywords:** children, mechanical ventilation, oxygen.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

Снісарь В.І. – концептуалізація, ресурси, написання оригінального тексту  
 Кріштафор Д.А. – редагування, Площенко Ю.О. – редагування



O. KRAVETS, O. KLYGUNENKO, V. YEKHALOV,  
O. KOVRYHA

## FEATURES OF ANESTHESIA IN PATIENTS WITH SPECIAL NEEDS. PART 3.

Dnipro State Medical University. Dnipro, Ukraine

To attain true knowledge, one must first feel doubt.

Aristotle, 4th century BC

**Abstract.** Over the past decade, the prevalence of cannabis use among patients requiring surgery has increased by more than 3.5 times, with currently one in seven surgical patients reporting cannabis consumption. Adjusted analysis demonstrated a 1.19 times increased risk of postoperative morbidity and mortality in cannabis users compared to non-users. Despite some discrepancies in the conclusions of many researchers regarding the impact of preoperative cannabis use on specific details of the postoperative period, all authors unanimously confirmed significant harm from cannabinoid dependence to patients' health. Pathological conditions caused by cannabis use are independent risk factors for postoperative complications, increased rates of rehospitalization and surgical interventions, prolonged hospital stays, and increased financial costs. Anesthesiologists' and surgeons' awareness of the pathophysiology of cannabis-dependent individuals will help prevent severe postoperative complications in this patient population and reduce the cost of surgical treatment. Medical cannabis-based preparations will undoubtedly be quite useful in the treatment of many diseases and pathological conditions, but they should be thoroughly studied prior to use in multicenter randomized controlled trials focusing on potential side effects in accordance with regional conditions.

**Keywords:** cannabis, postoperative period, analgesia, complications, withdrawal syndrome.

### INTRODUCTION

There is currently growing interest in the influence of cannabis use on postoperative therapy [1, 2]. In the available medical literature, there are some discrepancies in the conclusions of many authors regarding the impact of preoperative cannabis use on specific details of the postoperative period. An analysis of information sources allowed us to study and systematize the pathophysiological features, postoperative complications, and their treatment in users of cannabis products.

### EVIDENCE ACQUISITION

Articles for inclusion in the study were selected if they (1) were published in English, Ukrainian, or German, (2) reported health disorders associated with

cannabis use, (3) reported on the interaction of cannabis with analgesic medications, (4) informed about the pathogenesis of cannabis withdrawal syndrome and its treatment, and (5) used an observational study design (cohort or cross-sectional). A retrospective information search was conducted from 2007 to 2024 using a spatial-vector model of the descriptor system, based on classifiers, supplemented by manual searches of the reference lists of included articles. 93.2% of the literature sources used were published in the last 5 years, 98.6% in the last 10 years, and 1.4% in earlier years.

### EVIDENCE SYNTHESIS

Over the past decade, the prevalence of cannabis use among patients requiring surgical intervention

Для кореспонденції: OLHA KRAVETS, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 602@dmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1340-3290>

has increased by more than 3.5 times ( $p < 0.001$ ) [3], with currently one in seven surgical patients reporting cannabis consumption. In such patients, physicians should consider the increased risks associated with the need for enhanced postoperative medical care [4, 5]. The presence of narcotic dependence and potential risks of postoperative complications are often minimized by cannabis-dependent individuals (CDIs), who may consciously conceal their use of cannabis products [1].

Medical cannabis has gained clinical use in many countries for pain relief and the treatment of spasticity in multiple sclerosis, sleep disorders, chemotherapy-induced nausea and vomiting, anorexia, certain dermatological and viral diseases, and more [6, 7]. Although cannabis use in the postoperative period may potentially be beneficial, the research base on this issue in Ukraine is clearly insufficient. Cannabis use is associated with negative clinical consequences that can progressively worsen. These include an increased risk of cannabis use disorder, cognitive impairments, drug interactions due to polypharmacy, adverse reactions due to numerous diseases, injuries, surgical interventions, and intensive care [4, 8-10]. Currently, the results of informative clinical reports are somewhat conflicting: some studies demonstrate adverse outcomes in CDIs such as paranoia, anxiety, dry mouth, dizziness, abdominal pain, hyperemesis, substance dependence, cardiovascular and postoperative complications, hyper- or hypocoagulation, while others report positive effects (improved quality of life, pain reduction, and even reduced financial costs) [2, 10]. A corrected analysis of the National Inpatient Sample in the USA over the past 5 years for adult patients who underwent major elective inpatient surgeries demonstrated a 1.19 times increased risk of postoperative morbidity and mortality in CDIs ( $p = 0.01$ ) compared to the non-dependent group [11]. Patients were classified based on their history of cannabis use: non-users, former users, or active users [12].

There is a growing interest in the impact of cannabis use on postoperative analgesic therapy [1, 2]. It is now known that cannabinoids are used in some countries as an adjunct in the treatment of chronic pain. Literature sources more often report the use of lower doses of opioids for pain relief in CDIs, but other reports claim the opposite [13]. Preclinical studies indicate that cannabinoids exert antinociceptive and antihyperalgesic effects, but their effectiveness in pain syndromes remains unclear. Using an experimental pain model in healthy volunteers, some researchers have shown that inhaled cannabis has a delayed biphasic effect on pain measures: a low dose had no effect, a moderate dose significantly reduced pain, and a high dose significantly increased it [14].

On the day of surgery, many identified cannabis users reported sleep disturbances, anxiety, and depression ( $p < 0.01$ ) [5, 15, 16]. Postoperative pain scores were significantly higher in CDIs and in those who received high doses of nabiximols [8, 15, 17]. CDIs had a higher mean pain score at rest (62.3% vs. 45.5%;  $p = 0.004$ ) and during movement (85.7% vs. 75.2%;  $p = 0.021$ ) [12, 17-20]. A significant amount of research shows that cannabis users more frequently report higher-than-real pain scores and require more analgesic medications in the immediate postoperative period following maxillofacial, orthopedic, abdominal, and oncogynecological surgeries compared to non-dependent patients [12, 16, 18-28]. CDIs required a 23 % higher postoperative morphine dose, approximately 12 morphine milligram equivalents (MME) [1, 2, 20]. Cannabis users had a 17.1 % higher mean pain score at 1 week compared to the control group ( $p = 0.05$ ) [29, 30]. They were prescribed more opioids during the first 14 days after surgery ( $p = 0.23$ ) [31, 32]. There are several theories regarding the modulation of cannabinoid type CD1 and CD2 receptors in CDIs, which may lead to reduced receptor regulation, internalization, and desensitization after prolonged exposure. Opioid and cannabinoid receptors are localized in the spinal cord, periaqueductal gray, and rostral ventromedial medulla, which are involved in pain processing. The analgesic effects of cannabinoids are partially mediated by  $\Delta$ - and  $\kappa$ -opioid receptors, which may explain the interaction between them. Another hypothesis is that cannabis users intentionally increase their doses before surgery because they believe that cannabinoid products may be effective for pain treatment (recent prospective population-based survey confirmed this). However, despite these expectations, the results of clinical trials investigating the analgesic efficacy of cannabinoids have been mostly disappointing, demonstrating only moderate evidence of chronic pain relief and no advantage over placebo for acute pain treatment [2, 12].

In the longer term after surgery, data on the need for narcotic analgesics are conflicting. Preoperative cannabis use was not independently associated with increased inpatient or outpatient opioid consumption during the 90 days following elective surgeries, and no correlation was observed between opioid doses and cannabinoid dependence [15, 33]. Other authors reported that 60 days after surgery, the need for opioids in cannabis-dependent individuals decreased below the levels of the control group ( $p=0.018$ ) [34]. The average daily opioid consumption in MMEs during 0-6 months after surgery was 94.6 for non-users, 58.6 for former users, and 76 for active cannabis users ( $p=0.139$ ). Within 6-12 months after surgery, these figures decreased to 39.9, 18.4, and 5.7, respectively

( $p < 0.0001$ ) [12]. This discrepancy in results can be explained by the insufficient «purity of the study», due to the heterogeneous continuation of pill use in the postoperative period. A meta-analysis of preclinical studies showed that simultaneous administration of cannabis reduces the mean effective dose of morphine and codeine. According to the results of the European Quality of Life Questionnaire – 5D (EQ-5D) questionnaire, marijuana users, according to their own assessments, were younger, less healthy compared to non-users of cannabis, and had higher Medicaid insurance rates [10]. Marijuana users and non-users were compared regarding the use of analgesic drugs (including non-opioids), the frequency of chronic pain diagnoses, and pain tolerance by self-assessment. EQ-5D scores were 11.2 % lower in CDIs than in the control group. Both marijuana users and non-users were prescribed a certain amount of opioids during the first 14 days after surgery ( $176 \pm 148$  vs.  $115 \pm 87$  MME). Multiple linear regression analysis showed that non-use of marijuana, as well as lower preoperative EQ-5D scores, were associated with increased opioid consumption during the first three postoperative days [31], as the comorbidities observed in CDIs are independent risk factors associated with increased complications in the postoperative period [4, 10].

Although patients using cannabis in the postoperative period ultimately receive more opioids or consume them for a longer period, they are much less likely to continue using them for more than 90 days after surgery. Preoperative cannabis use, as self-assessed, significantly reduced the number of patients who consistently used opioids, from 5 % to 1.4 % over this period. These findings help explain the role of cannabis as an adjunct treatment for acute postoperative pain and for preventing persistent opioid use in chronic postoperative pain [35]. Physicians should ensure careful collection of preoperative narcological history and properly inform patients about the associated risks [9].

During the postoperative period, individuals with cannabis use disorder (CUD) often experience psychiatric disorders such as psychosis, dysphoria, or euphoria, withdrawal symptoms, sedation, temporary decrease in muscle coordination, headache, blurred vision, ringing in the ears, and ataxia [24, 36]. Cannabis users are mostly young men who more frequently suffer from comorbid psychiatric disorders and schizoaffective disorders [4]. They have a stronger association with anxiety and depressive states (33.3% vs. 16.7%;  $p=0.01$ ) [2,4]. Cannabis users experience poorer quality and higher frequency of sleep interruptions in the early postoperative period [1, 15, 18, 20, 21, 22, 24, 37]. Illegal recreational cannabis use in the postoperative period often leads to conflict

situations and numerous adverse incidents of early (unplanned) discharge due to violation of hospital rules ( $p < 0.001$ ) [9, 12].

Postoperative ischemic stroke remains the most common vascular side effect in individuals with cannabis use disorder (CUD). Most cells involved in controlling cerebrovascular regulation can produce endocannabinoid ligands (anandamide and 2-arachidonoylglycerol) and express CB-R receptors, leading to the synthesis of endothelial vasodilators that can increase cerebral blood flow (CBF). However, under certain metabolic stress situations (hypoxia, hypercapnia), CB-R activation actually decreases CBF by inhibiting neuronal metabolism and synaptic electrical activity. Recent studies have shown that the frequency of cerebrovascular ischemia in young (25–35 years old) marijuana users is 2.3–2.9 times higher ( $p = 0.007$ ) than in non-users [9, 12, 21]. A recent review of observations in cannabis users identified an increase in cerebrovascular ischemic events [32]. Adjusted odds for acute cerebrovascular events were 1.6 to 3.3 times higher for CUD ( $p < 0.019$ ) [3,38].

Peak plasma concentration of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) is associated with an increase in systolic blood pressure by 20–100 % compared to baseline values. Some reports, including echocardiographic assessments of cardiac function, have shown increased cardiac output and premature ventricular contractions. Initial tachycardia may be mediated by the  $\beta$ -adrenergic effect of adrenaline (stimulation of the adrenal glands) along with suppression of the parasympathetic nervous system. Pretreatment with propranolol effectively blocked THC-mediated increases in heart rate. Similarly, tachycardia, impairment of left ventricular contractility, and cardiac output have been reported in experienced users after daily marijuana consumption (THC  $\geq 10$  mg). Chronotropic and inotropic effects are enhanced by synthetic cannabinoids and suppressed by the administration of CB1-R antagonists (rimonabant). At usual high doses of cannabinoids, a strong parasympathetic reaction manifests as arterial hypotension and bradycardia in the patient's horizontal position. Prolonged sympathetic stimulation may be insufficient to compensate for these postural hemodynamic changes, resulting in orthostatic hypotension due to peripheral vasodilation and baroreflex dysregulation. Interestingly, after controlled administration of high doses of THC in chronic users, a decrease in heart rate and tolerance to orthostatic hypotension was reported [21].

Among patients with substance use disorders, a higher frequency of arrhythmias is observed compared to non-drug-dependent individuals (2.7 % vs. 1.6 %) [5, 39]. The prevalence of cannabis-related arrhythmias has doubled over the past decade. Men

aged 45 to 64 belong to the higher-risk group, with atrial fibrillation being the most common arrhythmia. Atrial flutter, second-degree atrioventricular block, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, Brugada syndrome, and asystole are also serious rhythm disorders associated with marijuana use. Acute cardiovascular effects include tachycardia and vasodilation, which may increase the frequency of coronary ischemia in the at-risk group [39, 40]. Acute myocardial infarction has mostly been associated with the previous use of synthetic cannabinoids [21, 41, 42]. The adjusted odds ratio for postoperative myocardial infarction in patients with substance use disorders is 1.88 times higher ( $p < 0.001$ ) compared to non-substance-dependent patients [3, 24, 38, 39].

Cannabis use is associated with premature aging of the cardiovascular system, arterial stiffness, and microvascular integrity changes [42]. Inflammatory response of the arterial wall and increased oxidative stress, platelet activation, and excessive activation of factor VII have been proposed as the main mechanisms of THC-induced platelet aggregation. Additionally, cannabinoids may reduce the availability of nitric oxide in blood vessels, leading to endothelial dysfunction and platelet activation [21]. During the postoperative period, cannabis users and substance-dependent patients had similar in-hospital mortality rates, but perioperative pulmonary embolism rates were 2.2 times higher ( $p = 0.005$ ) [9, 12, 21]. They also had 1.7 times higher rates of deep vein thrombosis [43] and higher risks of postoperative major bleeding, with advanced age being an independent risk factor for such complications [7]. Acute kidney injury, mostly of vascular origin, in the postoperative period in patients with substance use disorders occurs 1.51 times more frequently than in non-drug-dependent individuals ( $p = 0.05$ ) [41].

A recent analysis of postoperative care for substance use disorder patients showed an increase in the incidence of hypothermia [32]. However, the frequency of postoperative tremor, which can lead to hypoglycemia, was 40 % among cannabis users compared to 33 % among non-users [21].

Regular THC consumption negatively affects respiratory rate, tidal volume,  $CO_2$  retention, and is a risk factor for developing pneumonia or bronchitis [42]. In patients with substance use disorders, several clinical studies have reported a higher frequency of postoperative respiratory complications ( $p < 0.001$ ) [7, 9, 12, 41], an increase in cases of airway hyperreactivity [32], decreased lung function, and complaints of upper respiratory tract symptoms [36]. Preoperative cannabis smoking is associated with postoperative airway obstruction characterized by swelling of the throat and tongue. Diffuse alveolar hemorrhage and necrotizing bronchiolitis have been associated

with high-dose THC inhalation, accompanied by inflammatory swelling and increased permeability of capillary walls, which may be exacerbated by the antithrombotic effect of cannabinoids [21]. However, some researchers do not note a clinically significant association between cannabis use and hypoxia or combined pulmonary complications [16, 44, 45].

Marijuana use is associated with dysfunction of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Chronic cannabis use acutely lowers testosterone levels until tolerance develops, after which levels normalize. Chronic cannabis use leads to decreased growth hormone production, sperm count reduction, and the development of gynecomastia in men. Several studies in women have demonstrated changes in menstrual cycle hormones and an increased risk of infertility. Marijuana use during breastfeeding may suppress lactation through its effects on prolactin [40].

CB2 receptors are located in the immune system and nerve endings and are responsible for certain reactions, including the modification of pro-inflammatory substance expression by macrophages, neutrophils, and subsets of B and T cell immunity [46]. In particular, dental patients diagnosed with cannabis use had an increased risk of site infection, facial nonunion, facial abscess, etc. [47]. In the substance use disorder group, there were 8.6 % active fistulizing diseases or intra-abdominal abscesses compared to 5.9% ( $p < 0.001$ ) in non-drug-dependent individuals [46], and septic conditions occurred 2.39 to 3.55 times more frequently ( $p = 0.031$ ) than in the control group [7, 9, 12, 41]. However, there are reports of certain bactericidal and fungicidal properties of hemp terpenes, which require further investigation [48].

Stimulation of CB1 receptors in the liver may contribute to the development of steatosis by enhancing lipogenesis, reducing fatty acid oxidation, and inducing hyperphagia [46]. Preoperative marijuana use has been associated with increased postoperative use, which may hinder weight loss and increase the risk of weight regain [49]. Gastric emptying is delayed, leading to early satiety, which may serve as a weight loss strategy, despite well-known central nervous system appetite stimulation and modification of nausea [46]. Studies in bariatric surgery have not shown an increased risk of short-term surgical complications or differences in weight loss over 2 years post-surgery among marijuana users [50, 51].

Chronic cannabis use may lead to nausea, vomiting, and abdominal pain and may be a risk factor for the development of Barrett's esophagus at a younger age and in populations where Barrett's disease is not typically prevalent [52, 53]. Activation of CB1 receptors reduces motility along the gastrointestinal tract mainly by inhibiting the release of contractile transmitters. Cannabinoids can cause a wide range of physiological



reactions, such as gastrointestinal motility, intestinal secretion, inhibition of inflammatory mediators, promotion of fibrosis, as well as control over CNS mood, pain, and appetite [46]. Abdominal visceral pain in irritable bowel syndrome is explained by increased perception of colon distension in approximately 70 % of patients, and this visceral sensation is partially mediated through cannabinoid receptors. Cannabinoid dependence is associated with an increased risk of pancreatitis. Liver CB1 receptors may also stimulate fibrogenesis, especially in alcoholic hepatitis [46].

Cannabinoid hyperemesis syndrome is an adverse effect of long-term ( $\approx$  6–7 years) daily and weekly cannabis use, characterized by periodic episodes of severe nausea, vomiting, abdominal pain, and diarrhea [25, 53–55], formerly known as cyclic vomiting syndrome. It occurs exclusively in patients who smoke cannabis regularly (daily for many years), rather than in individuals who only use marijuana orally. Low doses of cannabidiol (CBD) have antiemetic properties, while higher doses cause a proemetic effect. Some authors describe a lower frequency of postoperative vomiting in cannabis-dependent patients compared to non-users (9.6 % vs. 12.6 %), which may be explained by continued cannabis use in small doses in the early postoperative period [5].

In the clinical course of cannabinoid hyperemesis syndrome (CHS), three phases are distinguished:

- prodromal phase: morning nausea, fear of vomiting, and nonspecific abdominal discomfort, which can last from months to years;
- hyperemetic phase: development of severe nausea, intractable vomiting, and diffuse abdominal pain, prompting medical evaluation;
- recovery phase: characterized by improvement of symptoms from weeks to months after cessation of cannabis use, with gradual weight restoration resulting from a return to normal mood and eating patterns [46, 56].

Diagnostic characteristics of cannabinoid hyperemesis syndrome (CHS) include a history of regular cannabis use at any time (100 %), cyclic nausea and vomiting (100 %), symptom relief after cessation of cannabis use (96.8 %), compulsive hot baths with symptom relief (92.3 %), predominance in males (72.9 %), abdominal pain (85.1 %), and at least weekly cannabis use (97.4 %) [57, 58]. Patients with substance use disorders may be at increased risk of postoperative nausea and vomiting after general anesthesia [37, 54, 59–63]. CHS is often resistant to standard antiemetic medications [64]. A recent retrospective cohort study showed an association between chronic cannabinoid use and approximately a 20 % increase in the frequency of postoperative nausea and vomiting [7, 20], with higher frequencies among

daily (21.9 %) and current users (18.8 %) compared to non-users (17.3 %) [37].

The chronic effects of THC lead to its accumulation in fat cells. Its prolonged supranormal level desensitizes and reduces the regulation of CB1 receptors, thereby enhancing the stress response, which, in turn, can induce CHS. CBD is an antiemetic at low doses but induces vomiting at high doses. Like THC, the accumulation of cannabidiol in chronic cannabis users may also be a triggering factor for CHS. Patients with CHS may have genetic variations in liver enzymes involved in drug metabolism, leading to excessive levels of cannabis metabolites and promoting vomiting [56, 64].

Although cannabis and synthetic cannabinoids are used to treat postoperative nausea and vomiting, their effectiveness for treating CHS is not established. Withdrawal symptoms after discontinuation of chronic cannabis use include nausea, irritability, restlessness, sleep disturbances, anxiety, depressed mood, and physical discomfort. Abdominal pain typically begins within 24–48 hours, depending on the type of cannabinoid used, route of administration, frequency, and dose. Withdrawal symptoms from cannabinoids are more severe in women, although nausea is less common in them than other withdrawal symptoms. While withdrawal symptoms typically emerge within a few days, the impact of emetogenic stimuli (such as anesthetics and analgesics, peritoneal stretching) in combination with reduced or discontinued cannabis use in the postoperative period may precipitate withdrawal symptoms earlier than expected [37].

Evidence of high quality for pharmacological treatment of CHS is extremely limited. Both oral nabilone and intravenous THC are unable to provide adequate prophylaxis, and currently, no form of cannabis is used to treat this form of nausea and vomiting [18, 19]. Benzodiazepines are most considered effective for treating acute CHS, followed by haloperidol (more effective than ondansetron) and topical capsaicin cream. As the prevalence of CHS is likely to increase, future prospective trials are essential to assess and further define the optimal pharmacological treatment of patients with CHS [46, 56, 58, 64]. Hot showers and baths have been universally effective in mitigating or reducing the manifestations of CHS. Several theories have been proposed to explain this mechanism. One theory is the dose-dependent hypothermic effect of THC on CB1 receptors in the hypothalamus, the brain's thermoregulatory center. «Skin stripping» syndrome is another anticipated mechanism, in which skin vasodilation from hot water alters internal temperature and splanchnic circulation, thus reducing abdominal discomfort. Another possibility is that the dysphoria and anxiety associated with CHS may be subjectively alleviated by a hot shower or bath [58, 64].

In the postoperative period, two main aspects should be considered for patients using marijuana: problems with postoperative pain management and alleviation of withdrawal symptoms [21]. Increased pain despite higher opioid consumption and sleep disturbances indicates withdrawal symptoms and possibly hyperalgesia [1]. Regular cannabis consumption is associated with desensitization and downregulation of human cortical and subcortical CB1 receptors. This begins to change within the first 2 days of abstinence, and receptors return to normal functioning within ~4 weeks, which may represent neurobiological time frames for the duration of Cannabis Withdrawal Syndrome (CWS), not accounting for cellular and synaptic long-term neuroplasticity [65]. Postoperative cessation of cannabis use may result in signs and symptoms of CWS, including hypertension and tachycardia [3]. The Eleventh Revision of the International Classification of Diseases (ICD-11) includes cannabis-induced psychotic disorder, characterized by «psychotic symptoms developing during or soon after cannabis intoxication or withdrawal» [66]. Cannabis withdrawal refers to symptoms that occur after abrupt cessation or significant reduction in THC consumption. Discontinuation of short-term CBD use, a non-psychoactive cannabinoid, does not result in withdrawal syndrome [67, 68]. Synthetic cannabinoids can be 2–100 times more potent than THC, leading to more severe withdrawal than natural cannabis [26, 68]. Withdrawal symptoms typically begin within 24–48 hours after cessation of use. The early withdrawal phase is typically characterized by sleep disturbances/nightmares, irritability, anxiety, decreased appetite, tremors, and, less commonly, sweating, chills, headache, physical tension, and abdominal pain. These early symptoms typically peak within 2–6 days. They improve as THC levels decrease over the first 7 days of abstinence. Anger, aggression, and depressive mood may occur as early as 1 week after cannabis cessation, but they usually peak within 2 weeks of abstinence. Sleep disturbances may persist for several weeks or longer. Cannabis withdrawal syndrome is more common among men, but women may experience more severe CWS symptoms than men [67–69]. Patients with Type A CWS experience peak symptom intensity between 2 and 6 days after last contact. Patients showing progressive symptom intensity reduction after cannabis cessation are classified as Type B CWS [21]. Withdrawal onset can occur within 1–2 days after the last cannabis use and last 1–2 weeks; thus, healthcare providers should monitor signs of cannabis withdrawal in postoperative patients until cannabis use is resumed [21, 22].

Currently, there are no medications approved for the treatment of cannabis withdrawal syndrome

[68]. Diazepam is used to treat anxiety, agitation, and sleep disturbances. Improvement of CWS is caused by dronabinol, nabiximols, and gabapentin. Zolpidem and extended-release mirtazapine improve certain sleep features, while nabilone reduces cravings and anxiety. However, divalproex does not reduce irritability, depression, and anxiety, and topiramate does not improve mood. Nausea and stomach pain are treated with metoclopramide, hyoscyamine, and promethazine. Antipsychotics (olanzapine, quetiapine) are prescribed for psychotic symptoms/hallucinations, while other antidepressants, atomoxetine, lithium preparations, and buspirone have not shown a relevant effect [62, 65, 68, 70, 71]. The «black box» warning about prolonged QT interval syndrome associated with butyrophenone neuroleptics should not preclude their use in CWS, but ECG monitoring is desirable before administration [62]. When prescribing dexmedetomidine at a dose > 1.0 mcg/kg/hr, there is a significant risk of arterial hypotension and bradycardia [72].

A hypothesis was put forward that patients using marijuana are more likely to require a higher level of medical care after surgical intervention, including unplanned intensive care unit admission, readmission, or discharge from the healthcare facility after emergency care [4].

Since cannabis users have a 2.24 times higher frequency of postoperative complications than non-users ( $p < 0.003$ ), this is associated with a significant increase in the overall cost of medical services and length of hospital stay [7, 41, 70]. Doses of cannabis consumed directly correlate with a higher risk of complications and increased hospitalization duration by 1.3 to 1.6 times ( $p < 0.001$ ), but not with in-hospital mortality compared to non-users [7, 9, 41, 43]. Some authors did not find a statistically significant difference in bed-days between the cannabis group and non-users [3, 9, 12], as compared to the control group, pill users were 1.45 times more likely ( $p = 0.0007$ ) to have non-routine (forced) discharge home and had a 30 % lower chance of rehabilitation ( $p = 0.0013$ ) [10].

The total cost of medical services was higher in the cannabis group on the day of surgery (\$14,024.88 vs. \$12,127.49;  $p < 0.0001$ ), while simultaneously incurring significantly higher daily (\$22,614 vs. \$17,955;  $p < 0.0001$ ), overall (\$58,507 vs. \$50,924;  $p < 0.0001$ ), and 90-day material costs (\$19,155.45 vs. \$16,315.00;  $p < 0.0001$ ) compared to non-cannabis-dependent patients [10, 41, 43].

The emergency department visit rate within six months post-operation was 13.2 % for non-marijuana users, 18.2 % for previous marijuana users, and 15.4 % for active marijuana users ( $p = 0.0001$ ) [12, 28, 41, 43]. The frequency of readmissions within 30 days was 1.36 times higher [4], and within 90 days, it was

significantly higher at 11.6 % compared to 6.0 % ( $p = 0.042$ ) [7]. The frequency of readmissions within one-year post-operation was 12.6 % for non-marijuana users, 9.1 % for previous marijuana users, and 15.4 % for active users ( $p = 0.0001$ ) [12, 41, 43].

Patients with cannabis use disorder have decreased bone mineral density and an increased risk of fractures [7]. The level of non-union fractures in this group was higher (2.4 %) compared to the control group (1.1 %) [39]. Active preoperative cannabis use may be associated with a 1.69 times higher frequency of reoperations after surgical treatment of mandibular fractures compared to non-users [47]. The rate of reoperations (including major amputations) within two years was 4.0 % for non-marijuana users, 0 % for former cannabis users, and 23.1 % for active users ( $p = 0.0075$ ) [12, 41]. Marijuana use ( $p = 0.041$ ) significantly increases the likelihood of a repeat spine surgery within 3 years after primary lumbar spinal fusion [73].

Since preoperative cannabis use may be a risk factor for increased rates of reoperations and postoperative opioid requirements, anesthesiologists and surgeons should be well informed about their patients' history of cannabis use, as well as the overall impact of cannabis on post-anesthesia and postoperative outcomes [12, 74].

#### CONCLUSIONS:

1. Despite certain discrepancies in the findings of many researchers regarding the impact of preoperative cannabis use on specific details of the postoperative period, all authors unanimously confirmed the significant harm of cannabinoid dependence to patients' health.
2. Pathological conditions caused by cannabis use are independent risk factors for postoperative complications, increased rates of readmissions and surgical interventions, length of hospital stay, and material costs.
3. Awareness of anesthesiologists and surgeons about the pathophysiology of cannabis-dependent individuals will help prevent severe postoperative complications in this patient population and reduce the cost of surgical treatment.
4. Medical cannabis-based products will undoubtedly be quite useful in treating many diseases and pathological conditions, but they must be thoroughly studied based on the principles of multicenter randomized controlled trials focusing on potential side effects in accordance with regional conditions.

As the progressive spread of creative cannabinoid use among the population and the legalization of medical cannabis are likely

to affect the initial health status of surgical patients, the authors hope that the provided information will be useful for anesthesiologists, surgeons, and professionals in other medical specialties in their everyday practice.

Фінансування / Funding  
Немає джерела фінансування / There is no funding source.  
Конфлікт інтересів / Conflicts of interest  
Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /  
All authors report no conflict of interest  
Етичне схвалення / Ethical approval  
Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень /  
This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.  
Надійшла до редакції / Received: 15.11.2024  
Після доопрацювання / Revised: 20.11.2024  
Прийнято до друку / Accepted: 28.11.2024  
Опубліковано онлайн / Published online: 30.12.2024

#### REFERENCES

1. Touil N, Lavand'homme P. Cannabis hyperalgesia: A phenomenon underestimated in the peri-operative period? *Eur J Anaesthesiol.* 2019 Sep;36(9):623-624. doi: 10.1097/EJA.0000000000001025.
2. Moon AS, LeRoy TE, Yacoubian V, et al. Cannabis Use Is Associated With Increased Use of Prescription Opioids Following Posterior Lumbar Spinal Fusion Surgery. *Global Spine J.* 2024 Jan;14(1):204-210. doi: 10.1177/21925682221099857.
3. Goel A, McGuinness B, Jivraj NK, et al. Cannabis Use Disorder and Perioperative Outcomes in Major Elective Surgeries: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology.* 2020 Apr;132(4):625-635. doi: 10.1097/ALN.0000000000003067.
4. Ahrens E, Wachtendorf LJ, Chiarella LS, et al. Prevalence and association of non-medical cannabis use with post-procedural healthcare utilisation in patients undergoing surgery or interventional procedures: a retrospective cohort study. *eClinicalMedicine.* March 2023;57:101831. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101831>
5. Zhang BH, Saud H, Sengupta N, et al. Effect of preoperative cannabis use on perioperative outcomes: a retrospective cohort study. *Reg Anesth Pain Med.* 2021 Aug;46(8):650-655. doi: 10.1136/rapm-2021-102479.
6. Pagano C, Navarra G, Coppola L, et al. Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 19;23(6):3344. doi: 10.3390/ijms23063344.
7. Shah NV, Moattari CR, Lavian JD, et al. The Impact of Isolated Preoperative Cannabis Use on Outcomes Following Cervical Spinal Fusion: A Propensity Score-Matched Analysis. *Iowa Orthop J.* 2023 Dec;43(2):117-124.
8. Wolfe D, Corace K, Butler C, et al. Impacts of medical and non-medical cannabis on the health of older adults: Findings from a scoping review of the literature. *PLoS One.* 2023 Feb 17;18(2):e0281826. doi: 10.1371/journal.pone.0281826.
9. Chiu RG, Patel S, Siddiqui N, et al. Cannabis Abuse and Perioperative Complications Following Inpatient Spine Surgery in the United States. *Spine (Phila Pa 1976).* 2021 Jun 1;46(11):734-743. doi: 10.1097/BRS.0000000000004035.
10. Rahmon D, Zalikha AK, Mazur M, et al. Cannabis use disorder is associated with shorter length of stay and increased home discharge after primary total joint arthroplasty: a propensity-weighted analysis. *Arthroplasty.* 2023 Feb 27;5(1):9. doi: 10.1186/s42836-023-00164-9.
11. Potnuru PP, Jonna S, Williams GW 2nd. Cannabis Use Disorder and Perioperative Complications. *JAMA Surg.* 2023 Sep 1;158(9):935-944. doi: 10.1001/jamasurg.2023.2403.
12. Razzouk J, Chung JH, Lindsey W, et al. Preoperative Cannabis Use Associated With an Increased Rate of Reoperation and Postoperative Opioid Use Following Anterior Cervical Decompression and Fusion. *Cureus.* 2022 Nov 9;14(11):e31285. doi: 10.7759/cureus.31285.
13. Nielsen S, Picco L, Murnion B, et al. Opioid-sparing effect of cannabinoids for analgesia: an updated systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. *Neuropsychopharmacology.* 2022 Jun;47(7):1315-1330. doi: 10.1038/s41386-022-01322-4.
14. Wallace M, Schulteis G, Atkinson JH, et al. Dose-dependent effects of smoked cannabis on capsaicin-induced pain and hyperalgesia in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 2007 Nov;107(5):785-96. doi: 10.1097/01.anes.0000286986.92475.b7.

15. McAfee J, Boehnke KF, Moser SM, et al. Perioperative cannabis use: a longitudinal study of associated clinical characteristics and surgical outcomes. *Reg Anesth Pain Med.* 2021 Feb;46(2):137-144. doi: 10.1136/rapm-2020-101812.
16. Ekrami E, Sari S, Kopac O, et al. Association Between Cannabis Use and Opioid Consumption, Pain, and Respiratory Complications After Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesth Analg.* 2024 Jan 8. doi: 10.1213/ANE.0000000000006785.
17. Wiseman LK, Mahu IT, Mukhida K. The Effect of Preoperative Cannabis Use on Postoperative Pain Following Gynaecologic Oncology Surgery. *J Obstet Gynaecol Can.* 2022 Jul;44(7):750-756. doi: 10.1016/j.jogc.2022.01.018.
18. Ladha KS, Manoo V, Virji AF, et al. The Impact of Perioperative Cannabis Use: A Narrative Scoping Review. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2019 Dec 6;4(4):219-230. doi: 10.1089/can.2019.0054.
19. Ladha KS, McLaren-Blades A, Goel A, et al. Perioperative Pain and Addiction Interdisciplinary Network (PAIN): consensus recommendations for perioperative management of cannabis and cannabinoid-based medicine users by a modified Delphi process. *Br J Anaesth.* 2021 Jan;126(1):304-318. doi: 10.1016/j.bja.2020.09.026.
20. Liu CW, Bhatia A, Buzon-Tan A, et al. Weeding Out the Problem: The Impact of Preoperative Cannabinoid Use on Pain in the Perioperative Period. *Anesth Analg.* 2019 Sep;129(3):874-881. doi: 10.1213/ANE.0000000000003963.
21. Echeverria-Villalobos M, Todeschini AB, Stoicea N, et al. Perioperative care of cannabis users: A comprehensive review of pharmacological and anesthetic considerations. *J Clin Anesth.* 2019 Nov;57:41-49. doi: 10.1016/j.jclinane.2019.03.011.
22. Irvine D, Meyer T, Williams J, Huang J. Perioperative considerations of cannabis use on anesthesia administration. *APSF Newsletter.* 2022;37:67-69.
23. Lee BH, Sideris A, Ladha KS, et al. Cannabis and Cannabinoids in the Perioperative Period. *Anesth Analg.* 2024 Jan 1;138(1):16-30. doi: 10.1213/ANE.0000000000006070.
24. McLaren-Blades A, Ladha K, Goel A, et al. Perioperative pain and addiction interdisciplinary network (PAIN): protocol for the perioperative management of cannabis and cannabinoid-based medicines using a modified Delphi process. *BMJ Open.* 2020 Jul 19;10(7):e036472. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036472.
25. Alexander JC, Joshi GP. A review of the anesthetic implications of marijuana use. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2019 May 21;32(3):364-371. doi: 10.1080/08998280.2019.1603034.
26. Craft S, Ferris JA, Barratt MJ, et al. Clinical withdrawal symptom profile of synthetic cannabinoid receptor agonists and comparison of effects with high potency cannabis. *Psychopharmacology (Berl).* 2022 May;239(5):1349-1357. doi: 10.1007/s00213-021-05945-1.
27. Morrow M. The Effects of Cannabinoid Use on Acute Orthopaedic Pain. *JBJS Journal of Orthopaedics for Physician Assistants.* April-June 2020;2:e0006-e0006. doi: 10.2106/JBJS.JOPA.20.00006.
28. Buddle VP, Feng J, Lee M, et al. The effect of marijuana on postoperative spine patients' emergency room visits: readmission rates and opioid consumption. *The Spine Journal.* 2023;23(9):S124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2023.06.259>.
29. Jennings JM, McNabb DC, Johnson RM, et al. Use of Cannabis Does Not Decrease Opioid Consumption in Patients Who Underwent Total Joint Arthroplasty. *Arthroplast Today.* 2022 May 10;15:141-146. doi: 10.1016/j.artd.2022.03.018.
30. Jamal N, Korman J, Musing M, et al. Effects of pre-operative recreational smoked cannabis use on opioid consumption following inflammatory bowel disease surgery: A historical cohort study. *Eur J Anaesthesiol.* 2019 Sep;36(9):705-706. doi: 10.1097/EJA.0000000000001044.
31. Bowers NL, Hao KA, Trivedi S, et al. Self-reported cannabis use is not associated with greater opioid use in elective hand surgery patients. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2023;33:1857-1862. doi: <https://doi.org/10.1007/s00590-022-03321-z>.
32. Fones L, Townsend C, Hoyen H, et al. Hand Surgery Patient Perspectives on Medical Cannabis: A Survey of Over 600 Patients. *J Hand Surg Glob Online.* 2022 Apr 22;5(1):102-107. doi: 10.1016/j.jhsg.2022.02.009. Erratum in: *J Hand Surg Glob Online.* 2023 Mar 17;5(2):263.
33. Ong CB, Puri S, Lebowitz J, et al. Preoperative cannabis use does not increase opioid utilization following primary total hip arthroplasty in a propensity matched analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2023 Jun;143(6):3629-3635. doi: 10.1007/s00402-022-04619-7.
34. Silver J, Pavano C, Bellas N, et al. Cannabis use is associated with decreased opioid prescription fulfillment following single level anterior cervical discectomy and fusion (ACDF). *N Am Spine Soc J.* 2023 May 3;14:100226. doi: 10.1016/j.xnsj.2023.100226.
35. Hegde V, Bracey DN, Johnson RM, et al. Self-Reported Cannabis Use Is Associated With a Lower Rate of Persistent Opioid Use After Total Joint Arthroplasty. *Arthroplast Today.* 2022 Sep 19;17:145-149. doi: 10.1016/j.artd.2022.07.014.
36. Vivace BJ, Sanders AN, Glassman SD, et al. Cannabinoids and orthopedic surgery: a systematic review of therapeutic studies. *J Orthop Surg Res.* 2021 Jan 14;16(1):57. doi: 10.1186/s13018-021-02205-y.
37. Suhre W, O'Reilly-Shah V, Van Cleve W. Cannabis use is associated with a small increase in the risk of postoperative nausea and vomiting: a retrospective machine-learning causal analysis. *BMC Anesthesiol.* 2020 May 18;20(1):115. doi: 10.1186/s12871-020-01036-4.
38. McGuinness B, Goel A, Elias F, et al. Cannabis use disorder and perioperative outcomes in vascular surgery. *J Vasc Surg.* 2021 Apr;73(4):1376-1387.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2020.07.094.
39. Barkay G, Solomito MJ, Kostyun RO, et al. The effect of cannabis use on postoperative complications in patients undergoing spine surgery: A national database study. *N Am Spine Soc J.* 2023 Aug 18;16:100265. doi: 10.1016/j.xnsj.2023.100265.
40. Stone K, Fischbach A, Heydinger G, et al. Implications of marijuana use prior to anesthetic care. *Pediatric Anesthesia and Critical Care Journal.* 2023;11(1):8-15. doi: 10.14587/paccj.2023.2.
41. Narayanan M, Alnahhal KI, Lingutla R, et al. Outcomes of Intrainguinal Bypass in Patients with Cannabis vs Opioid Use Disorder. *Ann Vasc Surg.* 2022 May;82:144-155. doi: 10.1016/j.avsg.2021.10.069.
42. Copeland-Halperin LR, Herrera-Gomez LC, LaPier JR, et al. The Effects of Cannabis: Implications for the Surgical Patient. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2021 Mar 15;9(3):e3448. doi: 10.1097/GOX.0000000000003448.
43. Vakharia RM, Sodhi N, Anis HK, et al. Patients Who Have Cannabis Use Disorder Have Higher Rates of Venous Thromboemboli, Readmission Rates, and Costs Following Primary Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2020 Apr;35(4):997-1002. doi: 10.1016/j.art.2019.11.035.
44. Madsen HJ, Carmichael H, Reinicke T, et al. Cannabis use and post-operative complications in patients undergoing pancreatic resection. *HPB (Oxford).* 2023 Apr;25(4):431-438. doi: 10.1016/j.hpb.2023.01.006.
45. Sharma V, Laubach L, Krumme JW, et al. Cannabis Use Among Lower-Extremity Arthroplasty Patients Does Not Lead to Worse Postoperative Outcomes. *Cureus.* 2022 Nov 28;14(11):e31964. doi: 10.7759/cureus.31964.
46. Cohen L, Neuman MG. Cannabis and the Gastrointestinal Tract. *J Pharm Pharm Sci.* 2020;23:301-313. doi: 10.18433/jpps31242.
47. Yoon Y, Lee N, Lee A, et al. Patterns of Postoperative Complications Related to Cannabis and Tobacco Usage in Patients Undergoing Facial Fracture Surgeries. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2023 Apr 26;11(4S):82. doi: 10.1097/01.GOX.00000934772.08939.b2.
48. Voza Berardo ME, Mendieta JR, Villamonte MD, et al. Antifungal and antibacterial activities of Cannabis sativa L. resins. *J Ethnopharmacol.* 2024 Jan 10;318(Pt A):116839. doi: 10.1016/j.jep.2023.116839.
49. Diggins A, Heinberg L. Marijuana and Bariatric Surgery. *Curr Psychiatry Rep.* 2021;23:10. doi: <https://doi.org/10.1007/s11920-020-01218-4>.
50. Jung F, Lee Y, Manzoor S, Hong D, et al. Effects of Perioperative Cannabis Use on Bariatric Surgical Outcomes: a Systematic Review. *Obes Surg.* 2021 Jan;31(1):299-306. doi: 10.1007/s11695-020-04962-x.
51. Shockcor N, Adnan SM, Siegel A, et al. Marijuana use does not affect the outcomes of bariatric surgery. *Surg Endosc.* 2021 Mar;35(3):1264-1268. doi: 10.1007/s00464-020-07497-5.
52. Levy J, Buhl K, Fernandez C, Kumaraswamy J. Does Smoking Cannabis Increase the Risk of Barrett's Esophagus? *Cureus.* 2020 Feb 7;12(2):e6913. doi: 10.7759/cureus.6913.
53. Page RL 2nd, Allen LA, Kloner RA, et al. Medical Marijuana, Recreational Cannabis, and Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020 Sep 8;142(10):e131-e152. doi: 10.1161/CIR.0000000000000883.
54. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Marijuana. [Updated 2023 Feb 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK590051/>.
55. DeVuono MV, Parker LA. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: A Review of Potential Mechanisms. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020 Jun 5;5(2):132-144. doi: 10.1089/can.2019.0059.
56. Ruberto AJ, Sivilotti MLA, Forrester S, et al. Intravenous Haloperidol Versus Ondansetron for Cannabis Hyperemesis Syndrome (HaVOC): A Randomized, Controlled Trial. *Ann Emerg Med.* 2021 Jun;77(6):613-619. doi: 10.1016/j.annemergmed.2020.08.021.

57. Sorensen CJ, DeSanto K, Borgelt L, et al. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment—a Systematic Review. *J Med Toxicol.* 2017 Mar;13(1):71-87. doi: 10.1007/s13181-016-0595-z.
58. Pourmand A, Esmailian G, Mazer-Amirshahi M, et al. Topical capsaicin for the treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome, a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021 May;43:35-40. doi: 10.1016/j.ajem.2021.01.004.
59. Karam K, Abbasi S, Khan FA. Anaesthetic consideration in a cannabis addict. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2015 Apr;25 Suppl 1:S2-3.
60. Pombeiro Stein ICA, Fricke TC, Leffler A. Hat medizinisches Cannabis oder Cannabiskonsum einen Einfluss auf das perioperative anästhesiologische Management? [Does medicinal cannabis or cannabis consumption have an influence on the perioperative anesthesiological management?]. *Anaesthesiologie.* 2023 Sep;72(9):621-626. doi: 10.1007/s00101-023-01314-z. (in German).
61. Laudanski K, Wain J. Considerations for Cannabinoids in Perioperative Care by Anesthesiologists. *J Clin Med.* 2022 Jan 22;11(3):558. doi: 10.3390/jcm11030558.
62. Razban M, Exadaktylos AK, Santa VD, Heymann EP. Cannabinoid hyperemesis syndrome and cannabis withdrawal syndrome: a review of the management of cannabis-related syndrome in the emergency department. *Int J Emerg Med.* 2022 Sep 8;15(1):45. doi: 10.1186/s12245-022-00446-0.
63. Rein JL, Zeng H, Faulkner GB, et al. Retrospective Cohort Study That Examined the Impact of Cannabis Consumption on Long-Term Kidney Outcomes. *Cannabis.* 2023 Feb 15. doi: 10.1089/can.2022.0141.
64. Richards JR, Gordon BK, Danielson AR, et al. Pharmacologic Treatment of Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: A Systematic Review. *Pharmacotherapy.* 2017 Jun;37(6):725-734. doi: 10.1002/phar.1931.
65. Bonnet U, Preuss UW. The cannabis withdrawal syndrome: current insights. *Subst Abuse Rehabil.* 2017 Apr 27;8:9-37. doi: 10.2147/SAR.S109576.
66. Ramos B, Santos Martins A, Lima Osório E. Psychotic Cannabis Withdrawal: A Clinical Case. *Cureus.* November 13, 2022;14(11):e31465. doi:10.7759/cureus.31465.
67. Thayer A, Murataeva N, Delcroix V, et al. Regulates Tearing via Cannabinoid CB1 Receptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020 Aug 3;61(10):48. doi: 10.1167/iov.61.10.48.
68. Connor JP, Stjepanović D, Budney AJ, et al. Clinical management of cannabis withdrawal. *Addiction.* 2022 Jul;117(7):2075-2095. doi: 10.1111/add.15743.
69. Bahji A, Stephenson C, Tyo R, et al. Prevalence of Cannabis Withdrawal Symptoms Among People With Regular or Dependent Use of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020 Apr 1;3(4):e202370. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2370.
70. Anderson SR, Wimalawansa SM, Markov NP, et al. Cannabis Abuse or Dependence and Post-operative Outcomes After Appendectomy and Cholecystectomy. *J Surg Res.* 2020 Nov;255:233-239. doi: 10.1016/j.jss.2020.05.009.
71. Wightman RS, Metrik J, Lin TR, et al. Cannabis Use Patterns and Whole-Blood Cannabinoid Profiles of Emergency Department Patients With Suspected Cannabinoid Hyperemesis Syndrome. *Ann Emerg Med.* 2023 Aug;82(2):121-130. doi: 10.1016/j.annemergmed.2023.03.005.
72. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med.* 2018 Mar;49:12-19. doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.004.
73. D'Antonio ND, Lambrechts MJ, Heard JC, et al. The Effect of Preoperative Marijuana Use on Surgical Outcomes, Patient-Reported Outcomes, and Opioid Consumption Following Lumbar Fusion. *Global Spine J.* 2022 Jul 18:21925682221116819. doi: 10.1177/21925682221116819.
74. Khaitovich MV, Mazur IP, Turchak DV [Risk management of general anesthesia in substance-dependent patients]. *Oral and General Health.* 2022;3(4):12-18. doi: https://doi.org/10.22141/ogh.3.4.2022.133. (in Ukrainian).

КРАВЕЦЬ О.В., КЛИГУНЕНКО О.М., ЄХАЛОВ В.В., КОВРИГА О.В.

### ОСОБЛИВОСТІ АНЕСТЕЗІЇ В ПАЦІЄНТІВ ЗІ СВОЄРІДНИМИ ПОТРЕБАМИ. ЧАСТИНА 3

**Абстракт.** За останнє десятиліття поширеність вживання канабісу серед пацієнтів, які потребують хірургічного втручання, зростає більше ніж у 3,5 рази, і наразі кожен сьомий пацієнт, якому було виконано оперативне втручання, повідомляє про вживання канабісу. Скоригований аналіз продемонстрував підвищення у 1,19 рази ризику післяопераційної захворюваності та смертності у вживачів марихуани, порівняно з тими, хто не вживає канабіс. Не зважаючи на деякі розбіжності у висновках багатьох дослідників щодо впливу передопераційного вживання канабісу на окремі деталі післяопераційного періоду, усі автори одностайно підтвердили значну шкоду канабіноїдної залежності для здоров'я пацієнтів. Патологічні стани, спричинені вживанням канабісу, є незалежними факторами ризику післяопераційних ускладнень, збільшення частоти повторних госпіталізацій та хірургічних втручань, тривалого перебування в лікарні та збільшення фінансових витрат. Обізнаність анестезіологів і хірургів щодо патофізіології залежних від канабісу осіб допоможе запобігти важким післяопераційним ускладненням у цієї категорії пацієнтів і знизити вартість хірургічного лікування. Препарати на основі медичної коноплі, безсумнівно, будуть досить корисними при лікуванні багатьох захворювань і патологічних станів, але їх необхідно ретельно вивчити перед клінічним використанням у багатоцентрових рандомізованих контрольованих дослідженнях з акцентом на можливі побічні ефекти відповідно до регіональних умов.

**Ключові слова:** канабіс, післяопераційний період, знеболювання, ускладнення, абстинентний синдром.



РИЖКОВСЬКИЙ А.В.

## ЯКІСТЬ ВІДНОВЛЕННЯ ПІСЛЯ АНЕСТЕЗІЇ ПРИ АБДОМІНАЛЬНИХ ГІСТЕРЕКТОМІЯХ З ВИКОРИСТАННЯМ БЛОКАД ФАСЦІАЛЬНИХ ПЛОЩИН: ПРОСПЕКТИВНЕ КОГОРТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Вступ.** Дослідження демонструють суперечливі результати при використанні різних видів знеболення абдомінальних гістеректомій. На сьогодні все ще дуже мало опублікованих порівняльних досліджень про різні методи блокад фасціальних площин для знеболення абдомінальних гістеректомій, а якість відновлення після таких операцій оцінюється нечасто.

**Мета роботи** оцінити рівень якості відновлення після анестезії згідно з опитувальником QoR-15 (Quality of recovery – 15) при проведенні абдомінальних гістеректомій з використанням QL-блоку та ESP-блоку на додачу до загальної анестезії.

**Матеріали і методи.** Проведене проспективне одноцентрове когортне дослідження, включено 48 пацієнток, які потребували проведення абдомінальної гістеректомії. Всіх пацієнток розділили на дві групи. В обох групах було використано загальну анестезію з ШВЛ. На додачу до цього передопераційно у I групі виконували ESP-блок, у II групі – передній QL-блок. Етапи дослідження: передопераційний період (pre), інтраопераційний період ( $h_0$ ) та 6 годин ( $h_6$ ), 12 годин ( $h_{12}$ ), 24 години ( $h_{24}$ ), 48 годин ( $h_{48}$ ), 72 години ( $h_{72}$ ) після операції. Досліджували якість відновлення після анестезії з допомогою опитувальника QoR-15 (Quality of recovery – 15), рівень болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), інтраопераційну потребу в фентанілі (в мкг/год), добову потребу в морфіні (в мг/добу), дозування декскетпрофену та парацетамолу.

**Результати і обговорення.** Встановлено, що якість відновлення після анестезії за даними опитувальника QoR-15 в першій групі складала 124 [92; 131] бали, в II групі – 129 [90; 132] балів ( $p>0,05$ ). Рівень болю за ВАШ в I групі на етапах дослідження  $h_6$  та  $h_{12}$  складав 5,5 [4,0; 9,0] та 4,5 [3,5; 7,5] балів, тоді як в II групі на аналогічних етапах – 5,7 [4,1; 9,0] та 4,6 [3,6; 7,3] балів, відповідно ( $p>0,05$ ).

На етапі дослідження  $h_0$  кількість фентанілу в II групі становила 500 [300; 700] мкг/год, тоді як у I групі – 400 [300; 700] мкг/год ( $p>0,05$ ). Потреба у морфіні на етапі дослідження  $h_{24}$  була однаковою серед пацієнтів обох груп та становила в I групі 5,0 [5,0; 10,0], в II групі – 5,0 [5,0; 10,0] мг/добу. На етапі дослідження  $h_{48}$  виявлено тенденцію до призначення вищих доз декскетпрофену в I групі – 100 [75; 150] мг/добу, в той час як в II групі – 75 [50; 150] мг/добу ( $p>0,05$ ).

**Висновки.** Встановлено, що якість відновлення після анестезії з використанням ESP-блоку і QL-блоку була від «задовільної» до «хорошої» та достовірно не відрізнялася у I та II групах.

**Ключові слова:** абдомінальна гістеректомія, регіонарна анестезія, ESP-блок, QL-блок, мультимодальна аналгезія.

Для кореспонденції: РИЖКОВСЬКИЙ АНДРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ, лікар-анестезіолог відділення анестезіології та інтенсивної терапії Рівненської обласної клінічної лікарні імені Юрія Семенюка, вул. Київська, 78-Г, м. Рівне, Україна; контактний телефон: +38 (097) 925 86 18; e-mail: andreylight93@gmail.com

## ВСТУП

Якісне анестезіологічне забезпечення і особливо якість знеболання відіграє вирішальне значення у концепції пришвидшеного відновлення після операції. Якісно знеболений періопераційно пацієнт швидше вертикалізується, починає ходити, росте його задоволення анестезією та операцією, швидше відновлюється ентєральне харчування, скорочуються витрати системи охорони здоров'я на лікування такого пацієнта і покращуються клінічні результати лікування. Навпаки ж, неконтрольований біль після операції може спричинити низку серйозних гострих і хронічних наслідків і знижувати задоволеність пацієнтів як анестезією, так і лікуванням в цілому. Окрім нейроаксіальної анестезії сьогодні велика увага акцентується на більш периферичних методах регіонального знеболування. Блокади фасціальних площин можуть забезпечити ефективне знеболання при операціях на черевній порожнині. Проте різні дослідження демонструють суперечливі результати для знеболування абдомінальної гістеректомії, і наразі маємо обмежені дані, які б безпосередньо порівнювали різні методи блокад [1].

Блоки фасціальних площин – це методи регіонарної анестезії, в яких простір («площина») між двома фасціальними шарами є мішенню для введення голки та ін'єкції місцевого анестетика. Знеболання в першу чергу досягається шляхом поширення місцевого анестетика на нерви, що проходять в цій площині, і на прилеглі тканини. У цьому ключі обговорюються ключові фундаментальні анатомічні концепції, що мають відношення до блокад фасціальних площин, з акцентом на блоки тулуба [2]. Обговорення точаться і сьогодні адже механізм дії блокад фасціальних площин, особливо блокади квадратного м'яза попереку (QL-блок) і блокада площини м'яза-випрямляча хребта (ESP-блок) до кінця не з'ясовані.

Що з'ясовано достеменно, то це важливість Enhanced recovery after surgery (ERAS) протоколів у покращенні клінічних результатів пацієнтів. Загальновідомо, що впровадження протоколів ERAS в різні хірургічні процедури скорочує загальні ускладнення і час відновлення після оперативного втручання. Стратегії мультимодальної аналгезії з використанням методів регіонарної анестезії є одними з ключових втручань, що сприяють покращенню післяопераційних результатів. Дослідження в галузі регіонарної анестезії під контролем ультразвуку призвели до вдосконалення традиційних методів і впровадження ряду нових підходів, що доповнюють стратегії ERAS. Ефективність та універсальність регіонарної анестезії дозволяють використовувати її у все більшій кількості показань ERAS [3]. Тобто, регіонарна анестезія є

наріжним каменем у протоколах пришвидшеного відновлення після операції.

QL-блок вперше описаний Rafael Blanco в 2015 році, як компонент мультимодального підходу до знеболування, після операції кесарського розтину [5]. ESP-блок був вперше описаний в 2016 році Mauricio Forero і колегами для боротьби з нейропатичним болем у грудній клітці на ґрунті метастатичного ураження ребер та неправильного зрощення ребер після множинних переломів [6]. TAP-блок (блокада простору поперекового м'язу живота) не впливає на вісцеральний біль і не зменшує його [4], а Rectus Sheath Block (блокада піхви прямого м'яза живота) забезпечує аналгезію розрізів біля середньої лінії живота і по білій лінії живота, тому ефективність його для знеболування абдомінальної гістеректомії, яка виконана за допомогою розрізу за Пфанненштилем сумнівна. Окрім того, блокада піхви прямого м'язу живота також не має вісцерального компоненту знеболання. В свою чергу, за даними нечисленних досліджень, як ESP-блок, так і QL-блок можуть забезпечити аналгезію операцій абдомінальних гістеректомій і абдомінальних операцій нижнього поверху черевної порожнини загалом [7, 1, 8].

**МЕТА РОБОТИ** оцінити рівень якості відновлення після анестезії згідно з опитувальником QoR- 15 (Quality of recovery – 15) при проведенні абдомінальних гістеректомій з використанням QL-блоку та ESP-блоку на додачу до загальної анестезії.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Від квітня 2023 року по квітень 2024 року нами було проведено проспективне одноцентрове когортне дослідження, в яке включено 48 пацієнтів 45-65 років, які потребували проведення абдомінальної гістеректомії (надпідвхової ампутації матки з додатками або без) з приводу симптомної фіброміоми матки з кровотечею або без. Дослідження було схвалене комісією з питань біоетики.

Критеріями виключення з дослідження були: відмова пацієнта від участі у дослідженні на будь-якому з його етапів, клас за ASA IV та вище, індекс маси тіла > 40 кг/м<sup>2</sup>, застосування агоністів / агоністів-антагоністів опіоїдних рецепторів до операції, неконтрольована артеріальна гіпертензія.

Всіх пацієнток розділили на дві групи випадковим чином за допомогою програми на сайті random.org. В обох групах було використано загальну внутрішньовенну анестезію зі штучною вентиляцією легень через ендотрахеальну трубку. Преоксигенацію проводили вільним потоком кисню через лицеву маску при спонтанному диханні пацієнта. Для індукції в анестезію в обох групах пацієнток використовували пропофол та фентаніл,

для міорелаксації – атракурію безилат. I та II групи не мали достовірних відмінностей у дозуванні препаратів для індукції в анестезію та міорелаксації. Після інтубації трахеї налагоджували ШВЛ, контрольовану за об'ємом, з легенево-протективними параметрами. Перед індукцією в I групі виконували ESP-блок на рівні поперечних відростків Th 10, у II групі після інтубації трахеї – передній QL-блок (через м'язовий), відомий як QL-блок, тип 3. В обох групах блокада виконувалася об'ємом 50-60 мл 0,25 % розчину бупівакаїну (25-30 мл на одну сторону) та 8 мг розчину дексаметазону (4 мг на одну сторону), що становило не більше 3 мг/кг маси тіла бупівакаїну. Обидві блокади для анестезіологічного забезпечення абдомінальних гістеректомій виконувались виключно білатерально. Використовувалася технологія «single shot» для обох сторін блокади як у випадку з ESP-блоком, так і у випадку використання QL-блоку [17, 18].

Етапи дослідження: передопераційний період (pre), інтраопераційний період ( $h_0$ ) та 6 годин ( $h_6$ ), 12 годин ( $h_{12}$ ), 24 години ( $h_{24}$ ), 48 годин ( $h_{48}$ ), 72 години ( $h_{72}$ ) після операції. Досліджували якість відновлення за допомогою опитувальника QoR-15, рівень болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), інтраопераційну потребу в фентанілі (в мкг/год), добову потребу в морфіні (в мг/добу), призначення декскетпрофену та парацетамолу.

В післяопераційному періоді пацієнти обох груп отримували мультимодальну аналгезію парентерально: декскетпрофен (50-150 мг/добу) та парацетамол (2000-4000 мг/добу), у випадках сильного болю – морфін гідрохлорид.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з допомогою MS Excel 2017 з розрахунком частоти (%), медіани [IQR – interquartile range], середнього значення та стандартного квадратичного відхилення ( $M \pm \sigma$ ), рівня значущості  $p$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

Достовірних відмінностей індексу маси тіла та класу ASA у пацієток I та II груп не було. Тривалість анестезії в I групі становила  $95 \pm 12$  хв, в II групі –  $102 \pm 16$  хв ( $p > 0,05$ ). Встановлено, що рівень болю за ВАШ в I групі досягав максимальних значень на етапах дослідження  $h_6$  та  $h_{12}$  та складав 5,5 [4,0; 9,0] балів та 4,5 [3,5; 7,5] балів, тоді як в II групі на аналогічних етапах дослідження біль було оцінено в 5,7 [4,1; 9,0] балів та 4,6 [3,6; 7,3] балів відповідно ( $p > 0,05$ ). Характерним є те, що за результатами оцінювання болю за візуальною аналоговою шкалою на етапі  $h_{48}$  біль більшої інтенсивності спостерігався у I групі, що можна пов'язати з меншою тривалістю дії блоку площини м'яза-випрямляча хребта.

Michael Akerman і колеги (2018 рік) зазначають, що ефект QL-блоку триває 24–48 год і досі не опубліковано нічого про ускладнення під час виконання блоку. Тривалість ESP-блоку за даними декількох досліджень відрізняється і може тривати від 8 до 24 годин [10, 11, 12], і треба зважати, що додавання дексаметазону до розчину місцевого анестетика доведено потенціє і подовжує блокаду. За даними Pehora C та колег (2017 рік), дексаметазон як периневрально, так і внутрішньовенно, може подовжити тривалість сенсорної бло-

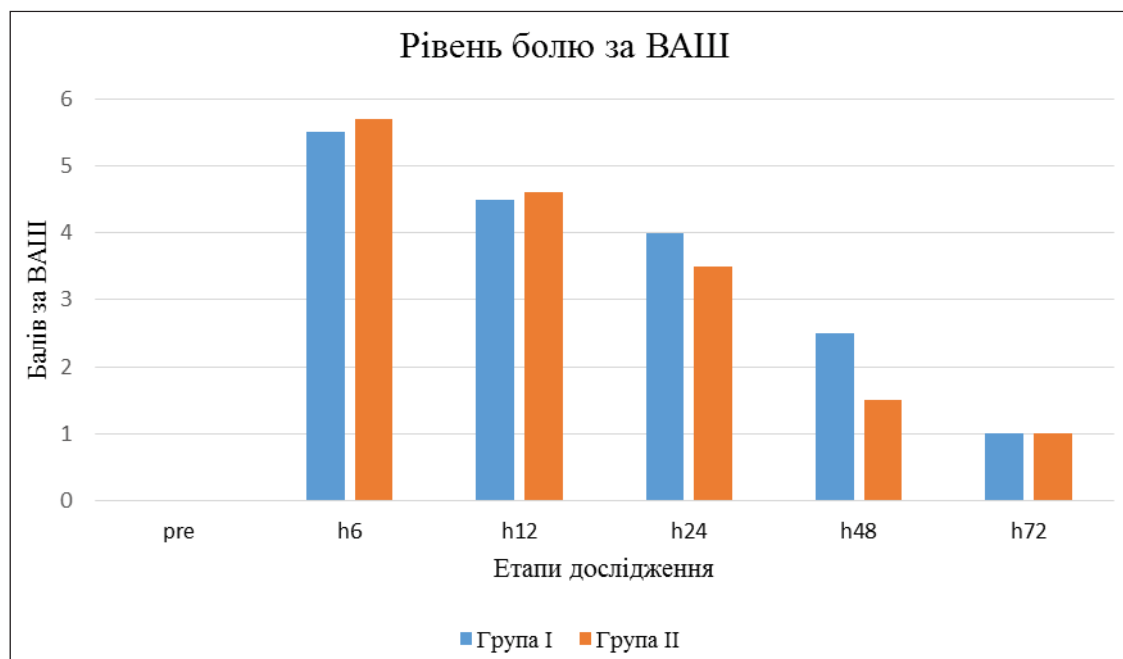


Рис.1. Рівень болю за візуальною аналоговою шкалою на різних етапах дослідження



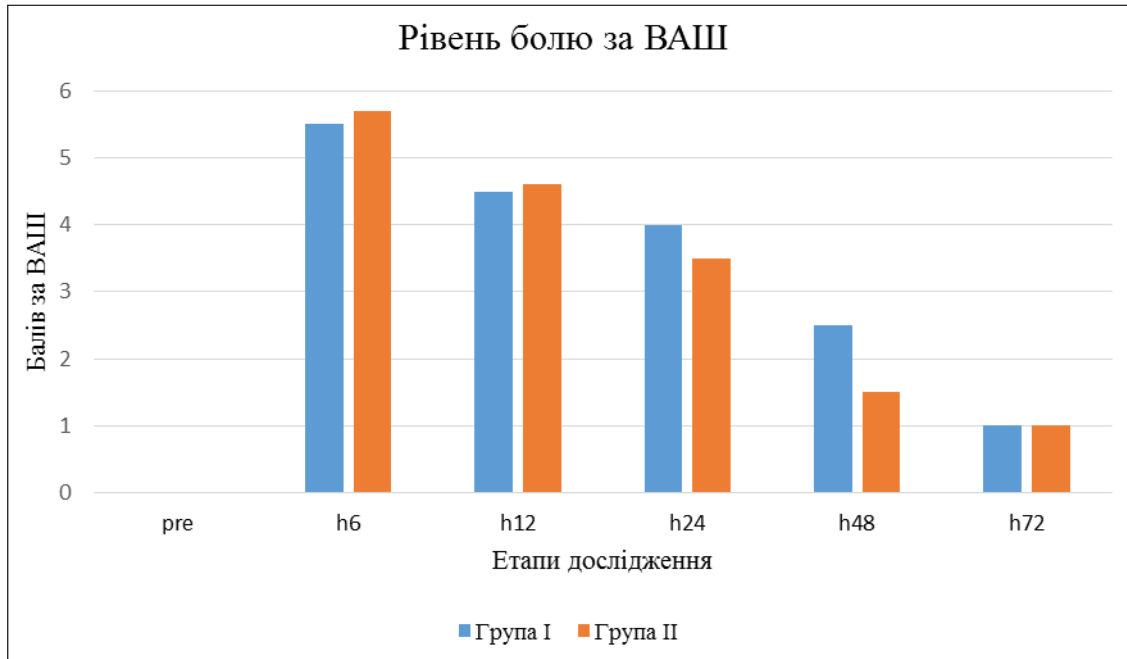


Рис.2. Потреба в опіоїдах на різних етапах дослідження

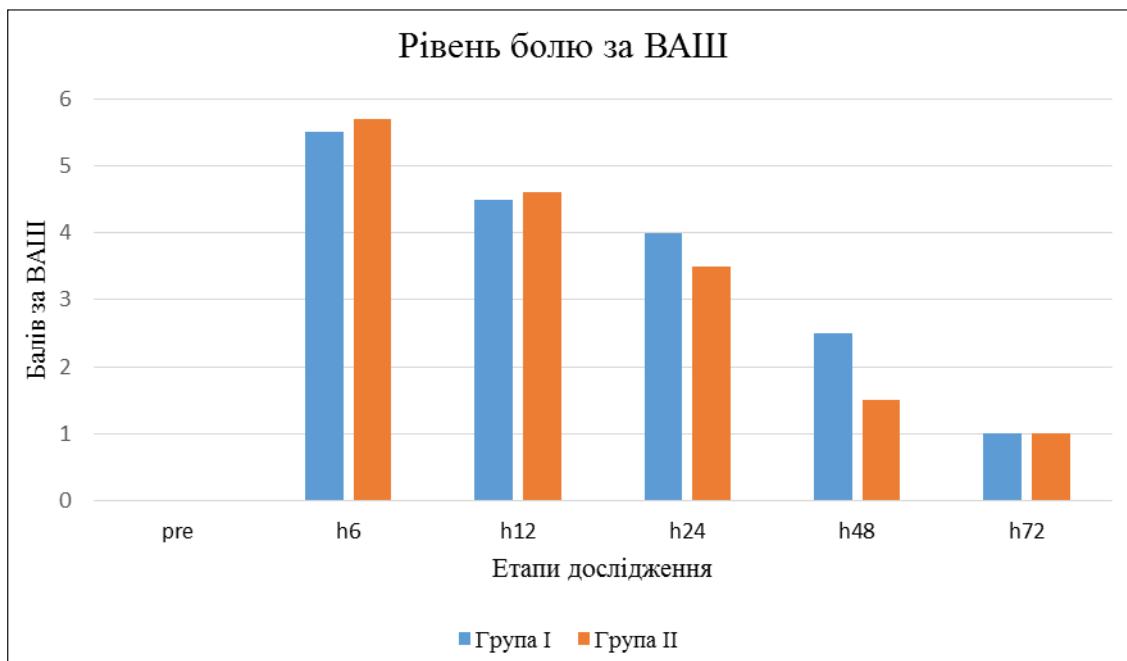


Рис. 3. Дозування декскетпрофену на різних етапах дослідження

кади та ефективний для зменшення інтенсивності післяопераційного болю та потребу у призначенні опіоїдів [13]. Проте, за нашими спостереженнями і за даними інших досліджень, QL-блоку властива більша тривалість дії, що є його перевагою перед ESP-блоком у цьому контексті.

Важливо відзначити, що на етапі дослідження  $h_0$  було виявлено тенденцію до зниження потреби у фентанілі серед пацієнок, які отримали ESP-блок, порівняно з тими, кому виконали QL-блок: кількість фентанілу в II групі становила 500 [300; 700] мкг/год, тоді як у I групі – 400 [300; 700] мкг/год ( $p > 0,05$ ).

Медіана добової потреби в морфіні на етапі дослідження  $h_{24}$  була однаковою серед пацієнтів обох груп та становила в I групі 5,0 [5,0; 10,0], в II групі – 5,0 [2,5; 10,0] мг/добу. На етапі дослідження  $h_{48}$  більше дозування декскетопрофену було в I групі – 100 [25; 150] мг/добу, в той час як в II групі 75 [25;150] мг/добу ( $p>0,05$ ). Дозування парацетамолу на всіх етапах дослідження було однаковим серед пацієнок I і II групи ( $p>0,05$ ).

На етапі дослідження  $h_{72}$  жодна з пацієнок обох груп не потребувала призначення морфіну і призначалося мінімальне дозування неопіоїдних знеболювальних групи нестероїдних протизапальних препаратів.

Результати нашого дослідження подібні до інших робіт, хоча варто відзначити, що на сьогоднішній день існує мінімальна кількість висвітлених досліджень, які б порівнювали блоки фасціальних площин для анестезіологічного забезпечення абдомінальних гістеректомій. Так, RyungA Kang і колеги (2021 рік) зазначають, що ESP-блок і QL-блок забезпечували подібну післяопераційну аналгезію у пацієнтів, яким проводили лапароскопічну резекцію печінки [15]. У той час як у дослідженні, присвяченому порівняльній характеристиці QL-блок і ESP-блок для аналгезії лапароскопічної нефректомії зазначається, що порівняно з блокадою квадратного м'яза попереку, блокада площини м'яза-випрямляча хребта забезпечувала кращу аналгезію, що проявлялася в меншому споживанні опіоїдів та меншій інтенсивності болю протягом 24 годин після лапароскопічної нефректомії [15].

Стосовно абдомінальних операцій, то за даними дослідження Tamer Samir Abdelsalam Abdelaziz, Khaled Abdou, Marwa Salem (2024 рік) ESP-блок є більш ефективним, простим і безпечним підходом до мультимодальної аналгезії після тотальної абдомінальної гістеректомії, ніж блокада квадратного м'яза попереку [7]. Проспективне, рандомізоване дослідження Can Aksu і співавторів (2019 рік) робить висновок, що ESP-блок забезпечує таку ж післяопераційну аналгезію, як QL-блок, у педіатричних пацієнтів, яким проводять операції на нижньому поверсі черевної порожнини [8].

Недоліком візуальної аналогової шкали є те, що вона оцінює лише один компонент післяопераційного періоду, є суб'єктивною і пацієнт не завжди здатен зрозуміти суть методу. Тому, окрім візуальної аналогової шкали у нашому дослідженні використовували опитувальник QoR-15 (quality of recovery) [16], який дозволяє оцінити якість відновлення пацієнта після анестезії. QoR-15 має 15 запитань до пацієнта, які складають частину А та частину В опитувальника, мінімальна кількість балів за кожне запитання становить 0 балів, максимальна – 10 балів, таким чином максимум за даним опитувальником становить 150 балів. QoR-15 забезпечує можливість оцінити не тільки якість аналгезії в післяопераційному періоді, а й задоволеність пацієнта, самопочуття, здатність до самообслуговування, здатність до спілкування, сон і дихання. Ми проводили опитування за QoR-15 на наступний день після операції (через 24 години після переведення у післяопераційну палату).

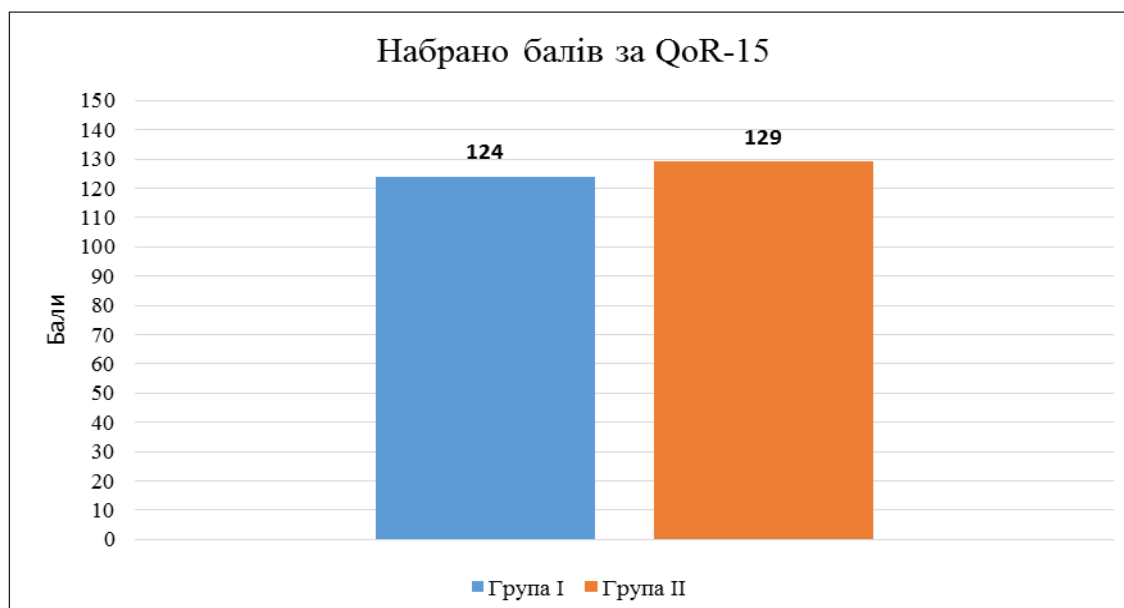


Рис.1. Рівень болю за візуальною аналоговою шкалою на різних етапах дослідження

За даними опитування було отримано подібні результати для обох груп. Зокрема, в I групі рівень відновлення після операції становив 124 [92; 131] бали, а в II групі – 129 [90; 132] бали ( $p > 0,05$ ).

**Таблиця 1.** Інтерпретація шкали QoR-15 (опитувальник якості відновлення після анестезії)

Бали за QoR-15	Інтерпретація
>135	Відмінна якість відновлення
122 – 135	Хороша якість відновлення
90 – 121	Задовільна якість відновлення
< 90	Погана якість відновлення

Отже, використання ESP-блоку і QL-блоку продемонструвало подібні періопераційні анагетичні властивості при анестезіологічному забезпеченні операцій абдомінальних гістеректомій, не було виявлено достовірних відмінностей згідно зі шкалою якості відновлення QoR-15 серед пацієнтів I і II груп. Встановлено, що використання ESP-блоку перед операцією було пов'язане зі зменшенням інтраопераційної потреби у фентанілі, порівняно із застосуванням переднього QL-блоку. Не виявлено достовірних відмінностей у рівні болю за візуальною аналоговою шкалою та медіани добової потреби у морфіні в післяопераційному періоді серед пацієнтів I та II груп. На етапі дослідження h48 більше дозування декскетопрофену було в групі I, порівняно з групою II, що можна пов'язати з тривалішою дією QL-блоку ( $p > 0,05$ ).

Варто відзначити, що необхідно більше рандомізованих клінічних досліджень для отримання порівняльних даних про ESP-блок і QL-блок, а також для більш точного визначення їх механізму дії. Також науково цікавим є вивчення питання доцільності виконання блокади поперечної площини живота (TAP-блоку) та блокади піхви прямого м'язу живота (Rectus Sheath block) при абдомінальних гістеректоміях, а також вивчення здатності блоків фасціальних площин стати доречною альтернативою епідуральній анестезії.

## ВИСНОВКИ

Встановлено, що якість відновлення після анестезії з використанням ESP-блоку і QL-блоку була від «задовільної» до «хорошої» та достовірно не відрізнялася у I та II групах.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /

All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінкської декларації та за-

тверджено місцевим комітетом з етики досліджень /

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was

approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 25.09.2024

Після доопрацювання / Revised: 23.10.2024

Прийнято до друку / Accepted: 28.11.2024

Опубліковано онлайн / Published online: 30.12.2024

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- 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.
- 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. PMID: 34145071.
- Mancel L, Van Loon K, Lopez AM. Role of regional anesthesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocols. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2021 Oct 1;34(5):616-625. doi: 10.1097/ACO.0000000000001048. PMID: 34325463.
- Forero M, Heikkila A, Paul, J.E. et al. Lumbar transversus abdominis plane block: the role of local anesthetic volume and concentration—a pilot, prospective, randomized, controlled trial. *Pilot Feasibility Stud* 1, 10 (2015). <https://doi.org/10.1186/s40814-015-0002-6>
- Blanco R, Ansari T, Girgis E. Quadratus lumborum block for postoperative pain after caesarean section: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2015 Nov;32(11):812-8. doi: 10.1097/EJA.000000000000299. PMID: 26225500.
- 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. PMID: 27501016.
- Abdelaziz TSA, Abdou K, Salem M. Erector spinae plane block versus quadratus lumborum block for postoperative analgesia after abdominal hysterectomy: a randomized comparative study. *Anesth. pain intensive care* 2024;28(2):333–340; DOI: 10.35975/apic.v28i2.2442
- Aksu C, Şen MC, Akay MA, Baydemir C, Gürkan Y. Erector Spinae Plane Block vs Quadratus Lumborum Block for pediatric lower abdominal surgery: A double blinded, prospective, and randomized trial. *J Clin Anesth.* 2019 Nov;57:24-28. doi: 10.1016/j.jclinane.2019.03.006. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30851499.
- Akerman M, Pejčić N, Veličković I. A Review of the Quadratus Lumborum Block and ERAS. *Front Med (Lausanne).* 2018 Feb 26;5:44. doi: 10.3389/fmed.2018.00044. PMID: 29536008; PMCID: PMC5834926.
- Luis-Navarro JC, Seda-Guzmán M, Luis-Moreno C, Chin KJ. Erector spinae plane block in abdominal surgery: Case series. *Indian J Anaesth.* 2018 Jul;62(7):549-554. doi: 10.4103/ija.IJA\_57\_18. PMID: 30078859; PMCID: PMC6053882.
- Sachdev D, Mamikunian G, Kia C, Zhou H. Narrative review: erector spinae block in spine surgery. *J Spine Surg [Internet].* 2023 Dec [cited 2024 Sep 19];9(4):454-62. Available from: <https://doi.org/10.21037/jss-23-14>
- Dubilet M, Gruenbaum BF, Semyonov M, Ishay SY, Osyntsov A, Friger M, Gefiler A, Zlotnik A, Brotfain E. Erector Spinae Plane (ESP) Block for Postoperative Pain Management after Open Oncologic Abdominal Surgery. *Pain Res Manag [Internet].* 2023 Jun 15 [cited 2024 Sep 19];2023:1-9. Available from: <https://doi.org/10.1155/2023/9010753>
- Pehora C, Pearson AM, Kaushal A, Crawford MW, Johnston B. Dexamethasone as an adjuvant to peripheral nerve block. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 9;11(11):CD011770. doi: 10.1002/14651858.CD011770.pub2. PMID: 29121400; PMCID: PMC6486015.
- Kang R, Lee S, Kim GS, Jeong JS, Gwak MS, Kim JM, Choi GS, Cho YJ, Ko JS. Comparison of Analgesic Efficacy of Erector Spinae Plane Block and Posterior Quadratus Lumborum Block in Laparoscopic Liver Resection: A Randomized Controlled Trial. *J Pain Res.* 2021 Dec 11;14:3791-3800. doi: 10.2147/JPR.S343366. PMID: 34924770; PMCID: PMC8674667.
- Zhang Z, Kong H, Li Y, Xu ZZ, Li X, Ma JH, Wang DX. Erector spinae plane block versus quadratus lumborum block for postoperative analgesia after laparoscopic nephrectomy: A randomized controlled trial. *J Clin Anesth.* 2024 Sep;96:111466. doi: 10.1016/j.jclinane.2024.111466. Epub 2024 Apr 26. PMID: 38677191.
- Myles PS, Shulman MA, Reilly J, Kasza J, Romero L. Measurement of quality of recovery after surgery using the 15-item quality of recovery scale: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2022 Jun;128(6):1029-1039. doi: 10.1016/j.bja.2022.03.009. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35430086.

17. Hamed, M.A., Boules, M.L., Mahmoud, M.A.E.M. et al. The effect of erector spinae plane block on fentanyl consumption during open abdominal hysterectomy: a randomised controlled study. *BMC Anesthesiol* 23, 194 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02156-3>
18. Akerman M, Pejčić N, Veličković I. A Review of the Quadratus Lumborum Block and ERAS. *Front Med [Internet]*. 2018 Feb 26 [cited 2024 Nov 14];5. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00044>

RYZHKOVSKIY A.

### QUALITY OF RECOVERY AFTER ANESTHESIA IN ABDOMINAL HYSTERECTOMIES WITH FASCIAL PLANE BLOCKS: A PROSPECTIVE COHORT STUDY

**Background.** Studies show conflicting results for different types of anesthesia in abdominal hysterectomies. There is a lack of published comparative studies where included data about different types of fascial plane blocks in abdominal hysterectomies, and the quality of recovery after such type of surgery is established rarely.

**The aim** of the study was to assess the level of recovery quality (using QoR-15 -quality of recovery questionnaire) after anesthesia for abdominal hysterectomies with the QL-block and the ESP-block in addition to general anesthesia.

**Materials and methods.** 48 patients who required abdominal hysterectomy were included. All patients were divided into two groups. In both groups general anesthesia was used. In addition, the ESP-block was performed preoperatively in group I, and the anterior QL-block was performed in group II.

**Stages:** preoperative period (pre), intraoperative period ( $h_0$ ) and 6 hours ( $h_6$ ), 12 hours ( $h_{12}$ ), 24 hours ( $h_{24}$ ), 48 hours ( $h_{48}$ ), 72 hours ( $h_{72}$ ) after surgery. We checked the quality of recovery after anesthesia with QoR-15, level of pain according to the VAS, intraoperative need for fentanyl ( $\mu\text{g}/\text{hour}$ ), daily need for morphine ( $\text{mg}/\text{day}$ ), dexketoprofen and paracetamol prescribing were examined.

**Results and discussion.** It was found that the quality of recovery after anesthesia was 124 [92; 131] points in the 1st group and 129 [90; 132] points in 2nd group ( $p>0,05$ ). The level of pain according to the VAS in group I at  $h_6$  and  $h_{12}$  was 5.5 [4.0; 9.0] and 4.5 [3.5; 7.5] points, while in group II – 5.7 [4.1; 9.0] and 4.6 [3.6; 7.3] points, respectively ( $p>0.05$ ).

In the  $h_0$  stage of the study, the dosage of fentanyl in group II was 500 [300; 700]  $\mu\text{g}/\text{h}$ , while in group I it was 400 [300; 700]  $\mu\text{g}/\text{h}$  ( $p>0.05$ ).

The need for morphine at the  $h_{24}$  stage was the same – 5.0 [5.0; 10.0]  $\text{mg}/\text{day}$  in group I and 5.0 [5.0; 10.0]  $\text{mg}/\text{day}$  in group II. At the  $h_{48}$  stage there was a tendency for higher doses of dexketoprofen in the group I – 100 [75; 150]  $\text{mg}/\text{day}$ , while in group II – 75 [50; 150]  $\text{mg}/\text{day}$  ( $p>0.05$ ).

**Conclusion.** It was established that the quality of recovery after anesthesia using ESP-block and QL-block was from the «satisfactory» to the «good» level with no statistical differences within the groups.

**Key words:** abdominal hysterectomy, regional anesthesia, ESP-block, QL-block, multimodal analgesia.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

Автор підтверджує одноосібну відповідальність за: концепцію та дизайн дослідження, збирання даних, аналіз та інтерпретацію результатів, підготовку рукопису



КОЛТУНОВА Г.Б., ЧИЖ К.П.

## ОЦІНКА ОРГАННОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ ЕНДОКАРДИТІ, УСКЛАДНЕНОМУ ГОСТРОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

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

**Актуальність.** Більшість ідентифікованих систем оцінки ризику і прогнозування при інфекційному ендокардиті (ІЕ) стосуються питань хірургічного ризику, тому вони не можуть оцінити ризик органної недостатності для пацієнтів, які отримують медикаментозне лікування та мають значну кількість коморбідних захворювань. На сьогодні не існує уніфікованої прогностичної шкали ризику для пацієнтів з ІЕ щодо органної недостатності.

**Мета** – оцінити динаміку показників шкали оцінки сепсис-асоційованої органної дисфункції у пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною гострою серцевою недостатністю, прооперованих в умовах штучного кровообігу.

**Матеріали та методи.** В дослідження були включені клінічні дані 75 пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, які були госпіталізовані в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М.Амосова НАМН України» з 01.01.2019 по 01.01.2023 рр. Діагноз ІЕ був встановлений у відповідності з критеріями Duke. Усі пацієнти були віднесені до IV класу NYHA. На періопераційному етапі була проведена оцінка клінічних, біохімічних показників та розраховані бали за шкалою оцінки сепсис-асоційованої органної дисфункції.

**Результати.** На підставі отриманих клінічних показників проведено розрахунок балів за шкалою SOFA на доопераційному етапі: пацієнти з «0» або «1» балом за цією шкалою були відсутні. На доопераційному етапі всі пацієнти мали ознаки поліорганної дисфункції. Найбільшу когорту склали пацієнти з «3» балами – 25 хворих на ІЕ. Кількість балів «4», «5», «6» була отримана у 18, 12, 9 пацієнтів з ІЕ відповідно. На фоні декомпенсації ГСН та поліорганної недостатності (SOFA- «9», «10», «11» балів відповідно) на передопераційному етапі померли 3 (4,0 %) пацієнти з ІЕ. Не зважаючи на високий ризик післяопераційних ускладнень було проведено кардіохірургічне втручання в умовах штучного кровообігу у 96 % (72 пацієнти) випадках. Оцінка стану пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, на 2 добу у ВРІТ показала зростання частки хворих без ознак поліорганної недостатності за шкалою SOFA: «0» балів – 7 хворих, «1» бал – 4 хворих, «2» бали – 22 хворих. Частка хворих з балами SOFA «3» та «4» склала 14 та 12 випадків відповідно. Зменшилась частка хворих з балами «5» та «6» - 5 та 3 пацієнти відповідно. На другу добу післяопераційного періоду було зареєстровано 33 (45,83 %) пацієнти без ознак поліорганної недостатності.

**Висновки.** Обґрунтована оцінка ризиків у пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, може відігравати потенційну роль у відборі оптимального часу для операції. Оцінка за шкалою SOFA може бути одним з корисних прогностичних інструментів в оцінці тяжкості ІЕ.

**Ключові слова:** поліорганна недостатність, кардіохірургія, сепсис, періопераційний період, прогностична шкала ризику.

Для кореспонденції: КОЛТУНОВА ГАННА БОРИСІВНА, кандидат медичних наук,  
ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М.Амосова НАМН України»,  
Миколи Амосова 6, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: koltunova2007@gmail.com;  
контактний тел.: +38(066) 120 56 68. <https://orcid.org/0000-0002-9409-7346>

## ВСТУП

Хоча інфекційний ендокардит (ІЕ) є потенційно важким інфекційним захворюванням, не існує інструментів прогнозування госпітальної смертності для пацієнтів з ІЕ. Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) була використана для обстеження пацієнтів з поліорганною недостатністю з метою оцінки тяжкості стану в терапії сепсису. Існує незначна кількість досліджень, в яких задокументовано, що за допомогою шкали оцінки сепсис-асоційованої органної дисфункції (SOFA) можна оцінити ступінь тяжкості та результат у пацієнтів з ІЕ [1].

Проблема зі стратифікацією ризику і точним прогнозуванням при ІЕ значною мірою пов'язана з гетерогенністю популяції пацієнтів, які страждають на нього. Більшість ідентифікованих систем оцінювання стосуються питання хірургічного ризику, тому вони не можуть оцінити ризик смертності для пацієнтів, які отримують медикаментозне лікування та мають значну кількість коморбідних захворювань [2].

Останні дані реєстру EURO-ENDO показали, що серед пацієнтів з ІЕ, у яких хірургічне втручання було визнано необхідним, 22,5 % померли до того, як була проведена операція [3]. Це підкреслює необхідність швидкого та ефективного прийняття рішень, що було б значно простіше за наявності надійного інструменту оцінки ризику.

## МЕТА РОБОТИ

Оцінити динаміку показників шкали оцінки сепсис-асоційованої органної дисфункції у пацієнтів з ІЕ, ускладненим гострою серцевою недостатністю, прооперованих в умовах штучного кровообігу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідження були включені клінічні дані 75 пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН. Усі пацієнти були госпіталізовані у відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» з ознаками ГСН в період з 01.01.2019 по 01.01.2023 рр. Усі пацієнти мали покази до проведення екстреного кардіохірургічного втручання за рекомендаціями ESC 2023 [4]. На періопераційному етапі була проведена оцінка клінічних, біохімічних показників та розраховані бали за шкалою оцінки сепсис-асоційованої органної дисфункції – Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score. Середній вік пацієнтів (Me (Q1-Q3) склав 55 років (42;63). Частка чоловіків становила 58 (77,3 %) випадків, жінки склали 17 (22,7 %) випадків. Середня тривалість (Me(Q1-Q3) інфекційного ендокардиту – 2 місяці (2;4). Усі пацієнти в дослідженні відносились

до IV класу за функціональною класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (NYHA). Критерії виключення з дослідження: вік менше 18 років; гостре порушення мозкового кровообігу терміном до 2 місяців.

Це дослідження було схвалено етичною комісією ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» та відповідає Гельсінській декларації.

Гостра серцева недостатність (ГСН) визначалась, як раптове виникнення або погіршення симптомів СН. Це життєвоzagрозливий стан, що вимагає невідкладного лікування та екстреної госпіталізації [5].

Інфекційний ендокардит – це запалення ендокарда, внутрішньої оболонки серця, а також клапанів, які відокремлюють кожну з чотирьох камер серця, бактеріальної етіології [4].

Ехокардіографічні дослідження серця (ЕхоКГ) проводились на апараті SSA-380A фірми «Toshiba» за стандартною методикою. Штучна вентиляція легень проводилась за допомогою апарату фірми «Dräger» Atlan A300/A300 XL. Дослідження газів крові та електролітів проводилось за допомогою «Siemens Rapid Point 500». Біохімічний аналіз крові здійснювався на апараті фірми «Selectra ProM». Моніторинг параметрів гемодинамічного профілю здійснювався на моніторі реанімаційно-хірургічному «ЮМ-300». Забезпечення штучного кровообігу здійснювалось за допомогою апарату TERUMO SARNs APS-1.

Розподіл пацієнтів за показниками був неоднорідним. Для статистичного аналізу ненормально розподілених безперервних даних проводилось визначення медіани та міжквартильного розмаху (IQR), а категоріальні змінні були представлені, як кількість та відсотки. Для первинної підготовки таблиць та проміжних розрахунків використовувався пакет Microsoft Excel 2023. Математична обробка проводилась за допомогою стандартного пакета IBM SPSS Statistics V22.0.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Перший основний критерій діагностики ІЕ включав виявлення та ідентифікацію збудників захворювання. Негативне бактеріологічне дослідження було отримано у 32 (42,7 %) пацієнтів.

Частота реєстрації збудників ІЕ - 43 (57,3 %) випадків. В спектрі збудників частка грамположитивної флори складала 38 (50,7 %) випадків, а грамнегативної флори – 5 (6,7 %) випадків (рис. 1).

Ідентифікація грамполозитивних патогенних мікроорганізмів виявила найбільшу частоту реєстрації *Enterococcus* spp. – 23 (30,7 %) випадків. Приблизно в однакових межах реєструвались *Staphylococcus* spp.: *Staphylococcus epidermidis* –

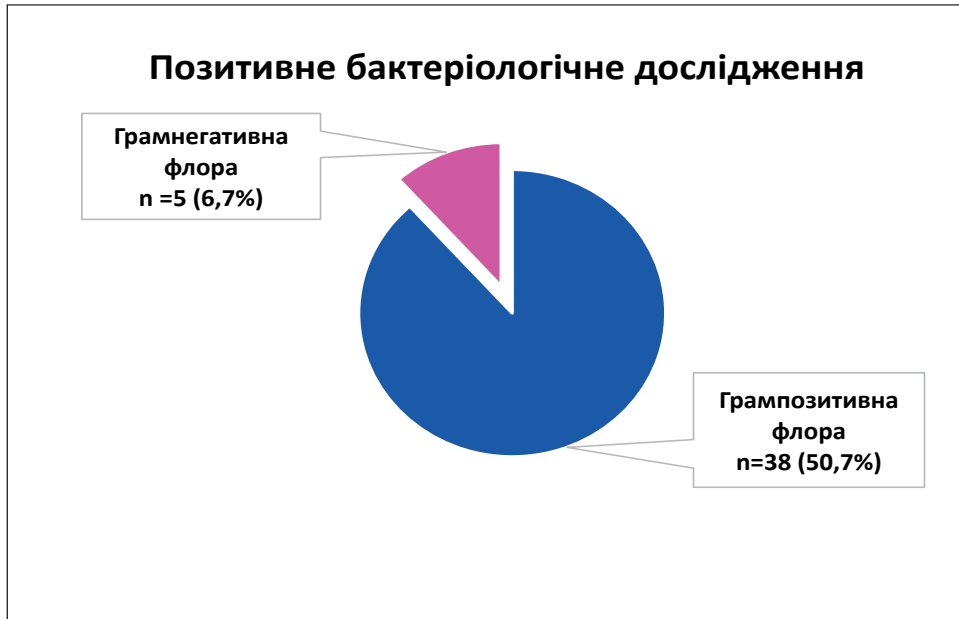


Рис. 1. Спектр збудників ІЕ, ускладненого доопераційною ГСН.



Рис. 2. Спектр грампозитивних збудників ІЕ, ускладненого доопераційною ГСН.

6 (8,0 %) випадків та *Staphylococcus aureus* – 9 (12,0 %) випадків (рис. 2).

Щодо мікробіологічного пейзажу грамнегативних збудників за результатами нашого дослідження виявлено такий розподіл мікроорганізмів: *Klebsiella pneumoniae* – 1 (1,4%) випадки, *Pseudomonas aeruginosa* – 2 (2,7 %) випадки. Звертає увагу реєстрація рідкісного грамнегативного збудника: *Achromobacter* spp. – 2 (2,7 %) випадка (рис. 3).

Другий основний критерій діагностики ІЕ включає ЕхоКГ візуалізацію вегетацій, внутрішньосерцевих абсцесів і ступінь інфекційної деструкції клапанів серця. При ехокардіографічному вивченні особливостей кардіогемодинамічних пошкоджень при ІЕ було виявлено вегетації на аортальному клапані у 50 (66,7 %) випадках, вегетації на мітральному клапані – 57 (76,0 %) випадків, вегетації на тристулковому клапані були виявлені у 8 (10,7 %) випадках. Внутрішньосерцеві абсце-

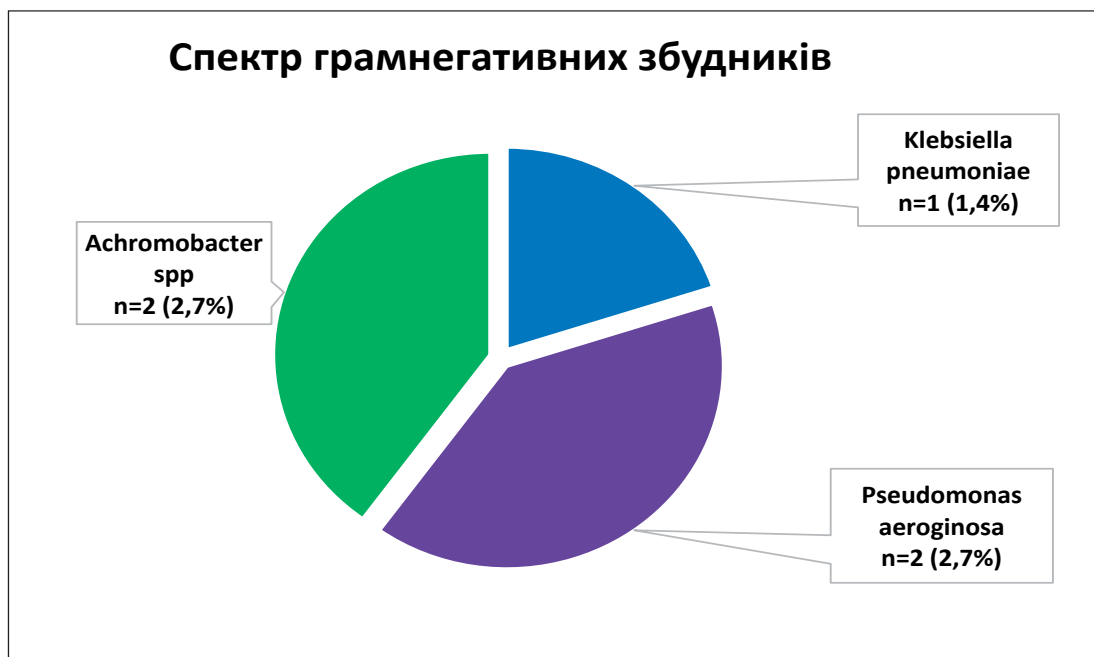


Рис. 3. Спектр грамнегативних збудників ІЕ, ускладненого доопераційною ГСН

Таблиця 1. Аналіз клапанних уражень за результатами ЕхоКГ у хворих на ІЕ, ускладненого доопераційною ГСН.

Показники	Локалізація	Кількість (n)	Відсоток (%)
Вегетації			
	Аортальний клапан	50	66,7
	Мітральний клапан	57	76,0
	Тристулковий клапан	8	10,7
Внутрішньосерцеві абсцеси			
	Аортальний клапан	17	22,7
	Мітральний клапан	12	16,0
Супутнє ураження	Вінцеві артерії	16	21,3

си АК були зареєстровані у 17 (22,7 %) пацієнтів, абсцеси МК склали 12 (16,0 %) випадків. Супутнє ураження вінцевих артерій склали 16 (22,2 %) випадків (табл. 1).

ІЕ нативних клапанів серця був зареєстрований у 68 (90,7 %) випадках, ІЕ протезованих клапанів склали 7 (9,3 %) випадків відповідно.

Для розрахунку шкали SOFA на передопераційному періоді було проведено аналіз наступних клінічних показників. Парціальний тиск кисню в артеріальній крові в групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, склав 157,5 мм.рт.ст. (99;220), при цьому рівень об'ємна частина кисню у вдихуваній суміші (FiO<sub>2</sub>) дорівнювала 0,7 (0,6;0,9). За рівнем свідомості всі пацієнти мали

15 балів за шкалою ком Глазго (ШКГ). Медіана середнього артеріального тиску на доопераційному етапі становила 70 мм.рт.ст. (60;75). Аналіз біохімічних показників виявив: медіана значення білірубину – 14 мкмоль/мл (10;20); медіана значення креатиніну – 116 мкмоль/мл (84;166). Медіана рівня тромбоцитів перед операцією в групі хворих з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, склав 218×10<sup>9</sup>/л (167;294) (табл. 2).

На підставі отриманих клінічних показників проведено розрахунок балів за шкалою SOFA на доопераційному етапі. При аналізі розподілу пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, пацієнти з «0» або «1» балом за цією шкалою були відсутні. Тільки 1 хворий мав «2» бали SOFA. Най-



**Таблиця 2.** Вихідні клінічні показники пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН

Показники	д/о	
	Ме	Q1-Q3
PaO <sub>2</sub> (мм.рт.ст.)	157,5	99-220
FiO <sub>2</sub> (частка)	0,7	0,6-0,9
Тромбоцити(×10 <sup>9</sup> /л)	218	167-294
ШКГ(бали)	15	15-15
Білірубін(мкмоль/л)	14	10-20
Креатинін(мкмоль/л)	116	84-166
Середній АТ (мм.рт.ст)	70	60-75

**Примітка\***

PaO<sub>2</sub> – парціальний тиск кисню в артеріальній крові;  
 FiO<sub>2</sub> – об'ємна частина кисню у вдихуваній суміші;  
 ШКГ – шкала ком Глазго; АТ – артеріальний тиск.

**Таблиця 3.** Інтраопераційні показники пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН

Показники	Ме	Q1-Q3
Тривалість ШК (хв.)	191	156,5-260,5
Перетискання Ао (хв.)	130,5	101,5-165,5

**Примітка\***

ШК – штучний кровообіг; Ао – аорта.

більшу когорту склали пацієнти з «3» балами – 25 хворих на ІЕ. Кількість балів «4», «5», «6» була отримана у 18, 12, 9 пацієнтів з ІЕ відповідно. Органна недостатність оцінена в «7» балів була виявлена у 5 пацієнтів. Два пацієнти мали «8» балів SOFA до операції. Та по одному пацієнту отримали при

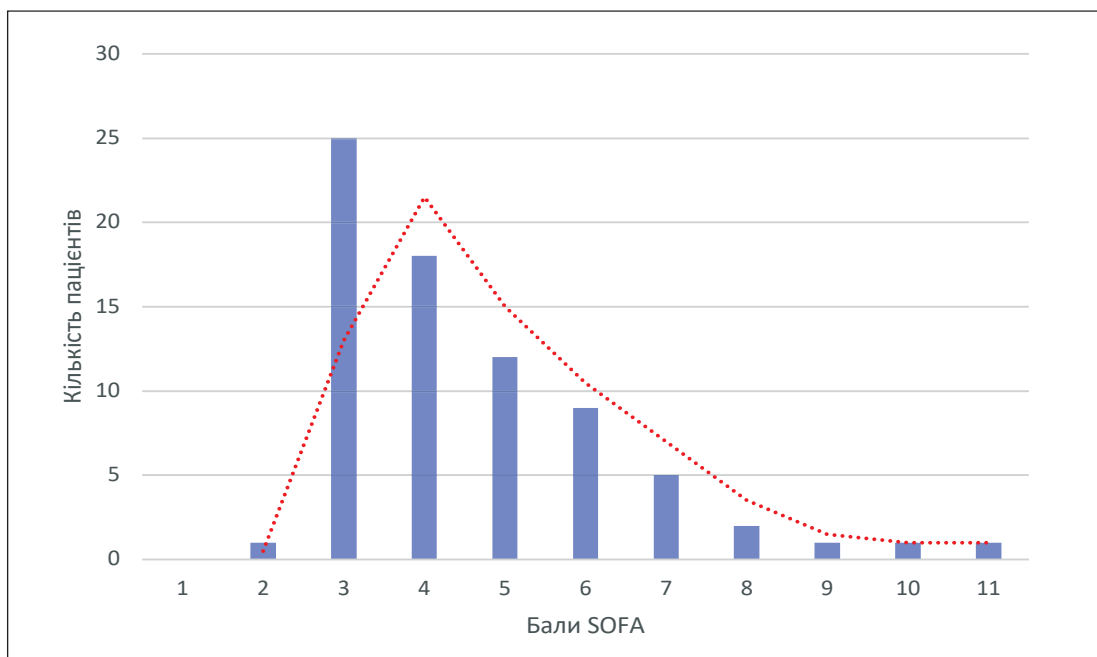
розрахунках «9», «10», «11» балів SOFA відповідно (рис. 4).

Оперативне втручання в умовах штучного кровообігу було проведено у 72 (96,0 %) випадках. На доопераційному етапі померло 3 (4,0 %) пацієнта з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН.

Медіана значення тривалості штучного кровообігу дорівнювала 191 хв. (156,5; 260,5), при тривалості перетискання аорти – 130,5 хв. (101,5; 165,5) (табл. 3).

В ранньому післяопераційному періоді проведено оцінку клінічного стану пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, за шкалою SOFA (табл. 4).

Ми спостерігали поступове зниження парціального тиску кисню в артеріальній крові в групі пацієнтів з ІЕ в першу та другу добу післяопераційного періоду – 165,5 мм.рт.ст. (123,0; 234,5) та 101,2 мм.рт.ст. (81; 160) відповідно. Частка FiO<sub>2</sub> складала 0,5 (0,4; 0,7) та 0,4 (0,2; 0,6) відповідно. Рівень свідомості в першу добу у ВРІТ був оцінений в 14 балів ШКГ (12; 15), на другу добу – 14 балів ШКГ (13; 15). Медіана значення середнього артеріального тиску в першу добу складала 75 мм.рт.ст. (70; 85), на другу добу – 80 мм.рт.ст. (70; 85). Біохімічні показники характеризувались зниженням до нормальних значень. Так, в першу добу після операції рівень креатиніну та білірубину становив – 130 мкмоль/л (96; 160) та 20 мкмоль/л (13,0; 32,5) відповідно. На другу добу після операції рівень креатиніну та білірубину склав – 89 мкмоль/л (78; 123) та 14 мкмоль/л (10,0; 17,0) відповідно (табл. 4).

**Рис. 4.** Розподіл пацієнтів за балами шкали SOFA на доопераційному етапі.

Таблиця 4. Клінічні показники пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН

Показники	1 доба ВРІТ		2 доба ВРІТ	
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3
PaO <sub>2</sub> (мм.рт.ст.)	165,5	123-234,5	101,2	81-160
FiO <sub>2</sub> (частка)	0,5	0,4-0,7	0,4	0,2-0,6
Тромбоцити (×10 <sup>9</sup> /л)	185	108,5-273,5	229	158-297
ШКГ (бали)	14	12-15	14	13-15
Білірубін (мкмоль/л)	20	13-32,5	14	10-17
Креатинін (мкмоль/л)	130	96-160	89	78-123
Середній АТ (мм.рт.ст.)	75	70-85	80	70-85

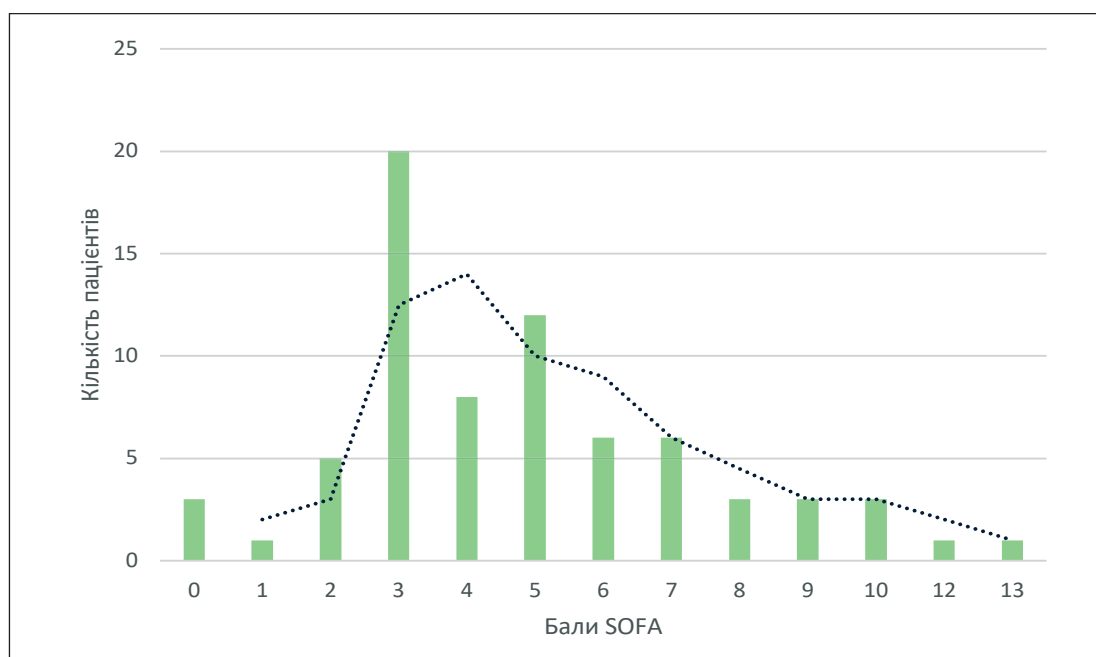


Рис. 5. Розподіл пацієнтів за балами шкали SOFA в 1 добу післяопераційного періоду.

Аналіз розподілу пацієнтів за балами шкали SOFA в ранньому післяопераційному періоді виявив, що 3 пацієнти мали «0» балів в першу добу після операції. Один пацієнт мав «1» бал та п'ять пацієнтів мали «2» бали за шкалою SOFA. Таким чином, дев'ять пацієнтів не мали ознак поліорганної недостатності на першу добу післяопераційного періоду. Основна частка пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, – 20 хворих – мала «3» бали за шкалою SOFA. Розподіл пацієнтів з балами: «4» – 8 хворих, «5» – 12 хворих, «6» – 6 хворих, «7» – 6 хворих відповідно. По три пацієнти мали «8», «9», «10» балів SOFA в першу добу у ВРІТ. Звертає увагу виявлення двох пацієнтів з «12» та «13» балами відповідно (рис. 5).

Оцінка стану пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, на 2 добу у ВРІТ показала зростання частки хворих без ознак поліорганної недо-

статності за шкалою SOFA: «0» балів – 7 хворих, «1» бал – 4 хворих, «2» бали – 22 хворих. Частка хворих з балами SOFA «3» та «4» склала 14 та 12 випадків відповідно. Зменшилась частка хворих з балами «5» та «6» – 5 та 3 пацієнти відповідно. Подібна тенденція виявлена і в групах хворих з балами SOFA «7», «8», «10» – по одному випадку. Два пацієнти мали «12» балів за шкалою SOFA на другий день післяопераційного періоду (рис. 6).

Був проведений порівняльний аналіз динаміки значень шкали SOFA в групі хворих з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН (рис. 7).

За результатами проведеного аналізу виявлено зниження балів за шкалою SOFA в ранньому післяопераційному періоді. На другу добу післяопераційного періоду було зареєстровано 33 (45,83 %) пацієнти без ознак поліорганної недостатності. Санація вогнища інфекції, нормалізація внутріш-

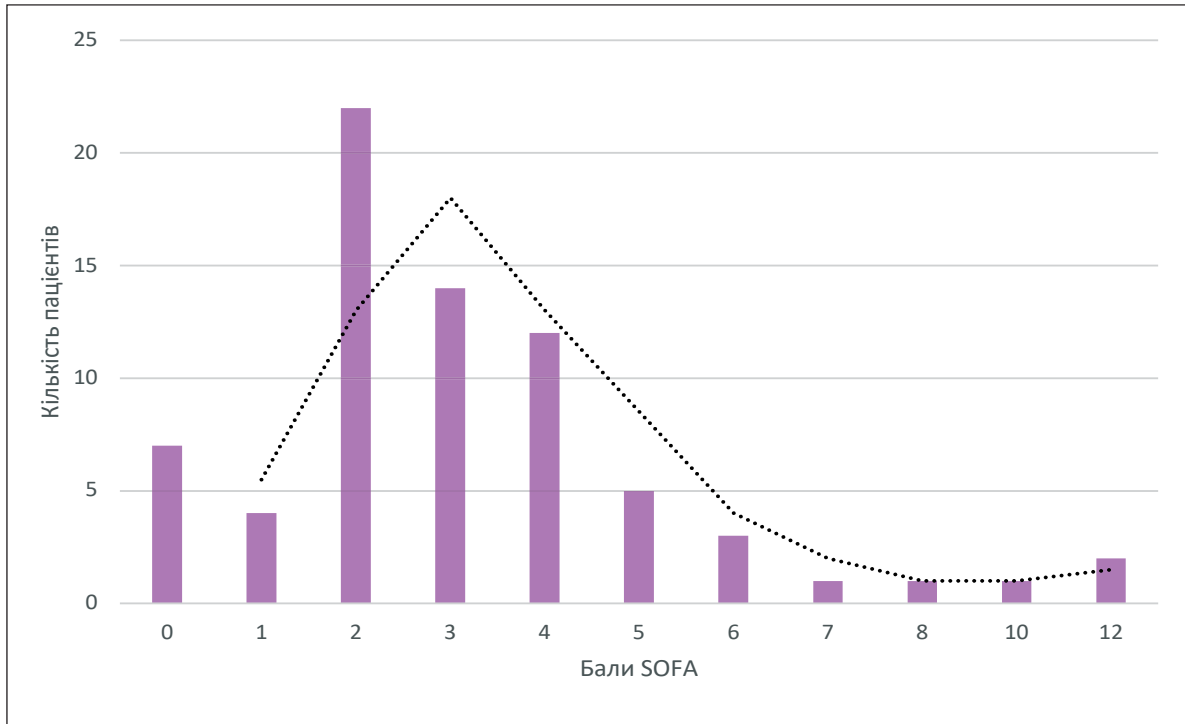


Рис. 6. Розподіл пацієнтів за балами шкали SOFA на 2 добу післяопераційного періоду.

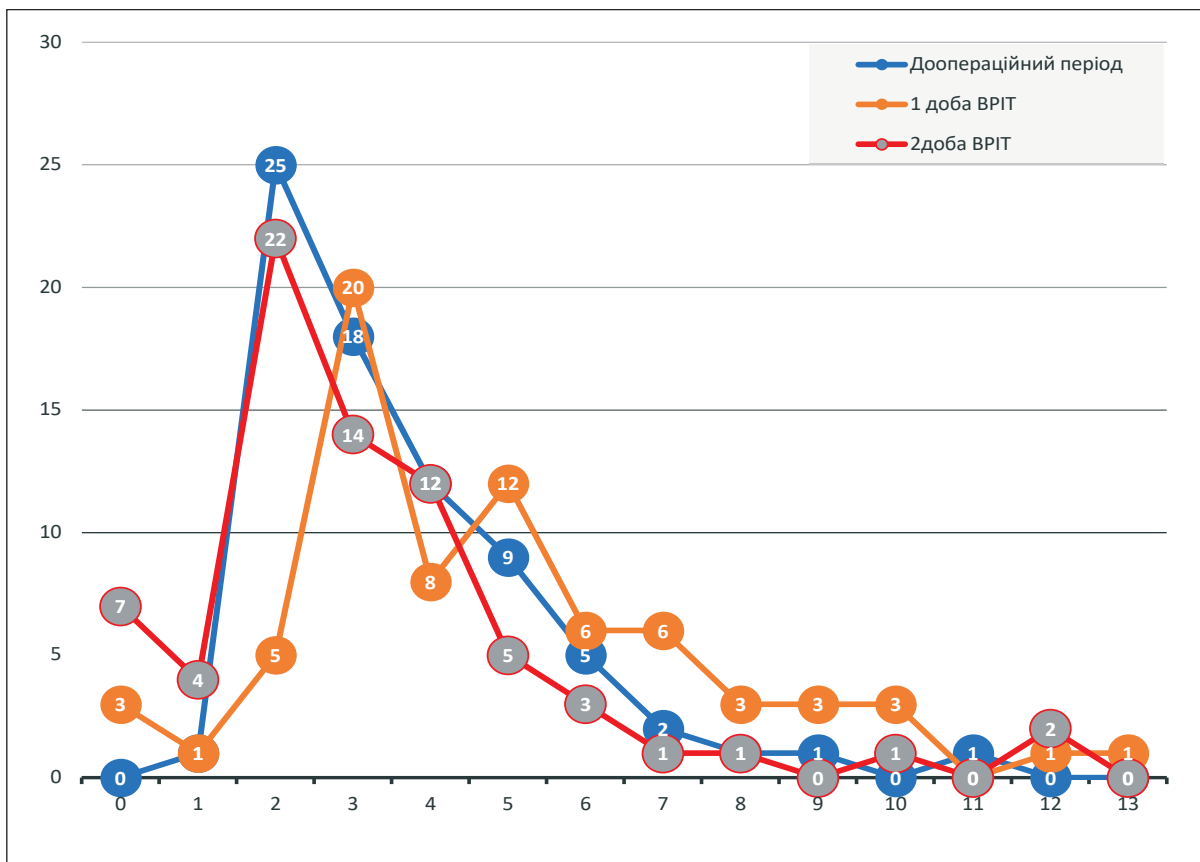


Рис. 7. Динаміка розподілу пацієнтів за балами шкали SOFA на періопераційному етапі.

ньосерцевої та системної гемодинаміки, нормалізація біохімічних показників підтверджують ефективність проведення кардіохірургічного втручання у хворих на ІЕ, ускладнений доопераційною ГСН.

Динамічний аналіз значень шкали SOFA дозволяє провести раціональну оцінку клінічного стану пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН.

### ОБГОВОРЕННЯ

Хоча добре відомо, що ІЕ має несприятливий прогноз, не існує уніфікованої прогностичної шкали ризику для пацієнтів з ІЕ щодо органної недостатності. Нами було проведено дослідження ролі шкали органної дисфункції SOFA в групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН. Ця когорта хворих відноситься до пацієнтів, що підлягають проведенню екстреного кардіохірургічного втручання за міжнародними рекомендаціями [4].

Важкий вихідний стан пацієнтів обумовлює потенційні ризики та результати оперативного лікування в умовах штучного кровообігу. Запропоновані кардіохірургічні шкали ризику госпітальної летальності – EuroScore, STS, EndoScore - не враховують повного спектру клінічних та біохімічних показників пацієнтів з ІЕ та, таким чином, недооцінюють потенційні ризики хірургічного лікування.

Дослідження Asai et al. визначило, що оцінка за шкалою SOFA, ймовірно, може оцінити прогноз ІЕ. Нещодавні дослідження показали, що оцінка за шкалою SOFA може прогнозувати тяжкість і прогноз негоспітальної пневмонії та гострого пієлонефриту [6]. ІЕ - це системна інфекція, спричинена ендокардитом з бактеріємією, яка може призвести до імунологічної реакції. Тому цілком обґрунтовано, що оцінка за шкалою SOFA може відображати тяжкість і прогноз ІЕ [1]. Не зважаючи на те, що показник SOFA розраховувався послідовно на основі найгірших значень за останні 24 години, він не мав на меті вказувати на успішність чи неуспішність втручання.

В дослідження Lin et al. показало, що хірургічне лікування було сприятливим фактором, а виявлення *S. aureus* - несприятливим предиктором результату лікування у пацієнтів з ускладненими формами ІЕ. Пацієнти з інфекцією *S. aureus* мали найвищий ризик летального наслідку та потребували хірургічного втручання в активній фазі захворювання. Вихідна поліорганна дисфункція та високий ступінь коморбідності у пацієнтів з ІЕ обумовлювали високі показники SOFA та були пов'язані з низькою частотою хірургічних втручань, що, ймовірно, пояснювало високий рівень смертності в цьому дослідженні. Згідно з результатами цього дослідження, високий рівень SOFA, але не СРБ асоціювався з високою довгостроковою смертністю [7].

СРБ - це гострофазовий запальний білок сироватки крові, який реагує на сепсис і може бути пригнічений за допомогою ефективної антимікробної терапії або хірургічного лікування. Однак серцеві або несерцеві ускладнення в поєднанні з особливостями пацієнта є основними факторами, що призводять до несприятливого прогнозу [8]. Оцінка за шкалою SOFA була розрахована для таких факторів, як дихання, коагуляція, функція печінки, системи кровообігу, центральної нервової системи та функції нирок, що відображало тяжкість органної недостатності та прогнозувало основні супутні захворювання.

За результатами проведеного нами дослідження було визначено динаміку основних біохімічних та клінічних показників у пацієнтів з ІЕ на періопераційному етапі та розраховано бали SOFA. На доопераційному етапі всі пацієнти мали ознаки поліорганної дисфункції. На фоні декомпенсації ГСН та поліорганної недостатності (SOFA- «9», «10», «11» балів відповідно) на передопераційному етапі померли 3 (4,0 %) пацієнти з ІЕ. Не зважаючи на високий ризик післяопераційних ускладнень було проведено кардіохірургічне втручання в умовах штучного кровообігу у 96 % (72 пацієнти) випадках.

Результати дослідження, проведеного Asai et al. продемонстрували, що хірургічне лікування стало сприятливим прогностичним фактором серед пацієнтів з ІЕ. Це може означати, що раннє хірургічне втручання може сприяти зниженню рівня госпітальної летальності серед пацієнтів з ІЕ. Автори наголошують, що пацієнтам з ІЕ з високими показниками SOFA слід проводити раннє хірургічне втручання для покращення прогнозу [1].

Оцінка за шкалою SOFA дозволила відобразити тяжкість стану пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН.

### ВИСНОВКИ

Обґрунтована оцінка ризиків у пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, може відігравати потенційну роль у більш точному відборі оптимального часу для операції. Оцінка за шкалою SOFA може бути одним з корисних прогностичних інструментів в оцінці тяжкості ІЕ.

Фінансування / Funding  
Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest  
Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /  
All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень /  
This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 30.07.2024

Після доопрацювання / Revised: 14.11.2024

Прийнято до друку / Accepted: 28.11.2024

Опубліковано онлайн / Published online: 30.12.2024

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Asai N, Shiota A, Ohashi W, Watanabe H, Shibata Y, Kato H, Sakanashi D, Hagihara M, Koizumi Y, Yamagishi Y, Suematsu H, Mikamo H. The SOFA score could predict the severity and prognosis of infective endocarditis. *J Infect Chemother.* 2019 Dec;25(12):965-971. doi: 10.1016/j.jiac.2019.05.014. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31320197.
- Rizzo V, Salmasi MY, Sabetai M, Primus C, Sandoe J, Lewis M, Woldman S, Athanasiou T. Infective endocarditis: Do we have an effective risk score model? A systematic review. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Feb 20;10:1093363. doi: 10.3389/fcvm.2023.1093363. PMID: 36891243; PMCID: PMC9986297.
- Habib G, Erba P, Lung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European IE) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* (2019) 40:3222–32.
- 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, Emil L Fosbøl, Jan Kovac, Carlos A Mestres, Owen I Miller, Jose M Miro, Michal Pazdernik, Maria Nazarena Pizzi, Eduard Quintana, Trine Bernholdt Rasmussen, Arsen D Ristić, Josep Rodés-Cabau, Alessandro Sionis, Liesl Joanna Zühlke, Michael A Borger, ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM), *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 39, 14 October 2023, Pages 3948–4042, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193>
- Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, Haran Burri, Javed Butler, Jelena Čelutkienė, Ovidiu Chioncel, John G F Cleland, Maria Generosa Crespo-Leiro, Dimitrios Farmakis, Martine Gilard, Stephane Heymans, Arno W Hoes, Tiny Jaarsma, Ewa A Jankowska, Mitja Laincak, Carolyn S P Lam, Alexander R Lyon, John J V McMurray, Alexandre Mebazaa, Richard Mindham, Claudio Muneretto, Massimo Francesco Piepoli, Susanna Price, Giuseppe M C Rosano, Frank Ruschitzka, Anne Kathrine Skibelund, ESC Scientific Document Group, 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 37, 1 October 2023, Pages 3627–3639, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
- Fukushima H, Kobayashi M, Kawano K, Morimoto S. Performance of quick sequential (sepsis related) and sequential (sepsis related) organ failure assessment to predict mortality in patients with acute pyelonephritis associated with upper urinary tract calculi. *J Urol* 2018;199:1526e33.
- Lin Y, Dong S, Yuan J, Yu D, Bei W, Chen R, Qin H. Accuracy and Prognosis Value of the Sequential Organ Failure Assessment Score Combined With C-Reactive Protein in Patients With Complicated Infective Endocarditis. *Front Med (Lausanne).* 2021 Mar 25;8:576970. doi: 10.3389/fmed.2021.576970. PMID: 33869237; PMCID: PMC8044865.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno M G, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 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) 36:3075–128. 10.1093/eurheartj/ehv319

Koltunova H., Chyzh K.

## ASSESSMENT OF ORGAN DYSFUNCTION IN INFECTIVE ENDOCARDITIS COMPLICATED BY ACUTE HEART FAILURE

### ABSTRACT

**Resume.** Most of the identified risk assessment and prognostic systems for infective endocarditis (IE) focus on surgical risk, and therefore, cannot assess the risk of organ failure in patients receiving medical treatment with multiple comorbidities. To date, there is no standardized prognostic risk scale for organ failure in patients with IE.

**Objective.** Evaluate the dynamics of sepsis-associated organ dysfunction scores in patients with IE complicated by preoperative acute heart failure undergoing cardiopulmonary bypass surgery.

**Materials and methods.** The study included clinical data from 75 patients with IE complicated by preoperative acute heart failure (AHF), who were hospitalized at the State Institution «Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» from 01.01.2019 to 01.01.2023. The diagnosis of IE was made according to the Duke criteria. All patients were classified as NYHA class IV. At the perioperative stage, clinical and biochemical parameters were assessed, and sepsis-associated organ dysfunction scores were calculated.

**Results.** Based on the clinical parameters obtained, the SOFA score was calculated at the preoperative stage. There were no patients with a score of «0» or «1». At the preoperative stage, all patients exhibited signs of multiorgan dysfunction. The largest cohort consisted of patients with a score of «3» (25 patients with IE). Scores of «4», «5», and «6» were recorded in 18, 12, and 9 patients with IE, respectively. In the presence of HF decompensation and multiorgan failure (SOFA scores of «9», «10», and «11»), 3 patients (4.0 %) with IE died at the preoperative stage. Despite the high risk of postoperative complications, cardiac surgery was performed under cardiopulmonary bypass in 96 % of cases (72 patients). Assessment of patients with IE complicated by preoperative HF on day 2 in the ICU showed an increase in the proportion of patients without signs of multiple organ failure according to the SOFA scale: «0» points - 7 patients, «1» point - 4 patients, «2» points - 22 patients. The proportion of patients with SOFA scores of «3» and «4» was 14 and 12 cases, respectively. The proportion of patients with SOFA scores of «5» and «6» decreased to 5 and 3 patients, respectively. On the second postoperative day, 33 (45.83 %) patients were without signs of multiple organ failure.

**Conclusions:** Effective risk assessment in patients with IE complicated by preoperative HF may play a key role in selecting the optimal time for surgery. The SOFA score can be a useful prognostic tool for assessing the severity of IE.

**Key words:** multiorgan failure, cardiac surgery, sepsis, perioperative period, prognostic risk scale.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

Колтунова Г.Б. – дизайн дослідження, збір та аналіз інформації, систематизація матеріалу, написання статті.

Чиж К.П. – збір даних, написання частини тексту.

МАСУДІ А.В.<sup>1,2</sup>, ДЗЮБА Д.О.<sup>1,2</sup>

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СПІНАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ З БУПРЕНОРФІНОМ ПОРІВНЯНО ЗІ СТАНДАРТНОЮ СПІНАЛЬНОЮ АНЕСТЕЗІЄЮ ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНИХ ОПЕРАЦІЯХ З ПРИВОДУ ОБЛІТЕРУЮЧОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ НИЖНІХ КІНЦІВОК

<sup>1</sup> КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ, Україна<sup>2</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

**Вступ.** Техніки регіональної анестезії, такі як спінальна анестезія, зазвичай використовуються при реконструктивних операціях з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок. На жаль, ці техніки частково обмежені часом дії місцевих анестетиків. Серед численних допоміжних речовин для місцевих анестетиків, які подовжують час анестезії, особливу увагу привертає бупренорфіну гідрохлорид, який виглядає перспективним.

**Мета дослідження** полягала у порівнянні ефективності спінальної анестезії без використання ад'юванту та спінальної анестезії з застосуванням ад'юванту бупренорфіну гідрохлориду, з метою визначення оптимального підходу для досягнення кращого періопераційного анальгетичного ефекту при проведенні реконструктивних операцій з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок.

**Матеріали та методи.** 60 пацієнтів, які мали показання до проведення реконструктивних операцій з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок, віком  $64,46 \pm 7,12$  років, III – IV клас за ASA. Група СА (30 пацієнтів) отримувала гіпербаричний 0,5 % бупівакаїн об'ємом 3 мл без додавання ад'юванта, група СА + Б (30 пацієнтів) — 0,5 % гіпербаричний бупівакаїн з 0,06 мг бупренорфіну гідрохлориду. Оцінювали тривалість анальгезії, час початку та регресії сенсорної та моторної блокади, оцінку за шкалою ВАШ, побічні ефекти були зафіксовані

**Результати та обговорення.** Тривалість анальгезії була значно подовжена в групі СА+Б ( $381,63 \pm 47,23$  хвилин) порівняно з групою СА ( $238,33 \pm 32,27$  хвилин) ( $p < 0,002$ ). Початок сенсорної і моторної блокади не мали значущих відмінностей між групами. Оцінка за шкалою ВАШ була нижчою в групі СА+Б у перші 24 години ( $p < 0,0214$ ). В групі СА була вища частота виникнення післяопераційної нудоти та блювання, гіпотензії, (ПОНБ), а в групі СА+Б - брадикардії. Пригнічення дихання не виникало.

**Висновки.** Додавання бупренорфіну гідрохлориду до гіпербаричного бупівакаїну для інтратекального введення підсилює тривалість спінальної блокади та покращує якість післяопераційного знеболювання впродовж перших 24 годин після реконструктивних операцій з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок. Доза бупренорфіну 0,06 мг забезпечує подовження тривалості сенсорної блокади з мінімальними ускладненнями, такими як брадикардія, післяопераційна нудота і блювання (ПОНБ), гіпотензія та затримка сечовипускання, які не мають значного впливу на процес відновлення.

**Ключові слова:** спінальна анестезія, спінальна анальгезія, ад'ювант бупренорфіну гідрохлорид, облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок.

Для кореспонденції: МАСУДІ АННА ВАСИЛІВНА, аспірант кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, лікар-анестезіолог відділення АІТ та ЕД, КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», вулиця Івана Сірка 45/2, місто Бровари, Київська область, Україна, 07400; e-mail: apantas@ukr.net; контактний тел.: +38 (097) 158 55 64

## ВСТУП

Техніки регіональної анестезії, такі як спінальна анестезія, зазвичай використовуються при багатьох оперативних втручаннях окремо, або як доповнення до загальної анестезії, оскільки вони мають багато переваг перед загальною анестезією. На жаль, ці техніки частково обмежені часом дії місцевих анестетиків. Одним із способів подолання цього обмеження є додавання до розчину місцевого анестетика додаткового препарату – так званого ад'юванту. Серед багатьох допоміжних речовин до місцевих анестетиків, перевірених досі, один видається особливо цікавим – бупренорфіну гідрохлорид [1]. В епоху регіонарної анестезії субарахноїдальний блок є кращим вибором анестезії, оскільки ним легко керувати технічно, з швидким початком сенсорної і моторної блокади і часто призводить до адекватного розслаблення м'язів. Подовження безболісного періоду покращує післяопераційне відновлення та підвищує задоволеність пацієнтів. Опіоїди є найбільш вивченими ад'ювантами для тривалішого подовження знеболення, оскільки вони діють синергічно з місцевими анестетиками та посилюють сенсорний блок, що забезпечує подовжене знеболення в післяопераційному періоді [2, 4]. Інтратекальні опіоїди, такі як налбуфін і бупренорфін, використовуються як доповнення до місцевої анестезії в регіонарній анестезії з багатьма перевагами. Інтратекально ці опіоїди зменшують ноцицептивні надходження від волокон А,  $\Delta$  (дельта) та С, не впливаючи на викликані сомато-сенсорні потенціали або аксони спинних корінців [3]. Нейроаксіально введені опіоїди широко використовуються для забезпечення інтраопераційної та післяопераційної анальгезії без подовження моторної та симпатичної блокади [5, 6]. Пошук безпечнішої процедури анестезії зі зменшенням дози місцевого анестетика та додаванням ад'ювантів, здається, ніколи не закінчується. Широкий спектр опіоїдів, починаючи від морфіну, фентанілу та суфентанілу до гідроморфону, бупренорфіну та трамадолу, використовувався з перемінним успіхом [7, 13]. Бупренорфін є опіоїдом класу фенантренового морфіну з надзвичайно високою афінністю зв'язування з  $\mu$ - та  $\kappa$ -рецепторами [5]. Ця висока спорідненість бупренорфіну з опіоїдними рецепторами забезпечує більшу тривалість дії [8]. Це частковий опіоїдний агоніст центральної дії зі спінальним і супраспинальним компонентом анальгезії. Він сумісний зі спинномозковою рідиною і не викликає побічних реакцій при інтратекальному введенні. Він добре розчиняється в ліпідах і швидко дифундує в нервову тканину, зменшуючи ступінь рострального поширення, що призводить до незначного ризику пригнічення дихання в післяопераційному періоді [9, 10, 11]. Його

використовували інтратекально в дозі 75–150 мкг з прийнятною ефективністю [7]. Сінгх та співавтори досліджували інтратекальний бупренорфін проти фентанілу як ад'ювантів до 0,75 % ропівакаїну при хірургічних втручаннях на нижніх кінцівках і дійшли висновку, що бупренорфін є кращим, порівняно з фентанілом, у подовженні тривалості сенсорної блокади та досягненні кращого результату щодо полегшення болю [12].

Таким чином, як вказують багато авторів, бупренорфіну гідрохлорид використовують як ад'ювант спінальної анестезії, і він показує гарні результати подовження анестезії.

Мета дослідження. Мета дослідження полягала у порівнянні ефективності різних методів анестезіологічного забезпечення при проведенні реконструктивних операцій з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок. Зокрема, ми порівняли ефективність спінальної анестезії без використання ад'юванту та спінальної анестезії із застосуванням ад'юванту бупренорфіну гідрохлориду, з метою визначення оптимального підходу для досягнення кращого анальгетичного ефекту та зниження післяопераційних ускладнень.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Після отримання затвердження етичного комітету НУОЗ України П.Л. Шупика (протокол №12 від 29.11.2021), ми залучили пацієнтів, які мали показання до проведення реконструктивних операцій з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок, у віковій категорії старше 51 року з фізичним статусом III та IV за класифікацією Американського товариства анестезіологів та наявністю супутньої патології. Всі пацієнти, які дали згоду на участь у дослідженні та використання їхніх даних для наукових цілей, були піддані подальшому обстеженню. Наше дослідження є проспективним, рандомізованим, проведеним у повній відповідності до принципів Хельсінкської декларації в період з вересня 2021 року по вересень 2024 року.

Пацієнти з вираженими коагулопатіями, протипоказаннями до спінальної анестезії, наявністю цукрового діабету, алергією на місцеві анестетики та опіоїди були виключені з дослідження. Пацієнти були випадковим чином розподілені на 2 групи за методом закритих конвертів.

Група СА (30 пацієнтів) отримувала гіпербаричний 0,5 % бупівакаїн об'ємом 3 мл без додавання ад'юванта, група СА + Б (30 пацієнтів) – 0,5% гіпербаричний бупівакаїн з 0,06 мг бупренорфіну гідрохлориду.

Після ретельної передопераційної оцінки пацієнтам пояснювалась шкала ВАШ (Visual Analog Scale) для оцінки болю. В операційній моніторувались базові параметри та встановлено внутрішньо-

венний доступ 18 G катетером, після чого пацієнтам проводили інфузію 20 мл/кг збалансованими кристалоїдними розчинами. В асептичних умовах була проведена субарахноїдальна анестезія за допомогою голки Pencil Point 25 G.

Оцінка сенсорного блоку проводилася за допомогою пружинного уколу (18 G тупою голкою) в каудо-цефалічному напрямку. Було визначено час початку сенсорного блоку (відсутність чутливості на дерматомі T10), час досягнення максимального рівня сенсорного блоку та загальна тривалість сенсорного блоку (регресія до дерматому T10). Оцінка моторного блоку проводилася за модифікованою шкалою Бромажа (0 = без паралічу, здатність згинати стегна/коліна/щиколотки; 1 = здатність рухати колінами, нездатність підняти випрямлені ноги; 2 = здатність згинати щиколотки, нездатність згинати коліна; 3 = нездатність рухати будь-якою частиною нижньої кінцівки). Був визначений час досягнення максимального рівня моторного блоку та загальна тривалість моторного блоку (від моменту введення препарату в спинномозковий канал до повного відновлення рухів за шкалою Бромажа 0). Оцінки сенсорного та моторного блоків проводились кожні 2 хвилини протягом 10 хвилин після введення анестезії. У випадку недостатнього сенсорного чи моторного блоку пацієнту була введена загальна анестезія, і він був виключений з дослідження.

Основні параметри фіксувалися до початку анестезії та з інтервалом у 5 хвилин до завершення операції, після завершення операції, 6, 24 та 48 годин після операції. Зниження середнього артеріального тиску більш ніж на 20 % від початкового значення, або до < 60 мм рт. ст., визначалось як гіпотонія. Зниження частоти серцевих скорочень до < 50 уд/хв вважалось брадикардією і коригувалось введенням 0,5 мг атропіну. Падіння

сатурації кисню до < 93% визначалось як гіпоксія та коригувалось подачею кисню через маску.

ВАШ для оцінки болю була визначена перед операцією, після завершення операції, 6, 24 та 48 годин після операції. У разі підвищення шкали ВАШ > 4, в післяопераційному періоді пацієнтам вводився нестероїдний протизапальний препарат (декскетопрофен 50 мг тричі на добу) та, у разі інтенсивного больового синдрому, внутрішньом'язові ін'єкції морфіну гідрохлориду. Загальна тривалість аналгезії оцінювалася від моменту введення препарату в спинномозковий канал до моменту, коли пацієнт вимагав першу дозу допоміжного знеболювального засобу.

Пацієнти спостерігалися на наявність побічних ефектів (гіпотонія, брадикардія, післяопераційна нудота і блювання, затримка сечовипускання, свербіж чи головний біль, пригнічення дихання чи післяопераційне тремтіння) протягом 48 годин після операції.

Основною метою дослідження було порівняти тривалість аналгезії між двома групами. У рамках цього дослідження було оцінено ефективність спінальної анестезії без додавання ад'ювантів та спінальної анестезії з використанням ад'юванту бупренорфіну гідрохлориду як виду анестезіологічного забезпечення при реконструктивних операціях з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок. Ми вивчали наступні параметри: поширення анестезії, інтенсивність болю, якість післяопераційного знеболення, періопераційну потребу в наркотичних та ненаркотичних анальгетиках, частоту виникнення ускладнень.

Для статистичного аналізу використовувалось програмне забезпечення Statistical Package for Social Sciences (SPSS). Для аналізу даних застосовувалися тест Шапіро-Уїлка для визначення розподілу вибірки, парний та непарний t-тести, а

Таблиця 1. Демографічний профіль пацієнтів.

Параметри	Група СА	Група СА+Б	p-value
Кількість пацієнтів	30	30	
Вік, роки	64,5 (±7,24)	65,3 (±10,03)	P=0,524
Стать Ч/Ж	24/6	25/5	NS
Вага, кг	74,8 (±18,3)	77,1 (±10,1)	P=0,551
Стадія за класифікацією Фонтейна III/IV	20/10	19/11	NS
Вид операції: СПШ/ ПГШ/ТЕК***	24/5/1	27/0/3	NS**
ASA III/IV*	29/1	28/2	NS**
Тривалість операції, хв	147,2 (±58,50)	150,9 (±50,22)	<0,6455

**Примітки.**

\* ASA – American Society of Anaesthesiologists,

\*\* NS – Non significant,

\*\*\* СПШ/ ПГШ/ТЕК – стегново-підколінне шунтування/підколінно-гомількове шунтування/тромбектомія



також аналіз дисперсії. Дані представлені як середнє  $\pm$  стандартне відхилення, і значення  $P < 0,05$  вважалося статистично значущим.

### РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

Всі учасники завершили дослідження. За демографічними характеристиками між групами не було виявлено значущих статистичних відмінностей (Таблиця 1).

Після інтратекального введення досліджуваного препарату середній час до виникнення сенсорної блокади на рівні дерматома T10 становив  $4,16 \pm 0,62$  хвилини у групі СА та  $4,24 \pm 0,62$  хвилини у групі СА+Б. Статистичної різниці між початком сенсорної блокади в обох групах не було виявлено ( $p = 0,4593$ ). Діксіт та співавтори у своєму дослідженні серед пацієнтів, які проходили кесарів розтин, зазначили, що початок сенсорної дії був швидшим при використанні бупренорфіну як ад'юванта [9]. Водночас у нашому дослідженні ми не зафіксували значних відмінностей у початку сенсорної та моторної блокади.

Показники часу регресії сенсорної блокади суттєво відрізнялися між групами. У групі СА цей показник становив  $227,71 \pm 39,07$  хвилини, що було значно менше, порівняно з групою СА+Б, де час регресії сенсорної блокади складав  $351,36 \pm 54,96$  хвилини ( $p < 0,0244$ ).

На момент вимірювання не спостерігалось статистично значущих відмінностей у показниках початку моторного блоку за шкалою Bromage 3 (хв). У групі пацієнтів СА, яким вводили бупівакаїну гідрохлорид, цей показник становив  $4,48 \pm 0,65$  хвилини, у групі СА+Б, де застосовували бупівакаїн гідрохлорид з додаванням ад'юванту бупренорфіну гідрохлориду, він дорівнював  $4,07 \pm 0,81$  хвилини ( $p = 0,2627$ ).

Оцінюючи показники регресії моторного блоку до рівня Bromage 0 (хв), ми спостерігаємо статистично значущі відмінності. У групі пацієнтів СА, яким вводили бупівакаїну гідрохлорид, цей показник становив  $202,11 \pm 30,07$  хвилини, у групі

СА+Б, де застосовували бупівакаїну гідрохлорид з додаванням ад'юванту бупренорфіну гідрохлориду, він дорівнював  $346,35 \pm 54,92$  хвилини ( $p = 0,0117$ ).

Тривалість аналгезії, що є надзвичайно важливою для інтраопераційного та післяопераційного періоду, також статистично відрізнялася між групами. У групі пацієнтів СА, яким вводили бупівакаїн гідрохлорид, цей показник становив  $238,33 \pm 32,27$  хвилини, у групі СА+Б, де застосовували бупівакаїн гідрохлорид з додаванням ад'юванту бупренорфіну гідрохлориду, він дорівнював  $381,63 \pm 47,23$  хвилини. ( $p = 0,002$ ) Тульсіан та співавтори порівнювали 150 і 300 мкг бупренорфіну як добавки до левобупівакаїну при блокаді поперекового сплетення і виявили, що тривалість післяопераційної аналгезії була подовжена з обома дозами бупренорфіну, але різниця у тривалості безболісного періоду між групами не була статистично значущою (9.76 год проти 10.13 год). Також було відзначено більш виражену седативну дію в обох групах, зокрема у групі з дозою 300 мкг бупренорфіну (RSS 1.93 проти 1.46) Це дослідження показує, що збільшення дози бупренорфіну призводить до стагнації тривалості аналгезії, водночас спричиняючи підвищення частоти побічних ефектів. Отже, використання нижчих доз (60 і 90 мкг) бупренорфіну є виправданим [14].

Таким чином, у таблиці 2 представлено відмінності в тривалості регресії сенсорної блокади, моторної блокади та тривалості аналгезії, які є статистично значущими. Натомість, час початку моторного та сенсорного блоку не мали статистично значущих відмінностей.

У всіх групах пацієнтам проводили оцінку та стратифікацію ризику за шкалою Голдмана, шкалою Lee, а також оцінку якості сну та рівня болю в передопераційному періоді.

З метою визначення ймовірності розвитку 30-денного ризику виникнення інфаркту міокарда (ІМ) та серцево-судинної смерті був запропонований розподіл хірургічних втручань на три групи:

Таблиця 2. Характеристики сенсорного та моторного блоку.

Параметри(хвилини)	Група СА	Група СА+Б	p-value
Кількість пацієнтів	30	30	
Час початку сенсорної блокади до T10 дерматома	$4,16 \pm 0,62$	$4,24 \pm 0,62$	$<0,4593$
Час регресії сенсорної блокади	$227,71 \pm 39,07$	$351,36 \pm 54,96$	$<0,0244$
Початок моторного блоку Bromage 3	$4,48 \pm 0,65$	$4,07 \pm 0,81$	$<0,2627$
Регресія моторного блоку Bromage 0	$202,11 \pm 30,07$	$346,35 \pm 54,92$	$<0,0117$
Тривалість аналгезії (хв)	$238,33 \pm 32,27$	$381,63 \pm 47,23$	$<0,002$

Показники наведені в середньому та  $\pm$  стандартному відхиленні.

низького, середнього та високого ризику [15, 16]. Така градація хірургічного ризику широко використовується в сучасній медичній практиці, не зважаючи на те, що вона враховує лише тип хірургічного втручання. Протягом останніх тридцяти років були розроблені різні індекси ризику, серед яких найвідомішими є індекс Гольдмана (Goldman index, 1977) та індекс Лі (Lee index, 1999), який є модифікованою (переглянутою) версією індексу Гольдмана – revised cardiac risk index (RCRI) [17]. Індекс Лі враховує шість параметрів: тип хірургічного втручання та основні клінічні фактори ризику, такі як ішемічна хвороба серця (ІХС), серцева недостатність, патологія судин головного мозку, цукровий діабет і ниркова недостатність. За допомогою цього індексу можна передбачити ймовірність розвитку гострого інфаркту міокарда, набряку легень, фібриляції шлуночків, зупинки серця та повної атріовентрикулярної блокади в післяопераційному періоді.

Ця модель на сьогодні визнана найкращою багатьма дослідниками та лікарями. Тридцятиденний ризик виникнення інфаркту міокарда та серцевої смерті у пацієнтів, яким проводиться відкрита ревазуляризація нижніх кінцівок, ампутація або тромбоектомія, є високим і становить понад 5%. [18].

Як показано в Таблиці 3, у пацієнтів контрольної групи СА показник за шкалою Гольдмана становив  $9,53 \pm 5,11$  балів, а у пацієнтів групи СА+Б, яким вводили бупівакаїн гідрохлорид з додаванням ад'юванту бупренорфіну гідрохлориду, цей показник дорівнював  $9,83 \pm 5,16$  балів ( $p = 0,7641$ ), що не виявило статистично значущої різниці між групами. Однак ці показники свідчать про те, що пацієнти мають кількість балів, яка відповідає II класу за індексом Гольдмана, що свідчить про ризик розвитку ускладнень у межах 7–11%.

Співставлення за шкалою Lee, представленою в Таблиці 3, показує, що відсоток пацієнтів середнього та високого ризику серед вибірки перевищує кількість пацієнтів з низьким ризиком. Зокрема, у групі пацієнтів СА, яким вводили бупівакаїн

гідрохлорид, 53,34% пацієнтів належали до групи середнього та високого ризику, а в групі СА+Б, де застосовували бупівакаїн гідрохлорид з додаванням ад'юванту бупренорфіну гідрохлориду, цей показник становив 60%.

Біль є основним фактором ризику депривації сну в післяопераційному періоді. Близько 50% пацієнтів з безсонням відчували хронічний біль [19]. Крім того, недосипання і біль взаємно посилюють один одного. Депривація сну може призвести до гіпералгезії та посилити виникнення хронічного болю, збільшивши його інтенсивність і тривалість [20]. Біль, в свою чергу, може посилювати депривацію сну. Знеболюючі препарати, зокрема опіоїди, мають супутній негативний вплив на сон [21]. Як показано в Таблиці 3, у пацієнтів шкала оцінки якості сну SATED до операції показала, що в групі пацієнтів СА (контрольна), яким вводили бупівакаїн гідрохлорид, середній бал становив  $4,86 \pm 2,12$ , а в групі СА+Б –  $4,9 \pm 2,74$ . Статистично значущої різниці в якості сну між групами не спостерігалось ( $p = 0,7871$ ). Усі пацієнти відчували депривацію сну та значний біль вночі. Рівень болю за шкалою ВАШ був надзвичайно високим перед операцією:  $8,26 \pm 1,55$  балів у групі СА та  $7,86 \pm 1,96$  у групі СА+Б відповідно ( $p = 0,5892$ ).

Таким чином, ми бачимо, що відсоток пацієнтів середнього та високого ризику у вибірці перевищує кількість пацієнтів з низьким ризиком. Рівень болю за шкалою ВАШ був надзвичайно високим перед операцією.

Інтенсивність болю за шкалою ВАШ після операції у пацієнтів групи СА становила  $2,43 \pm 2,04$ , тоді як у групі СА+Б, де додавали ад'ювант бупренорфіну гідрохлорид до місцевого анестетика, цей показник був значно нижчим —  $1,28 \pm 0,47$ . Різниця між цими показниками була статистично значущою ( $p = 0,0466$  за критерієм Манна-Уїтні). Ці дані свідчать про зменшення інтенсивності болю в групі СА+Б, що може бути пов'язано з більш тривалим ефектом аналгезії завдяки додаванню бупренорфіну. Водночас у групі СА були зафіксовані більші відчуття болю в кінці операції, коли

Таблиця 3. Оцінка ризику, якості сну та болю в передопераційному періоді.

Шкали оцінки	СА	СА+Б	p-value
Шкала Гольдмана	$9,53 \pm 5,11$	$9,83 \pm 5,16$	0,7641
Шкала Lee низький ризик	46.67%	40.00%	
середній ризик	26.67%	33.33%	
високий ризик	26.67%	26.67%	
Шкала якості сну SATED до операції	$4,86 \pm 2,12$	$4,9 \pm 2,74$	0,7871
ВАШ перед операцією	$8,26 \pm 1,55$	$7,86 \pm 1,96$	0,5892

Примітка. ВАШ-візуально-аналогова шкала. SATED- self-report Sleep Health Questionnaire.

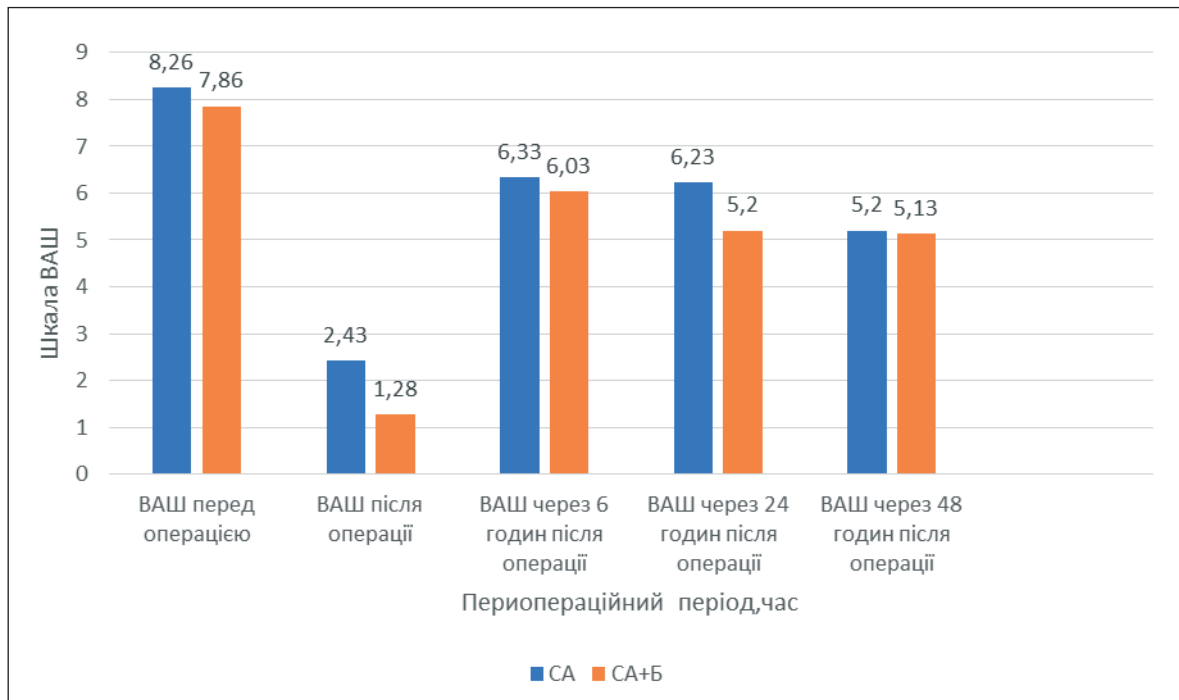


Рис 1. Діаграма інтенсивності болю за шкалою ВАШ.

завершилась сенсорна блокада і пацієнти почали відчувати дискомфорт у рані, що було відзначено у 3 пацієнтів. Ці спостереження також узгоджуються з результатами досліджень Бехра та ін. (2012) та Палівала і Карнават (2013) (за використання 150 мкг або 300 мкг бупренорфіну), де автори відзначили, що потреба в допоміжних анальгетиках була меншою порівняно з контрольною групою в перші 24 години [22].

Інтенсивність болю за шкалою ВАШ через 6 годин після операції у пацієнтів групи СА становила  $6,33 \pm 2,02$ , а у групі СА+Б, де додавали ад'ювант бупренорфіну гідрохлорид до місцевого анестетика, —  $6,03 \pm 2,07$ . Статистичної різниці між групами не спостерігалось ( $p=0,4654$  за критерієм Манна-Уїтні). Дані, представлені на Рис. 1, демонструють, що на цей момент інтенсивність болю була подібною в обох групах.

На Рис.1 можна спостерігати статистично достовірну різницю між групами СА та СА+Б через 24 години після операції. Показники інтенсивності болю становили  $6,23 \pm 1,60$  та  $5,20 \pm 1,57$  відповідно ( $p=0,0214$  за критерієм Манна-Уїтні). У обох групах пацієнти відчували біль середньої інтенсивності, але в групі СА він був більш виражений.

Інтенсивність болю за ВАШ через 48 годин після операції у групі СА становила  $5,20 \pm 1,70$ , а в групі СА+Б з додаванням до місцевого анестетика ад'юванту бупренорфіну гідрохлориду –  $5,13 \pm 1,69$ . Різниця між цими показниками мала статистично достовірне значення ( $p=0,0208$  за критерієм Ман-

на-Уїтні), що показує ефективність додавання ад'юванту в знеболювальну терапію (Рис. 1).

Усі пацієнти отримували мульти-modalне знеболювання. У групах СА та СА+Б в післяопераційному періоді при потребі пацієнтам проводили знеболення нестероїдними протизапальними препаратами (декскетопрофен 50 мг тричі на добу) та, у разі інтенсивного болювого синдрому, внутрішньом'язові ін'єкції морфіну гідрохлориду.

В передопераційному періоді всі пацієнти групи СА отримували нестероїдний протизапальний засіб (декскетопрофен). 24 (80 %) пацієнти не потребували застосування наркотичних анальгетиків. 6 (20 %) пацієнтів мали інтенсивний болювий синдром і отримували внутрішньом'язову ін'єкцію морфіну гідрохлориду (Рис.2).

Кількість пацієнтів, які потребували декскетопрофену в період до 48 годин після операції без введення морфіну гідрохлориду, склала 27 (90 %). Три пацієнти (10 %) потребували введення морфіну гідрохлориду в післяопераційному періоді в групі СА.

У групі СА+Б перед операцією 5 (16,67 %) пацієнтів потребували введення морфіну гідрохлориду. У той же час, 25 (83,33 %) пацієнтів цієї групи отримували нестероїдний протизапальний засіб (декскетопрофен) без введення опіоїдних анальгетиків до операції.

Як показано на рисунку 2, всі пацієнти у групі СА+Б потребували знеболення після завершення операції та протягом 48 годин спосте-

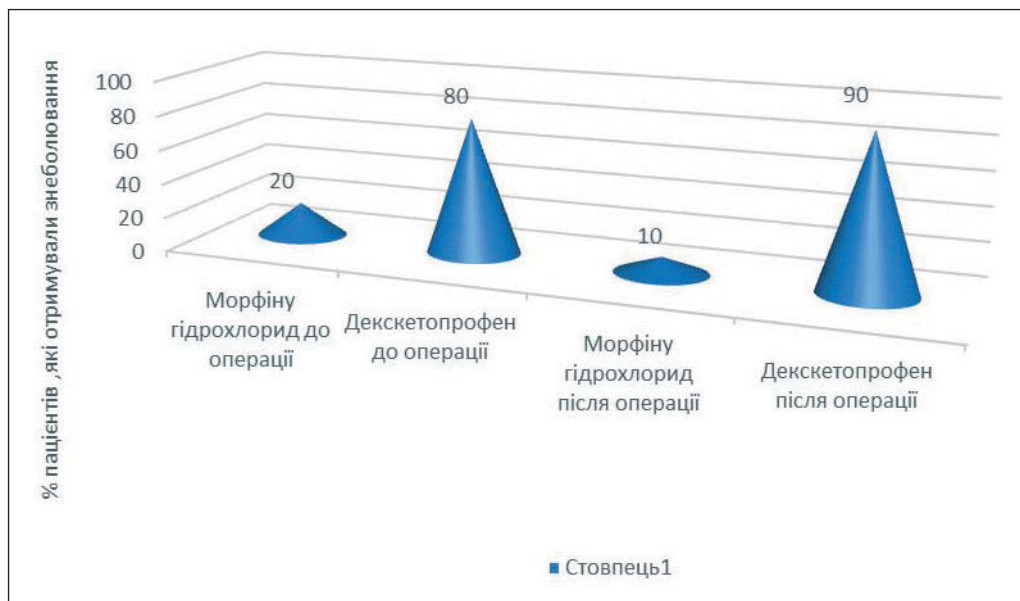


Рис 2. Діаграми знеболення пацієнтів перед та після операції у групі СА.

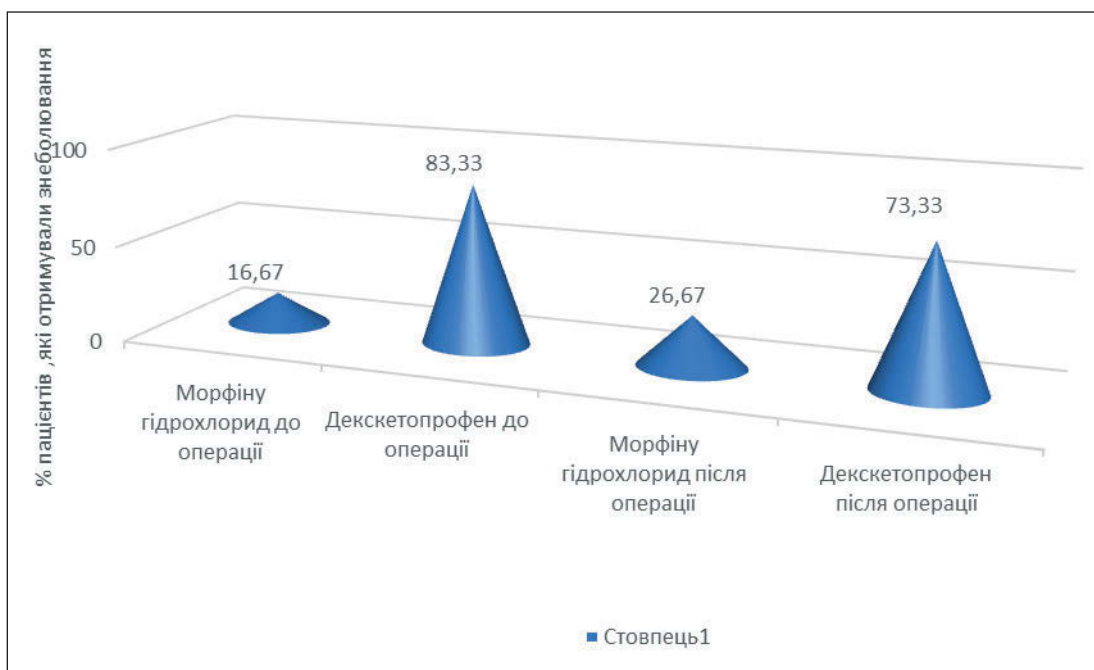


Рис 3. Діаграми знеболення пацієнтів перед та після операції у групі СА+Б

реження. Кількість пацієнтів, які потребували декскетпрофену в період до 48 годин після операції без введення морфіну гідрохлориду, склала 22 (73,3 %). Вісім пацієнтів (26,7 %) потребували введення морфіну гідрохлориду в післяопераційному періоді у групі СА+Б.

Кількість пацієнтів, які отримували знеболення в післяопераційному періоді, відрізнялася між групами. В обох групах пацієнтам вводили анальге-

тики як до, так і після операції. Перебіг післяопераційного періоду без використання анальгетиків позитивно впливає на профіль безпеки пацієнтів, оскільки знижує кількість ускладнень, пов'язаних із застосуванням цих препаратів. Це також дозволяє зменшити витрати в післяопераційному періоді та підвищити комфорт пацієнтів. Однак, на жаль, у групах СА та СА+Б повністю уникнути використання анальгетиків не вдалося.

**Таблиця 4.** Частота виникнення ускладнень у досліджуваних групах.

Ускладнення	СА	СА+Б
ПОНБ	4(13,33 %)	3(10%)
Брадикардія	10(33,33 %)	11(36,67%)
Тремтіння	1(3,33 %)	0(0%)
Гіпотензія	9(30 %)	8(26,67%)
Неприємні відчуття в рані наприкінці операції	3(10 %)	0(0%)
Затримка сечовипускання	3(10%)	2(6,67%)
Високий блок	1(3,33%)	1(3,33%)
Пригнічення дихання в післяопераційному періоді	0	0

Гемодинамічні зміни спостерігались у обох групах (див. Таблиця 4). Частота виникнення брадикардії склала 10 пацієнтів (33,33 %) у групі СА та 11 (36,67 %) у групі СА+Б. Частота виникнення гіпотензії у групі СА була на 3,33 % вищою, ніж у групі СА+Б. У обох групах спостерігався випадок пацієнта з явищем високого блоку, що супроводжувалося значною гіпотонією та брадикардією.

Наприкінці операції 3 (10 %) пацієнти відчували неприємні відчуття в рані, що може бути пов'язано з часом регресії сенсорного блоку. У групі СА+Б таких випадків не спостерігалося.

Також було зафіксовано затримку сечовипускання у пацієнтів обох груп: 3 (10 %) пацієнти в групі СА та 2 (6,67 %) пацієнти в групі СА+Б, що становить різницю в 1 (3,3 %) пацієнта між групами.

## ВИСНОВКИ

Додавання бупренорфіну гідрохлориду до гіпербаричного бупівакаїну для інтратекального введення підсилює тривалість спінальної блокади та покращує якість післяопераційного знеболювання впродовж перших 6 годин після реконструктивних операцій з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок. Доза бупренорфіну 0,06 мг забезпечує подовження тривалості сенсорної блокади з мінімальними ускладненнями, такими як брадикардія, післяопераційна нудота і блювання (ПОНБ), гіпотензія та утруднене сечовипускання, які не мають значного впливу на процес відновлення.

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 08.11.2024

Після доопрацювання / Revi sed: 19.11.2024

Прийнято до друку / Accepted: 28.11.2024

Опубліковано онлайн / Published online: 30.12.2024

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Kosel J, Bobik P, Tomczyk M. Buprenorphine-the unique opioid adjuvant in regional anesthesia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(3):375-83. doi: 10.1586/17512433.2016.1141047. Epub 2016 Jan 28. PMID: 26758991.
- Ture P, Ramaswamy AH, Shaikh SI, Alur JB, Ture AV. Comparative evaluation of anaesthetic efficacy and haemodynamic effects of a combination of isobaric bupivacaine with buprenorphine vs. isobaric levobupivacaine with buprenorphine for spinal anaesthesia - A double blinded randomised clinical trial. *Indian J Anaesth*. 2019; 63:49-54
- Hindle A. Intrathecal opioids in the management of acute postoperative pain. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2008; 8:81-85. [Google Scholar] [Ref list]
- Bajwa SJ, Kaur J. Clinical profile of levobupivacaine in regional anesthesia: A systematic review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013; 29(4):530-9.
- Ipe S, Korula S, Varma S, George GM, Abraham SP, Koshy LR, et al. A comparative study of intrathecal and epidural buprenorphine using combined spinal-epidural technique for caesarean section. *Indian J Anaesth*. 2010; 54:205-9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Buprenorphine in postoperative pain management. *Anesthesia Clin*. 2010; 28:601-9
- Swain A, Nag DS, Sahu S, Samaddar DP. Adjuvants to local anesthetics: Current understanding and future trends. *World J Clin Cases*. 2017; 5:307-23. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
- Marappa P, Chikkapillappa MA, Chennappa NM, Pujari VS. A Comparative study of analgesic efficacy of intrathecal buprenorphine with ultrasound-guided transversus abdominis plane block for postcaesarean delivery analgesia. *Anesth, Essays Res*. 2017;11:376-9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
- Dixit S. Post-operative analgesia after caesarean section: An experience with intrathecal buprenorphine. *Indian J Anaesth*. 2007; 51:515-8. [Google Scholar] [Ref list]
- Rabiee SM, Alijanpour E, Jabbari A, Rostami S. Benefits of using intrathecal buprenorphine. *Caspian J Intern Med*. 2014; 5:143-7. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
- Shaikh SI, Kiran M. Intrathecal buprenorphine for post-operative analgesia: A prospective randomised double blind study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2010; 26:35-8.
- Singh AP, Kaur R, Gupta R, Kumari A. Intrathecal buprenorphine versus fentanyl as adjuvant to 0.75% ropivacaine in lower limb surgeries. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016; 32:229-33. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
- Samal S, Rani P, Chandrasekar LJ, Jena SK, Mail ID. Intrathecal buprenorphine or intrathecal dexmedetomidine for postoperative analgesia: A comparative study. *Health*. 2014; 2:9-14.
- Tulsyan V, Singh J, Thakur L, Verma V, Minhas A. A comparative study of buprenorphine in two different doses as an adjuvant to levobupivacaine in US-guided lumbar plexus block for postoperative analgesia. *Ain-Shams J Anesthesiol*. 2021; 13: 7
- Kristensen S.D., Knutti J., Saraste A. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European Heart Journal*. 2014. 35(35). P. 2383-2431. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282.
- Glance L.G., Lustik S.J., Hannan E.L., Osler T.M., Mukamel D.B. The Surgical Mortality Probability Model: Derivation and Validation of a Simple Risk Prediction Rule for Noncardiac Surgery. *Annals of Surgery*. 2012. 255(4). P. 696-702. doi:10.1097/SLA.0b013e31824b45af
- Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M. et al. Derivation and Prospective Validation of a Simple Index for Prediction of Cardiac Risk of Major Noncardiac Surgery. *Circulation*. 1999. 100(10). P. 1043-1049. doi: 10.1161/01.CIR.100.10.1043
- Gupta P.K., Gupta H., Sundaram A. et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation*. 2011. 124(4). P. 381-387. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /

All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

19. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep*. (2007) 30:213–8. 10.1093/sleep/30.2.213 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
20. Generaal E, Vogelzangs N, Penninx BW, Dekker J. Insomnia, sleep duration, depressive symptoms, and the onset of chronic multisite musculoskeletal pain. *Sleep*. (2017) 40: zsw030. 10.1093/sleep/zsw030 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
21. Tripathi R, Rao R, Dhawan A, Jain R, Sinha S. Opioids and sleep - a review of literature. *Sleep Med*. (2020) 67:269–75. 10.1016/j.sleep.2019.06.012 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
22. Bharat P, Karnawat R. Comparative study of effects of buprenorphine or clonidine as adjuvants to local anesthetics (bupivacaine 0.25%) for supraclavicular brachial plexus block. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2013; 4(3): 30-39

MASOODI A., DZIUBA D.

### COMPARISON OF BUPRENORPHINE AS AN ADJUVANT TO INTRATHECAL BUPIVACAINE VS. NO ADJUVANTS FOR LOWER LIMBS PERIPHERAL VASCULAR DISEASE RECONSTRUCTION SURGERIES

**Background:** Regional anesthesia techniques, such as spinal anesthesia, are commonly used in reconstructive surgeries for peripheral artery disease of the lower limbs. Unfortunately, these techniques are partially limited by the duration of action of local anesthetics. Among the numerous adjuncts to local anesthetics that prolong anesthesia, buprenorphine hydrochloride stands out as particularly promising.

**Methods and materials:** Sixty patients, aged  $64.46 \pm 7.12$  years and classified as ASA III-IV, who required reconstructive surgery for peripheral artery disease of the lower limbs, were included in the study. The SA group (30 patients) received 0.5% hyperbaric bupivacaine, 3 ml, without the addition of an adjunct, while the SA + B group (30 patients) received 0.5% hyperbaric bupivacaine with 0.06 mg of buprenorphine hydrochloride. The duration of analgesia, the time of onset and regression of sensory and motor blockade, visual analog scale (VAS) scores, and any side effects were assessed.

**Results:** The duration of analgesia was significantly prolonged in the SA + B group ( $381.63 \pm 47.23$  minutes) compared to the SA group ( $238.33 \pm 32.27$  minutes) ( $p < 0.002$ ). The onset of sensory and motor blockade showed no significant differences between the groups. Visual analog scale (VAS) scores were lower in the SA + B group during the first 24 hours ( $p < 0.0214$ ). The SA group exhibited a higher incidence of postoperative nausea and vomiting, hypotension, and postoperative nausea and vomiting (PONV), while the SA + B group had a higher incidence of bradycardia. Respiratory depression did not occur.

**Conclusions:** The addition of buprenorphine hydrochloride to hyperbaric bupivacaine for intrathecal administration enhances the duration of spinal blockade and improves the quality of postoperative analgesia during the first 24 hours following reconstructive surgeries for peripheral artery disease of the lower limbs. A dose of 0.06 mg of buprenorphine prolongs the duration of sensory blockade with minimal complications, such as bradycardia, postoperative nausea and vomiting (PONV), hypotension, and urinary retention, which do not significantly affect the recovery process.

**Keywords:** spinal anesthesia, spinal analgesia, Buprenorphine hydrochloride adjunct, lower limbs peripheral artery disease;



ПИЛИПЕНКО О.В., КРАВЕЦЬ О.В.

## СУЧАСНА КОНЦЕПЦІЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ АНАЛГЕЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПРИ УРГЕНТНІЙ ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро

**Резюме.** Згідно даних рандомізованих досліджень після таких хірургічних втручань, як лапароскопічна холецистектомія, біль сильної та дуже сильної інтенсивності спостерігається у 30 % – 87 % пацієнтів. Такі регіонарні методики, як субкостальна блокада поперечної площини живота (Subcostal Transversus Abdominis Plane Block; Subcostal TAP-блок), суттєво покращують якість післяопераційної аналгезії.

**Метою** нашого дослідження було порівняння ефективності післяопераційного знеболення при застосуванні мультимодальної аналгезії та при поєднанні її з субкостальним TAP-блоком у пацієнтів з гострим холециститом, прооперованих лапароскопічно.

**Матеріали та методи.** Обстежено 60 пацієнтів з гострим холециститом, які були прооперовані лапароскопічно. Ми досліджували рівень болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), показники гемодинаміки, рівень глікемії, частоту виникнення нудоти/блювання, час відновлення перистальтики кишківника, час першого підйому з ліжка, потребу у додатковому знеболенні, суб'єктивну оцінку якості сну, рівень денної сонливості (шкала сонливості Епворта), рівень тривоги (шкала тривоги Бека).

**Результати.** При надходженні у пацієнтів з гострим холециститом як у спокої, так і при русі відзначався больовий синдром середньої інтенсивності ( $5,7 \pm 0,7$  –  $6,2 \pm 0,7$  бали за ВАШ), який супроводжувався нудотою або блюванням у 43,1 % – 48,3 % пацієнтів. У ранньому післяопераційному періоді рівень болю при застосуванні TAP-блоку був достовірно нижчим, ніж у групі контролю, із максимальним ефектом через 2-4 години. Це супроводжувалося зменшенням тахікардії на 12,7 % – 13,1 % ( $p < 0,05$ ), зниженням частоти післяопераційної нудоти та блювання на 15,8 % – 42,5 % ( $p < 0,05$ ). Відновлення функції шлунково-кишкового тракту в групі TAP-блоку спостерігалось на 4,4 години раніше ( $p = 0,049$ ), а активізація пацієнтів – на 7,9 годин раніше ( $p = 0,01$ ). Якість сну у групі TAP-блоку була достовірно вищою у перші три доби після операції, що призводило до зниження показників денної сонливості.

**Висновки.** У пацієнтів з гострим холециститом, прооперованих лапароскопічно, розширення мультимодальної аналгезії регіонарними методиками (TAP-блок) дозволило знизити рівень болю до  $1,8 \pm 0,5$  –  $3,1 \pm 0,4$  балів за ВАШ у спокої та до  $1,9 \pm 0,6$  –  $3,0 \pm 0,4$  балів при русі; уникнути застосування наркотичних анальгетиків, знизити рівень тахікардії, прискорити активізацію пацієнта та моторну функцію кишківника, а також покращити психо-емоційний стан пацієнтів, шляхом покращення якості нічного сну та зниження рівня денної сонливості.

**Ключові слова:** блокада поперечної площини живота; гострий холецистит; лапароскопічна холецистектомія; післяопераційна аналгезія; регіонарна анестезія.

Для кореспонденції: ПИЛИПЕНКО ОЛЬГА ВІКТОРІВНА, асистент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО ДДМУ, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9, 49044, Україна;  
E-mail: kvasha.olia@gmail.com

## ВСТУП

Лікування гострого післяопераційного болю (ГПБ), який відчувається пацієнтом безпосередньо після хірургічного втручання та протягом 7 діб, залишається предметом активної дискусії. Це обумовлено численними та складними механізмами його формування, які пов'язані не лише з хірургічною агресією, але й з посиленням вихідних метаболічних, запальних реакцій, трансформацією захисної функції болю в ушкоджувальну [1].

Численні клінічні спостереження доводять, що саме післяопераційний біль разом із нудотою та блюванням є однією з найпоширеніших скарг пацієнтів після лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ). За даними рандомізованих досліджень, біль сильної та дуже сильної інтенсивності спостерігається у 30 % – 87 % пацієнтів після таких хірургічних втручань, як апендектомія, торакотомія, ЛХЕ, гемороїдектомія та тонзилектомія [2]. Це збільшує частоту післяопераційних ускладнень з боку серцево-судинної та дихальної систем, опіат-асоційованих ускладнень, відтермінує мобілізацію пацієнта та відновлення моторики кишківника, збільшує час стаціонарного лікування, зменшує задоволеність пацієнта після операції та підвищує ризики формування хронічного болю [3], адже у 30 % – 60 % пацієнтів біль зберігається протягом 12 місяців [4].

Відповідно до сучасних рекомендацій Американського товариства анестезіологів, основним лікуванням гострого післяопераційного болю є медикаментозна терапія [5]. Поєднання парентеральних ефектів парацетамолу (інгібітори циклооксигенази-3, ЦОГ-3) та нестероїдних протизапальних препаратів / НПЗП (неселективні інгібітори ЦОГ-1/ЦОГ-2) при обмеженому застосуванні опіоїдних анальгетиків вже є рутинним планом лікування ГПБ. Проте рівень задоволеності пацієнтів таким знеболенням не перевищує 50 %. Тому при лікуванні ГПБ рекомендовано поєднувати медикаментозну терапію з регіонарною аналгезією [6].

Регіонарні методики анестезії, що відмінно зарекомендували себе (субарахноїдальна, епідуральна і субарахноїдально-епідуральна), мають певні обмеження у пацієнтів в ургентній хірургії. Проте доведено, що існуючі методики провідникової анестезії передньої черевної стінки суттєво покращують якість післяопераційної аналгезії. Однією з таких методик є субкостальна блокада поперечної площини живота (Subcostal Transversus Abdominis Plane Block; Subcostal TAP-блок) [7].

**МЕТОЮ** нашого дослідження було порівняння ефективності післяопераційного знеболення при застосуванні мультимодальної аналгезії та при поєднанні її з субкостальним TAP-блоком у

пацієнтів з гострим холециститом, прооперованих лапароскопічно.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.

У дослідження було включено 60 пацієнтів з гострим холециститом, які були прооперовані лапароскопічно у КНП «КЛШМД» ДОР (м. Дніпро) протягом 2023-2024 років. Всі процедури, які виконувалися, відповідали етичним стандартам закладу щодо клінічної практики, Гельсінської декларації 1964 р. з поправками та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Робота схвалена комісією з питань біомедицинської етики ДДМУ.

Критеріями включення були: гострий холецистит, вік 45-59 років (середній вік за ВООЗ), фізичний статус I-III класу за класифікацією ASA, письмова згода на участь у дослідженні, відсутність алергічної реакції на місцеві анестетики, лапароскопія як метод лікування, що планується, ургентна категорія хірургічного втручання. Критерії виключення із дослідження: вік (менше 45 років або більше 59 років), фізичний статус за класифікацією ASA вище III класу, відмова від участі у дослідженні, відома алергічна реакція на місцеві анестетики, наркоманія в анамнезі, елективна категорія хірургічного втручання, постійне застосування непрямих антикоагулянтів та антиагрегантів, конверсія оперативного втручання, патологія шкіри в місці ін'єкції.

Усі пацієнти отримували стандартну інтенсивну терапію за протоколом: інфузійну, антибактеріальну, антипаретичну, профілактику ТЕУ [8].

Залежно від варіанту післяопераційної аналгезії пацієнти були поділені на 2 групи. У першій групі (n = 30) була застосована аналгезія, яка включала парентеральне введення ацетамінофену (1000 мг кожні 8 годин) після операції та декскетопрофену (50 мг кожні 8 годин). У другій групі пацієнтів (n = 30) стандартна медикаментозна терапія була поєднана з правостороннім субкостальним TAP-блоком. Методика виконання блоку полягала у введенні розчину 0,25 % бупівакаїну в дозі 2 мг/кг у міжфасціальний простір передньої черевної стінки між прямим і поперечними м'язами живота в підреберній ділянці справа під мечоподібним відростком при супроводі ультразвукової навігації. Розподіл на групи проводився із застосуванням методу «сліпих конвертів». Пацієнти у групах достовірно не відрізнялись за віком, статтю, індексом маси тіла та часом від початку захворювання (Табл. 1).

Для ранньої оцінки ефективності післяопераційної аналгезії визначали: рівень болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) [9], частоту серцевих скорочень (ЧСС), середній артеріальний



тиск (САТ), рівень глікемії, частоту виникнення нудоти/блювання, час відновлення перистальтики кишківника за даними ультразвукового дослідження, час першого підйому з ліжка, потребу у додатковому знеболенні наркотичними анальгетиками, суб'єктивну оцінку якості сну («погано», «задовільно», «добре», «відмінно»), рівень денної сонливості (шкала сонливості Епворта), рівень тривоги (шкала тривоги Бека).

Шкала сонливості Епворта оцінює ймовірність засинання пацієнта у певних ситуаціях (перегляд телевізора, сидіння в автомобілі у якості пасажера тощо). За кожним показником пацієнт оцінює свою ймовірність заснути від «ніколи» (0 балів) до «висока» (3 бали). Сума балів від 0 до 6 відображає відсутність ознак надмірної денної сонливості, 7-12 – помірну денну сонливість, 13-16 – значну, 17-24 – різку [10]. Шкала тривоги Бека – опитувальник, у якому пацієнт відмічає наявність та/або інтенсивність певних симптомів тривоги (відчуття жару, неможливість розслабитися, тремор в руках) також від «зовсім ні» (0 балів) до «симптом дуже непокоїть» (3 бали). Сума балів від 0 до 5 відображає мінімальну тривожність, 6-8 – легку, 9-18 – помірну, і 19-63 – виражену [11].

Дослідження проводилось у 9 етапів: до операції, перша доба після операції (через 1, 2, 4, 6, 12 та 24 години), на 3-тю та 5-ту добу післяопераційного періоду. Клінічні та лабораторні показники оціню-

валися на всіх етапах дослідження, а якість сну, денна сонливість та рівень тривожності – через 24 години, на 3 та 5 добу після операції.

Аналіз отриманих результатів проводився за допомогою параметричних (ANOVA) та непараметричних методів статистики. Розрахунки виконували за допомогою програмного пакету Microsoft Excel 2016.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При надходженні у пацієнтів з гострим холециститом як у спокої, так і при русі відзначався больовий синдром із оцінкою болю за шкалою ВАШ у  $5,7 \pm 0,7 - 6,2 \pm 0,7$  бали, що відповідало критеріям болю середньої інтенсивності [12]. Це співпадало з даними попередніх досліджень, згідно з якими середній доопераційний рівень болю при гострому холециститі коливався від 5,99 до 6,13 балів за ВАШ [13]. Не зважаючи на це, САТ та ЧСС залишалися у межах норми. Вихідний рівень глюкози крові становив  $5,4 \pm 0,5$  ммоль/л в групі контролю,  $5,8 \pm 0,8$  ммоль/л – в групі ТАР-блоку. Нудота або блювання спостерігалися у 43,1 % – 48,3 % пацієнтів.

Протягом першої доби після операції максимальний рівень болю у спокої (Табл. 2) в групі 1 становив  $2,4 \pm 0,4 - 4,0 \pm 0,4$  балів за ВАШ, в групі 2 –  $1,8 \pm 0,5 - 3,1 \pm 0,4$  бали ( $p = 0,001 - 0,049$ ). При русі рівень болю в групі 1 складав в середньому

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів у групах дослідження.

Показник		Група контролю (n=30)	Група ТАР-блок (n=30)
Вік (роки), M±SD		53,90±6,03	57,93±4,34
Стать, %	чоловіки	30,00%	21,86%
	жінки	70,00%	78,14%
Індекс маси тіла, M±SD		33,86±1,86	31,18±2,46
Час від початку захворювання, діб, M±SD		2,12±0,26	2,20±0,35

Таблиця 2. Показники рівню болю за ВАШ у групах дослідження.

Група/Етап		До операції	1 година	2 години	4 години	6 годин	12 годин	24 години	3 доби	5 діб
У спокої, бали	Контроль	6,0 ±0,7	4,0 ±0,4	3,6 ±0,5	3,4 ±0,5	3,1 ±0,6	2,6 ±0,4	3,5 ±0,4	2,4 ±0,4	1,8 ±0,5
	ТАР-блок	6,2 ±0,7	3,1 ±0,4	1,8 ±0,5*	1,9 ±0,6*	2,4 ±0,4	2,1 ±0,4	2,5 ±0,6	2,2 ±0,4	1,7 ±0,5
При русах, бали	Контроль	5,7 ±0,7	4,5 ±0,8	3,6 ±0,4	3,5 ±0,4	3,2 ±0,6	2,9 ±0,4	3,4 ±0,3	2,3 ±0,4	1,7 ±0,4
	ТАР-блок	6,2 ±0,7	3,0 ±0,4	2,0 ±0,5*	1,9 ±0,6*	2,4 ±0,4	2,2 ±0,4	2,6 ±0,6	2,3 ±0,4	1,7 ±0,5

Примітка. \* –  $p < 0,005$  між групами за критерієм Стьюдента.

2,9 ± 0,4 – 4,5 ± 0,8 балів за ВАШ, а в групі 2 – 1,9 ± 0,6 – 3,0 ± 0,4 бали (p = 0,001 – 0,019). Найбільші відмінності в інтенсивності болю спостерігалися на 2 та 4 годину після операції, коли в групі 2 оцінка за ВАШ була на 44,5 % – 44,9 % нижчою, ніж в групі 1 (p < 0,001). Як наслідок, в групі 2 застосування наркотичних анальгетиків не потребував жоден пацієнт, а в групі 1 – 2 пацієнти. В жодній із груп не спостерігалось достовірних відмінностей між рівнем болю в спокої та при рухах.

В перші 4 години після операції у пацієнтів групи 1 спостерігалася тахікардія з підвищенням ЧСС до 87,5 ± 5,4 – 90,0 ± 3,5 уд/хв, що перевищувало вихідні значення на 13,1 % – 16,4 % (p = 0,001 – 0,005). При цьому у групі 2 ЧСС достовірно не змінювалася відносно вихідної, і через 1 годину після операції була нижчою, ніж в групі 1, на 13,1 % (p = 0,003), а через 2 години – на 12,7 % (p = 0,014). Показники САТ між групами достовірно не відрізнялися на жодному з етапів.

Рівень глікемії достовірно не відрізнявся між групами на всіх етапах дослідження. Найвищий його рівень спостерігався через годину після операції (7,2 ± 0,7 ммоль/л у групі 1, 7,5 ± 0,5 ммоль/л у групі 2), що перевищувало вихідні значення на 30,8 % (p = 0,005) та 29,9 % (p = 0,002), відповідно, і пояснювалося стресовою відповіддю на хірургічне втручання. Нормалізація рівня глюкози в обох групах спостерігалася на 3 добу.

Частота післяопераційної нудоти та блювання у 1 групі протягом першої доби становила 24,0 % – 33,3 %, а в 2 групі – 16,7 % – 35,3 %, без достовірної різниці між групами на жодному з етапів.

Перистальтика кишківника в групі 2 відновлювалася в середньому на 4,4 години раніше (p = 0,049), ніж у групі 1. А також виявлений більш ранній початок відходження газів у групі ТАР блоку, у 55,5 % пацієнтів гази почали відходити у перші 12-24 години (проти 20,8 % у групі контролю, p = 0,006), в той час як у 58,3 % пацієнтів групи контролю це відбувалося лише через 25-30 год (проти 33,5 % у групі ТАР-блоку). Не було виявлено достовірних відмінностей між групами відносно відновлення самостійного стільця, яке відбувалося в обох групах на 3 добу.

Застосування ТАР-блоку дозволяло раніше активізувати пацієнтів: перший підйом з ліжка у 2 групі відбувався в середньому на 7,9 годин раніше, ніж у 1 групі (p = 0,01).

У 3 (10 %) пацієнтів контрольної групи через 1 годину після операції був зафіксований прорив болю, який у 2 (6 %) пацієнтів потребував введення наркотичних анальгетиків. У групі ТАР-блоку подібних випадків не спостерігалось, і жоден пацієнт не потребував додаткового знеболання.

Аналіз впливу больового синдрому на психоемоційну сферу показав наступне. В першу добу після операції пацієнти групи контролю оцінили якість нічного сну як «погану» – у 42,1 % випадків, «задовільну» – 47,4 %, «добру» – 10,5 %, і жоден пацієнт не оцінив якість сну як «відмінну». В групі ж ТАР-блоку на першу добу лише 14,3 % пацієнтів оцінили якість сну як «погану» (p = 0,017 відносно групи контролю), 35,7 % – як «задовільну», 42,9 % – як «добру» (p = 0,005), і 7,1 % – як «відмінну». На 3 добу в групі контролю «погану» якість сну мали 16,7 % пацієнтів, «задовільну» – 27,8 %, «добру» – 44,4 %, і «відмінну» – 11,1 %. В групі ТАР-блоку на 3 добу жоден з пацієнтів не відмітив «погану» якість сну (p = 0,019), 15,4 % оцінили її як «задовільну», 61,5 % – як «добру», і 23,1 % – як «відмінну». На 5 добу достовірних відмінностей між групами не спостерігалось, і більшість пацієнтів (55,6 % в групі контролю та 61,5 % в групі ТАР-блоку) оцінювали якість сну як «добру».

Ці суб'єктивні дані підкріплювалися оцінкою рівня денної сонливості за шкалою Епворта (Табл. 3). Хоча в обох групах показники денної сонливості на 1 та 3 добу відповідали критеріям «помірної», на 3 добу в групі ТАР-блоку показник був достовірно нижчим (p = 0,047). На 5 добу в обох групах рівень денної сонливості досягав низького.

**Таблиця 3.** Показники денної сонливості за шкалою Епворта в групах

Група/Етап	1 доба	3 доба	5 доба
Контроль, бали	9,0 ± 1,6	8,2 ± 1,8	5,9 ± 1,4
ТАР-блок, бали	8,0 ± 2,1	7,0 ± 1,0*	5,2 ± 1,1

Примітка. \* – p < 0,05 між групами за Т-критерієм Стьюдента.

Також при оцінці впливу больового синдрому на психоемоційну сферу групи відрізнялися за рівнем тривожності, який оцінювали за шкалою Бека (табл. 4). Так, обидві групи продемонстрували середній рівень тривоги на першу добу, та легкий – на 3-тю та 5-ту добу спостереження, без достовірних відмінностей на всіх етапах дослідження.

**Таблиця 4.** Показники тривожності за шкалою Бека у групах

Група/Етап	1 доба	3 доба	5 доба
Контроль, бали	15,0 ± 1,8	8,5 ± 2,1	5,8 ± 1,7
ТАР-блок, бали	14,0 ± 2,4	7,0 ± 1,9	5,4 ± 1,6

## ОБГОВОРЕННЯ

Таким чином, гострий холецистит до початку ЛХЕ характеризувався больовим синдромом середньої інтенсивності, що достовірно не впливало на гемодинаміку, але супроводжувалося нудотою або блюванням у 43,1 % – 48,3 % пацієнтів.

Порівняно з лише медикаментозною післяопераційною аналгезією, доповнення її правостороннім субкошталним ТАР-блоком дозволило в ранньому післяопераційному періоді достовірно знизити показники болю як в спокої, так при русі, із найбільш вагомою різницею в оцінці за ВАШ через 2-4 години після операції, коли вона досягала 44,5 % – 44,9 % ( $p < 0,001$ ). Цей часовий проміжок підтверджує дані дослідження Petersen P. et al, у якому максимальний ефект після виконання однократного ТАР-блоку розвивався через 4 години [14]. Вища ефективність ТАР-блоку порівняно з лише медикаментозною аналгезією відповідає декільком раніше проведеним дослідженням. Wu et al [15] повідомили, що застосування субкошталного ТАР-блоку забезпечує ефективну післяопераційну аналгезію в стані спокою та при русі порівняно з мультимодальною аналгезією після операції на верхньому поверсі черевної порожнини, що підтверджує і наше дослідження. Аналогічним чином і дослідження Sahu L. et al [16] показує вищі показники болю у перші 24 год після ЛХЕ при застосуванні мультимодальної аналгезії (від 2,35 до 1,3 балів за ВАШ) порівняно з тими, хто додатково отримав субкошталний ТАР-блок (від 0,85 до 0,15 балів за ВАШ). Basaran B. et al [17] також повідомляли про суттєве зниження рівню больового синдрому у першу добу після операції при застосуванні ТАР-блоку.

Очевидний ефект мають рівень болю та якість знеболення, відповідно, на гемодинамічні показники пацієнта. За результатами нашого дослідження, в перші 4 години після операції в групі ТАР-блоку ЧСС була достовірно нижчою, ніж в групі контролю. Тим не менше, за даними кількох джерел [18, 19], спосіб /метод післяопераційної аналгезії не впливав на рівень ЧСС та САТ, що викликає певне здивування. Такий результат можливо пояснити тим, що коливання гемодинамічних показників більше обумовлені вегетативною (симпатичною) стимуляцією, що асоційована не тільки із рівнем болю.

Не виявлено істотних відмінностей у коливаннях рівня глюкози сироватки крові у двох групах, що також відповідає результатам інших досліджень [20]. Ймовірно, рівень глікемії, як маркеру стресу, мало асоційований із ноцицепцією, і насамперед, із відмінностями в ступені аналгезії у двох групах.

В нашому дослідженні застосування ТАР-блоку не впливало на частоту нудоти та блювання у

післяопераційному періоді, що імовірно пояснювалося відносно невеликою частотою застосування опіоїдів, оскільки за літературними даними [21-24], антиеметичний ефект ТАР-блоку носить хоч і статистично достовірний, але опосередкований характер.

Моторна функція кишківника в нашому дослідженні відновлювалася на 4,4 години раніше ( $p=0,049$ ), а активізація пацієнтів відбувалася на 7,9 годин раніше ( $p=0,01$ ) при доповненні стандартної терапії ТАР-блоком. Рання активізація пацієнтів є відомим фактором, що сприяє відновленню перистальтики після абдомінальних хірургічних втручань [25, 26]. Методи аналгезії, спрямовані на мінімізацію споживання наркотичних анальгетиків (ТАР-блок), покращують контроль над болем, дозволяють швидше відновити функцію кишківника, скоротити тривалість перебування пацієнта у лікарні та швидше повернутися до нормальної повсякденної діяльності [27].

Більш глибокий рівень аналгезії при застосуванні ТАР-блоку позитивно впливає на психоемоційну сферу. За даними нашого дослідження, у групі ТАР-блоку якість нічного сну була достовірно вищою у перші три доби після операції і, відповідно, нижчим був показник денної сонливості. Це відповідає даним дослідження Soyürk İ. et al [18], згідно з яким у пацієнтів після ЛХЕ якість сну та задоволеність пацієнтів були вищою при доповненні стандартної схеми післяопераційної аналгезії ТАР-блоком. Підвищення показників денної сонливості на тлі зниження якості нічного сну у групі мультимодальної аналгезії свідчать про безпосередній негативний вплив больового синдрому на психо-емоційну сферу пацієнта, а зворотна картина у групі із застосуванням ТАР-блоку вказує на добрий анальгетичний ефект останнього. Достовірних відмінностей рівня тривожності у групах дослідження ми не виявили, і літературний пошук у пошукових медичних репозитаріях за відповідними ключовими словами не дав позитивного результату.

Висновки. У пацієнтів з ГХ, які підлягають ургентному оперативному лікуванню, вихідний рівень болю складав  $5,7 \pm 0,7$  –  $6,2 \pm 0,7$  балів за ВАШ, що супроводжувалося нудотою або блюванням у 43,1 % – 48,3 % випадків.

Проведення мультимодальної п/о аналгезії медикаментозними засобами супроводжувалося рівнем болю за ВАШ у спокої  $2,4 \pm 0,4$  –  $4,0 \pm 0,4$  балів, при русі – в середньому  $2,9 \pm 0,4$  –  $4,5 \pm 0,8$  балів, із максимальним рівнем через 1 годину після операції; помірною тахікардією у перші 4 години після операції та гіперглікемією на рівні  $7,2 \pm 0,7$  ммоль/л; 6 % пацієнтів потребували додаткового знеболення наркотичними анальгетиками. Також

був продемонстрований середній рівень тривожності та денної сонливості.

Розширення мультимодальної аналгезії регіонарними методиками (ТАР-блок) дозволило знизити рівень болю до  $1,8 \pm 0,5 - 3,1 \pm 0,4$  балів за ВАШ у спокої та до  $1,9 \pm 0,6 - 3,0 \pm 0,4$  балів при русі; уникнути застосування наркотичних анальгетиків, знизити рівень тахікардії, прискорити активізацію пацієнта та відновлення моторної функції кишківника, а також покращити психо-емоційний стан пацієнтів шляхом покращення якості нічного сну та зниження рівня денної сонливості.

Фінансування / Funding  
Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest  
Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів / All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 17.11.2024

Після доопрацювання / Revi sed: 25.11.2024

Прийнято до друку / Accepted: 28.11.2024

Опубліковано онлайн / Published online: 30.12.2024

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Dieu A., Huynen P., Lavand'homme P., et al. Pain management after open liver resection: Procedure-Specific Postoperative Pain Management (PROSPECT) recommendations. *Reg Anesth Pain Med.* 2021. Vol. 46(5). P. 433-445. doi: 10.1136/rapm-2020-101933.
- Nowak H., Zech N., Asmusen S., et al. Effect of therapeutic suggestions during general anaesthesia on postoperative pain and opioid use: multicentre randomised controlled trial. *BMJ.* 2020. Vol. 371. Article m4284. doi: 10.1136/bmj.m4284.
- Gan T.J. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res.* 2017. Vol. 10. P. 2287-2298. doi: 10.2147/JPR.S144066.
- Weibel S., Rücker G., Eberhart L.H.J., et al. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020. Vol. 10. Article CD012859. doi: 10.1002/14651858.CD012859.pub2.
- Chou R., Gordon D.B., 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. Vol. 17(2). P. 131-157. doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008.
- Maier C., Nestler N., Richter H., et al. The quality of pain management in German hospitals. *Dtsch Arztebl Int.* 2010. Vol. 107(36). P. 607-614. doi: 10.3238/arztebl.2010.0607.
- Soliz J.M., Lipski I., Hancher-Hodges S., Speer B.B., Popat K. Subcostal transverse abdominis plane block for acute pain management: a review. *Anesth Pain Med.* 2017. Vol. 7(5). Article e12923. doi: 10.5812/aapm.12923.
- МОЗ України. Настанова 00219. Жовтнюкам'яна хвороба [Електронний документ]. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3109>.
- Akturk R., Serinsöz S. Determining a method to minimize pain after laparoscopic cholecystectomy surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2022. Vol. 32(4). P. 441-448. doi: 10.1097/SLE.0000000000001071.
- Walker N.A., Sunderram J., Zhang P., Lu S.E., Scharf M.T. Clinical utility of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Breath.* 2020. Vol. 24(4). P. 1759-1765. doi: 10.1007/s11325-020-02015-2.
- Goldbloom D.S., ed. *Psychiatric Clinical Skills.* Mosby, 2006. 362 p.
- Boonstra A.M., Schiphorst Preuper H.R., Balk G.A., Stewart R.E. Cut-off points for mild, moderate, and severe pain on the visual analogue scale for pain in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain.* 2014. Vol. 155(12). P. 2545-2550. doi: 10.1016/j.pain.2014.09.014.
- Choi Y.J., Byun Y., Yang S.M., Lee H.-J., Kim H. Preoperative consumption of a carbohydrate drink before laparoscopic cholecystectomy is safe and beneficial in Korea: a non-randomized controlled study. *Ann Clin Nutr Metab.* 2023. Vol. 15(1). P. 15-21. doi: 10.1574/ACNM.2023.15.1.15
- Petersen P.L., Hilsted K.L., Dahl J.B., Mathiesen O. Bilateral transversus abdominis plane (TAP) block with 24 hours ropivacaine infusion via TAP catheters: a randomized trial in healthy volunteers. *BMC Anesthesiol.* 2013. Vol. 13(1). Article 30. doi: 10.1186/1471-2253-13-30.
- Wu Y., Liu F., Tang H., et al. The analgesic efficacy of subcostal transversus abdominis plane block compared with thoracic epidural analgesia and intravenous opioid analgesia after radical gastrectomy. *Anesth Analg.* 2013. Vol. 117(2). P. 507-513. doi: 10.1213/ANE.0b013e318297fcee.
- Sahu L., Behera S.K., Satapathy G.C., et al. Comparison of analgesic efficacy of erector spinae and oblique subcostal transverse abdominis plane block in laparoscopic cholecystectomy. *J Clin Diagn Res.* 2021. Vol. 15. P. UC09-UC13.
- Basaran B., Basaran A., Kozanhan B., et al. Analgesia and respiratory function after laparoscopic cholecystectomy in patients receiving ultrasound-guided bilateral oblique subcostal transversus abdominis plane block: a randomized double-blind study. *Med Sci Monit.* 2015. Vol. 21. P. 1304-1312. doi: 10.12659/MSM.893593.
- Dai L., Ling X., Qian Y. Effect of ultrasound-guided transversus abdominis plane block combined with patient-controlled intravenous analgesia on postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy: a double-blind, randomized controlled trial. *J Gastrointest Surg.* 2022. Vol. 26(12). P. 2542-2550. doi: 10.1007/s11605-022-05450-6.
- Soytürk İ., Doğanay Z., Kefeli Çelik H. Comparison of the effectiveness of transversus abdominis plane block with laparoscopy or ultrasonography in laparoscopic cholecystectomy operations. *Agri.* 2023. Vol. 35(4). P. 254-264. doi: 10.14744/agri.2022.01709.
- Salimnia A., Atef Yekta R., Azimaraghi O., et al. Evaluation of the effect of transversus abdominis plane (TAP) block on post-laparoscopic cholecystectomy stress responses: a randomized controlled trial. *Arch Anesth Crit Care.* 2022. Vol. 8(Suppl. 1). P. 399-406.
- Yoon J.P., Kim H.Y., Jung J., et al. Analgesic effect of ultrasound-guided transversus abdominis plane block with or without rectus sheath block in laparoscopic cholecystectomy: a randomized, controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2024. Vol. 24(1). Article 203. doi: 10.1186/s12871-024-02590-x.
- Peng K., Ji F.H., Liu H.Y., Wu S.R. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block for analgesia in laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Med Princ Pract.* 2016. Vol. 25(3). P. 237-246. doi: 10.1159/000444688.
- Petersen P.L., Mathiesen O., Torup H., Dahl J.B. The transversus abdominis plane block: a valuable option for postoperative analgesia? A topical review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010. Vol. 54(5). P. 529-535. doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02215.x.
- Tekeli A.E., Eker E., Bartin M.K., Öner M.Ö. The efficacy of transversus abdominis plane block for postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy cases: a retrospective evaluation of 515 patients. *J Int Med Res.* 2020. Vol. 48(8). Article 300060520944058. doi: 10.1177/0300060520944058.
- Wilandika A., Gartika N., Nurfarida E. Early ambulation and dhikr complementary therapies effect on intestinal peristaltic in post-open cholecystectomy patients. *Rev Bras Enferm.* 2023. Vol. 76, Suppl 4. P. e20220636. doi:10.1590/0034-7167-2022-0636
- Song J.X., Tu X.H., Wang B. et al. "Fast track" rehabilitation after gastric cancer resection: experience with 80 consecutive cases. *BMC Gastroenterol.* 2014. Vol. 14. P. 147. doi:10.1186/1471-230X-14-147
- Alsharari A.F., Abuadas F.H., Alnassrallah Y.S., Salihu D. Transversus abdominis plane block as a strategy for effective pain management in patients with pain during laparoscopic cholecystectomy: a systematic review. *J Clin Med.* 2022. Vol. 11(23). Article 6896.

PYLYPENKO O., KRAVETS O.

### MODERN CONCEPT OF POSTOPERATIVE ANALGESIA IN PATIENTS UNDERGOING URGENT LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

According to randomized studies, after surgical interventions such as laparoscopic cholecystectomy, severe and very severe pain is observed in 30 % to 87 % of patients. Regional techniques such as subcostal transversus abdominal plane block (Subcostal TAP-block) significantly improve the quality of postoperative analgesia.

**The aim of our study** was to compare the effectiveness of postoperative analgesia when using multimodal analgesia and when combining it with subcostal TAP-block in patients with acute cholecystitis who underwent laparoscopic surgery.

**Materials and methods.** 60 patients with acute cholecystitis who underwent laparoscopic surgery were examined. We investigated the level of pain according to the visual analog scale (VAS), hemodynamic parameters, glycemia level, frequency of nausea/vomiting, time to intestinal peristalsis recovery, time to activation, need for additional anesthesia, subjective assessment of sleep quality, level of daytime sleepiness (Epworth sleepiness scale), level of anxiety (Beck anxiety scale).

**Results.** Upon admission, patients with acute cholecystitis had moderate pain syndrome ( $5.7 \pm 0.7$  –  $6.2 \pm 0.7$  points according to VAS), both at rest and during movement, which was accompanied by nausea or vomiting in 43.1 % – 48.3 % of patients. In the early postoperative period, the level of pain when using the TAP block was significantly lower than in the control group, with a maximum effect after 2-4 hours. This was accompanied by a decrease in tachycardia by 12.7 % – 13.1 % ( $p < 0.05$ ), a decrease in the frequency of postoperative nausea and vomiting by 15.8 % – 42.5 % ( $p < 0.05$ ). Restoration of gastrointestinal function in the TAP block group was observed 4.4 hours earlier ( $p = 0.049$ ), and activation of patients was observed 7.9 hours earlier ( $p = 0.01$ ). Sleep quality in the TAP block group was significantly higher in the first three days after surgery, which led to a decrease in daytime sleepiness.

**Conclusions.** In patients with acute cholecystitis, operated laparoscopically, the expansion of multimodal analgesia with regional techniques (TAP block) allowed to reduce the pain level to  $1.8 \pm 0.5$  –  $3.1 \pm 0.4$  points on the VAS at rest and to  $1.9 \pm 0.6$  –  $3.0 \pm 0.4$  points during movement; avoid the use of narcotic analgesics, reduce the level of tachycardia, accelerate the activation of the patient and the motor function of the intestine, as well as improve the psycho-emotional state of patients by improving the quality of night sleep and reducing the level of daytime drowsiness.

**Keywords:** blockade of the transverse abdominal plane; acute cholecystitis; laparoscopic cholecystectomy; postoperative analgesia; regional anesthesia.



ДЯТЕЛ В.В.<sup>2</sup>, ЩУР О.В.<sup>1</sup>, САМЧУК О.О.<sup>1,2</sup>,  
МАТОЛІНЕЦЬ О.В.<sup>1,2</sup>, ОВЕЧКО М.Є.<sup>2</sup>

## ГІПОТЕРМІЧНА МАШИННА ПЕРФУЗІЯ НИРКИ ЯК ІНСТРУМЕНТ ПОДОВЖЕННЯ БЕЗПЕЧНОГО ЧАСУ ХОЛОДОВОЇ ІШЕМІЇ

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

<sup>2</sup> КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатoproфільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги», Львів, Україна

**Вступ.** Гіпотермічна машинна перфузія (ГМП) є ефективним інструментом протекції органу від ішемічно-реперфузійного ушкодження. На жаль, чітких даних про тривалість безпечного часу ішемії при трансплантації нирки з використанням ГМП обмаль. Ми презентуємо випадок першого в Україні використання ГМП при трансплантації нирки, як приклад його ролі в розширенні логістичних можливостей центру трансплантації.

Опис випадку. В центрі трансплантації у місті Львові була проведена трансплантація нирки від донора-трупа. Вилучення органів проводилось у місті Одеса. Зважаючи на тривалий час ішемії було використано ГМП. Загальний час ішемії склав 23,5 години, проте жодних симптомів ішемічно-реперфузійного ушкодження виявлено не було. Ранній післяопераційний період пройшов без ускладнень.

Висновки. Загальний час ішемії з використанням ГМП тривалістю близько 24 годин може бути безпечним, проте це питання потребує подальших досліджень.

**Ключові слова:** трансплантація нирки, гіпотермічна машинна перфузія, час холодової ішемії, клінічний випадок.

### ВСТУП

Трансплантація нирки є золотим стандартом у лікуванні термінальної стадії хронічної хвороби нирок. Одним із найважливіших принципів трансплантології є максимальне зменшення часу ішемії органу та його захист від ішемічно-реперфузійного пошкодження. У здоровому стані гомеостатичні механізми забезпечують доставку достатньої кількості кисню та поживних речовин до ниркової тканини, що призводить до балансу між використанням аденозинтрифосфату (АТФ) і його регенерацією. Після забору органу припинення кровотоку припиняє надходження кисню та поживних речовин (викликаючи теплову ішемію). Це викликає анаеробне перемикання, яке призводить до виснаження запасів АТФ і накопичення шкідливих побічних продуктів метаболізму, таких як активні

форми кисню (АФК) і молочна кислота. Холодова ішемія (охолодження органу) навмисно впроваджується, щоб уповільнити виснаження АТФ і ушкодження, яке може виникнути при тепловій ішемії. Відновлення кровотоку стимулює регенерацію АТФ, але призводить до іншого порушення (ішемічного реперфузійного ушкодження), яке виникає як наслідок шкідливих процесів, ініційованих тепловою та холодовою ішемією – табл. 1 [1].

У 2022 році українська трансплантологія зіштовхнулася з серйозним викликом – війною РФ проти України. Основним засобом скорочення часу ішемії є якісна логістика - неможливість використання авіації та інші обмежувальні заходи, пов'язані із воєнним станом, значно ускладнили її. Одним із методів вирішення логістичних проблем

Для кореспонденції: ДЯТЕЛ ВОЛОДИМИР, лікар-хірург центру трансплантології ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатoproфільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги», 79059, м. Львів, вул. Івана Миколайчука, 9.  
E-mail: volodimir.dyatel@gmail.com. Телефон: +380992817546

**Таблиця 1.** Огляд зміни середовища тканини трансплантата між моментом забору органів та імплантацією. Стрілкою вказаний напрям змін.

Здорова тканина (37°C)	Теплова ішемічна фаза(≤37°C)	Холодова ішемічна фаза(4-8°C)	Фаза реперфузії (37°C)	
+кисень +поживні речовини	– кисень – поживні речовини	обмежено кисень обмежено поживні речовини		+кисень +поживні речовини
✓аеробне дихання ✓активний транспорт електронів	*аеробне дихання ✓анаеробний шлях	✓сповільнення виснаження АТФ ✓лактацидоз ✓підвищена продукція АФК	✓аеробне дихання ✓активний транспорт електронів	✓вивільнення АФК ✓імунна активація
✓підтримка АТФ	*підтримка АТФ ✓лактацидоз підвищена продукція активних форм кисню		✓регенерація АТФ	✓ушкодження клітин
↓ клітинний гомеостаз	ушкодження клітин	сповільнення ушкодження клітин	клітинний гомеостаз проти ушкодження клітин, що триває	

стало впровадження гіпотермічної машинної перфузії (ГМП), яка має низку переваг.

### СТАН ПРОБЛЕМИ

В систематизованому огляді Tingle S. J. et al. Доводять, що ГМП знижує частоту відтермінованої функції трансплантату нирки. Продемонстровано кращу виживаність трансплантату, що було очікувано, зважаючи на те, що відтермінована функція є давно відомим несприятливим прогностичним фактором для тривалості функціонування органу [2]. Також вказується, що у разі виникнення відтермінованої функції трансплантату, ГМП зменшує її тривалість. Окрім того, дослідники вказують, що цей метод є економічно ефективним [3]. Проте, на цей час дана технологія не є рутинною, а традиційна статична холодова консервація залишається найпопулярнішим методом, оскільки нирка має доволі тривалий безпечний час ішемії. З початком війни почали виникати ситуації, коли без використання авіації час ішемії нирки міг становити більше 24 годин. В цій ситуації єдиним доступним методом протекції органу від критичної ішемії було запровадження ГМП у нашому закладі. На жаль, інформації про безпечний час ішемії з використанням ГМП є обмаль. Фірма ExVivo, перфузійними апаратами якої користується наш центр трансплантації, заявляє про безпечність виконання машинної перфузії до 24 годин. У зв'язку із цим теоретично втрачається сенс її використання з метою профілактики критичної ішемії.

Цікавим є ретроспективний огляд Adani G.L. et al. Дослідники порівнювали групу, де виконувалась трансплантація нирки в ургентному порядку після традиційної статичного холодового зберігання, та групу, де операційне втручання виконувалося в плановому порядку, але використовувалась оксигенована гіпотермічна машинна перфузія. Медіана часу ішемії складала 11 годин 25 хвилин та 29 годин 57 хвилин у цих групах відповідно. Не було виявлено відмінностей між групами стосовно частоти розвитку відтермінованої функції, післяопераційних ускладнень, епізодів гострого відторгнення, а рівні креатиніну через 1 рік спостереження були співставні між групами [4]. Це вказує на ГМП як на потенційно ефективний інструмент для розширення логістичних можливостей центру трансплантації, особливо в умовах воєнного стану. Але думки з цього питання неоднозначні. J Koh et al. в проспективному рандомізованому контрольному дослідженні Machine Preservation Trial порівнювали групи статичної холодової консервації та гіпотермічної машинної перфузії. Трансплантати рандомізували таким чином, що в кожного донора одна нирка зберігалась в класичних умовах, а контралатеральна в умовах гіпотермічної машинної перфузії. Згідно з результатами цього дослідження зниження частоти відтермінованої функції найчастіше спостерігалась в групі пацієнтів з часом холодової ішемії менше 10 годин, у групі більше 20 годин ця тенденція зберігалась, проте не була такою значущою. Дослідники припускають, що при збільшенні часу ішемії ГМП може не лише не мати переваг, а й навіть бути шкідливою. У підсумку автори не заперечують переваги ГМП при короткому часу ішемії, проте в групах з тривалим часом ішемії існують сумніви щодо її доцільності та безпечності. [5]

ОПИС ВИПАДКУ

Центром трансплант-координації було повідомлено про розподіл трансплантату нирки нашо-

му центру трансплантації. Донором був 54-річний чоловік, причиною смерті мозку якого став внутрішньомозковий крововилив. Пацієнт знаходився на стаціонарному лікуванні в одному із закладів охорони здоров'я міста Одеса, де було діагностовано смерть мозку та отримано згоду родини на проведення забору органів для трансплантації. Орієнтовний час доїзду складає близько 11 годин. З моменту повідомлення було відправлено транспорт з метою отримання зразків крові для проведення тестів на сумісність та бригаду хірургів. В процесі кондиціонування донор став нестабільним, було прийнято рішення про проведення забору органів в невідкладному порядку. В цей час перший автомобіль зі зразками крові лише виїхав з Одеси та був на зворотному шляху до Львова, а бригада хірургів знаходилася на під'їзді до Одеси. Зважаючи на ситуацію було прийнято рішення про застосування гіпотермічної машинної перфузії, оскільки розрахунковий час ішемії складав близько доби. Орган було передано бригаді забору через 3 години після вилучення. Користуючись можливостями використання спеціальних сигналів на транспорті час доїзду вдалось скоротити до 9 годин. На момент доставки органу до центру трансплантації час холодової ішемії складав 12 годин. За результатами тестів на сумісність та розподілу ЄДІСТ було викликано реципієнта. Пацієнт, віком 43 роки, страждав на хронічний гломерулонефрит з дитинства, у 2006 році хронічна хвороба нирок прогресувала до термінальної стадії – було розпочато нирково-замісну терапію шляхом перитоніального діалізу. У 2010 році пацієнту було виконано трансплантацію нирки від донора-група. Трансплантована нирка втратила свою функцію у зв'язку з хронічною дисфункцією трансплантату у 2021 році. Повторно було розпочато нирково-замісну терапію шляхом хронічного амбулаторного гемодіалізу – по 4 години тричі на тиждень. Час очікування на трансплантацію склав 2 роки. Пацієнт прибув в центр трансплантації, коли загальний час ішемії становив 18 годин. Після необ-

хідного об'єму підготовки пацієнту було виконано гетеротопічну трансплантацію нирки в ліву клубову ділянку. Операція відбулась без технічних особливостей. Загальний час ішемії склав 23 години 25 хвилин. Час статичного холодового зберігання склав 12 годин, час машинної перфузії 11 годин 25 хвилин. Варто відмітити, що одразу після реперфузії було відмічено виділення сечі. Трансплантат набув рівномірного рожевого забарвлення, його тургор був задовільним, жодних ознак, які характерні для реперфузії трансплантату з великим часом ішемії виявлено не було. Безпосередній післяопераційний період перебігав без ускладнень. Динаміка покращення лабораторних показників була задовільною (Таблиця 2). На 9 добу пацієнта в задовільному стані було виписано зі стаціонару. Нами було прораховано вартість цього випадку. Витрати на виконання цієї трансплантації склали 857 тис. гривень, що, зважаючи на тариф у 801 тис. гривень за виконання трансплантації нирки, зробило цей пролікований випадок нерентабельним. Слід зазначити, що даний клінічний випадок є першим застосуванням гіпотермічної машинної перфузії при трансплантації нирки в Україні.

Обговорення. Гіпотермічна машинна перфузія є безпечним і ефективним інструментом в сфері трансплантації нирки. Проте використання цього методу для вирішення логістичних проблем потребує чіткого розуміння та визначення безпечно-го часу ішемії. На жаль, досліджень, під час яких вивчають результати трансплантацій при тривалості ішемії, яка перевищує 24 години, обмаль. Однією з причин недостатнього використання НМР в Україні є висока вартість витратних матеріалів для апаратів машинної перфузії та відносна дешевизна медикаментозного забезпечення нирково-замісної терапії, оплати праці медичного персоналу. На нашу думку, варіантами вирішення цієї проблеми можуть бути наступні заходи. В першу чергу це включення ГМП в програму медичних гарантій та відповідну компенсацію коштів. Іншим варіантом здешевлення цієї технології може бути виконання

Таблиця 2. Динаміка результатів лабораторних досліджень за час перебування в стаціонарі.

Післяопераційна доба	Рівень креатиніну (мкмоль/л)	Рівень сечовини (ммоль/л)	Рівень калію (ммоль/л)	Розрахункова ШКФ (СКД-ЕРІ)
1	325	15,2	3,9	20
2	292	14,2	3,9	23
3	269	13,5	3,9	25
4	235	13,1	3,6	30
5	200	12,1	3,2	36
6	208	12,2	4,2	34
7	161	11,5	4,6	47
8	200	11,5	4,9	36
9	189	10,7	4,8	39



перфузії двох нирок від посмертного донора одним апаратом. Цього можна досягти шляхом вилучення обох нирок en-blok та проведення трансортальної перфузії.

Слід зазначити, що повний клінічний потенціал різних стратегій машинної перфузії в цілому ще не реалізований.

## ВИСНОВКИ

1. Наведений клінічний випадок демонструє, що ішемія тривалістю близько 24 годин може бути безпечною, проте це питання потребує подальших досліджень.
2. В умовах нашої країни використання гіпотермічної машинної перфузії нирки є нерентабельним, але іноді це єдиний шанс зменшити ризики для пацієнта. Необхідно впроваджувати заходи для популяризації цієї технології в рутинній клінічній практиці.

Фінансування / Funding  
Немає джерела фінансування / There is no funding source.  
Конфлікт інтересів / Conflicts of interest  
Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /  
All authors report no conflict of interest

DIATEL V., SHCHUR O., SAMCHUK O., MATOLINETS N., OVECHKO M.

## HYPOTHERMIC MASHINE PERFUSION AS A TOOL OF PROLONGATION OF SAFE COLD ISCHEMIA TIME IN KIDNEY TRANSPLANTATION. CASE REPORT

**Introduction.** Hypothermic machine perfusion (HMP) is an effective tool for organ protection against ischemia-reperfusion injury. However, we have not enough clear data about duration of safe cold ischemia time in a case of kidney transplantation with using HMP. We present a case of the first in Ukraine using of HMP in a case of deceased donor kidney transplantation as an example of role of HMP in the extending the logistic capabilities of transplant center.

**Case report.** Deceased donor kidney transplantation was performed in transplant center in Lviv. Graft was procured in Odesa. Due to long ischemic time HMP was used. Cold ischemic time was 23.5 hours, but no symptoms of ischemia-reperfusion injury were detected. The postoperative period passed without complication.

**Conclusion.** Cold ischemia time of about 24 hours with using HMP may be safe, but its issue requires further research.

**Keywords:** kidney transplantation, hypothermic machine perfusion, cold ischemia time, case report.

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 16.08.2024

Після доопрацювання / Revised: 20.09.2024

Прийнято до друку / Accepted: 28.11.2024

Опубліковано онлайн / Published online: 30.12.2024

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Smith TB, Nicholson ML, Hosgood SA. *Advances in Hypothermic and Normothermic Perfusion in Kidney Transplantation*. *Transplantation*. 2021; 2(4):460-477. <https://doi.org/10.3390/transplantation2040044>
2. Yokoyama, I., Uchida, K., Kobayashi, T., Tominaga, Y., Orihara, A., & Takagi, H. (1994). *Effect of prolonged delayed graft function on long-term graft outcome in cadaveric kidney transplantation*. *Clinical transplantation*, 8(2 Pt 1), 101-106.
3. Tingle, S. J., Figueiredo, R. S., Moir, J. A., Goodfellow, M., Talbot, D., & Wilson, C. H. (2019). *Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
4. Adani, G. L., Pravisani, R., Tulissi, P., Isola, M., Calini, G., Terrosu, G., ... & Baccarani, U. (2021). *Hypothermic machine perfusion can safely prolong cold ischemia time in deceased donor kidney transplantation. A retrospective analysis on postoperative morbidity and graft function*. *Artificial Organs*, 45(5), 516-523.
5. Kox, J., Moers, C., Monbaliu, D., Strelniec, A., Treckmann, J., Jochmans, I., ... & Ploeg, R. (2018). *The Benefits of Hypothermic Machine Preservation and Short Cold Ischemia Times in Deceased Donor Kidneys*. *Transplantation*, 102(8), 1344-1350.

ВНЕСОК АВТОРІВ У ПІДГОТОВКУ СТАТТІ:

Дятел В.В., Овечко М.Є., Щур О.О. – створення концепції,  
Дятел В.В., Овечко М.Є., Самчук О.О., Матолінець Н.В. – обробка результатів дослідження,  
Дятел В.В., Щур О.О. – написання статті,  
Щур О.О., Матолінець Н.В. – редактування та затвердження остаточного варіанта статті.

ЧЕРНЯЄВ С.В.<sup>1,2</sup>, ДУБРОВ С.О.<sup>1,2</sup>

## ТРАНСКРАНІАЛЬНА СОНОГРАФІЯ В МЕНЕДЖМЕНТІ ПАЦІЄНТІВ З ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ: ОГЛЯД МОЖЛИВОСТЕЙ ТА КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

<sup>1</sup> КНП «Київська міська клінічна лікарня №17»<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією з провідних причин смертності та інвалідизації в усьому світі. Метою цієї публікації є огляд літератури з метою визначення ролі транскраніальної сонографії (ТКС) в менеджменті пацієнтів з ЧМТ. А також ми хочемо поділитися власним досвідом використання цієї методики у вигляді клінічного випадку.

ТКС є перспективним методом для діагностики пацієнтів із ЧМТ, який дозволяє визначати зміщення серединних структур головного мозку, виявляти внутрішньомозкові гематоми та здійснювати динамічне спостереження. Серед основних переваг ТКС – цілодобова доступність, неінвазивність та відносно низька вартість. Цей метод може забезпечити швидкий нейроваскулярний моніторинг пацієнтів, для яких транспортування до комп'ютерної томографії (КТ) несе ризики. В умовах обмежених ресурсів ТКС може стати ефективною альтернативою для початкової діагностики й моніторингу.

Основні обмеження ТКС включають залежність від кваліфікації оператора та відсутність адекватного вікна візуалізації в 5–20 % випадків. Хоча попередні дослідження демонструють високий рівень кореляції між ТКС та КТ у виявленні зміщення серединних структур, цього поки недостатньо для прийняття клінічних рішень без підтвердження даних за допомогою «золотого стандарту» - КТ.

Наш клінічний випадок демонструє, що ТКС є швидким і простим методом для визначення зміщення серединної лінії в пацієнта з ЧМТ.

**Ключові слова:** Черепно-мозкова травма, транскраніальна сонографія, внутрішньочерепні гематоми, зміщення серединної лінії, ультразвук.

### ВСТУП

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією з провідних причин смертності та інвалідизації в усьому світі [1]. Метою цієї публікації є огляд літератури з метою визначення ролі транскраніальної сонографії (ТКС) в менеджменті пацієнтів з ЧМТ. Також поширення власного досвіду з використання цієї методики у вигляді клінічного випадку.

### РЕЗУЛЬТАТИ

Загальні переваги ТКС біля ліжка хворого включають її негайну цілодобову доступність, неінвазивний характер та низьку вартість [2, 13]. Крім того, як і всі ультразвукові методики, це інструмент, що дозволяє лікарю проводити більше

часу біля ліжка пацієнта, що в багатьох випадках має додаткову цінність. Ультразвук також забезпечує динамічне дослідження нейроваскулярної системи без необхідності застосування радіації чи ризику транспортування для проведення комп'ютерної томографії (КТ) [3]. В умовах обмежених ресурсів, де доступ до інших методів візуалізації обмежений, ТКС може бути особливо корисною [2].

### ОСНОВИ АНАТОМІЇ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ СОНОГРАФІЇ ТА ОТРИМАННЯ ЗОБРАЖЕННЯ

Для отримання зображення ТКС рекомендується почати з розміщення пацієнта в положенні ле-

Для кореспонденції: ЧЕРНЯЄВ СТЕПАН ВОЛОДИМИРОВИЧ – аспірант кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ імені О.О. Богомольця, лікар-анестезіолог КНП «Київська міська клінічна лікарня №17», 01133, Київ, пров. Лабораторний, 14-20. e-mail: tstepch@gmail.com, моб. тел.: 0678959380

жачи на спині з невеликим підняттям головного кінця ліжка (30-45°) (рис. 1) [4]. Хоча існують спеціалізовані транскраніальні датчики, можна використовувати фазовий датчик на 1-5 МГц. Більшість сучасних ультразвукових апаратів мають налаштування для ТКС, яке за замовчуванням розташовує маркер датчика зліва на екрані ультразвуку. Користувачі, які не мають доступу до апарату з налаштуванням ТКС, можуть використовувати налаштування для серця, яке є прийнятною альтернативою. Однак використання налаштувань для серця за замовчуванням розташовує маркер датчика праворуч на екрані УЗ апарату, що може спричинити плутанину щодо орієнтації. У таких випадках рекомендовано вручну налаштувати апарат таким чином, щоб маркер був розташований з лівого боку екрана, дотримуючись радіологічної конвенції. Для комплексної ТКС можна використовувати три транскраніальні вікна: трансорбітальне, трансстемпоральне та трансфорамінальне. Оскільки ТКС біля ліжка хворого стосується насамперед глобальних змін у мозку, обстеження покладається на трансстемпоральне вікно через його надійність та сприятливе доплерівське вирівнювання з середньою мозковою артерією (СМА) [4].

#### ПОСЛІДОВНІСТЬ ОТРИМАННЯ ЗОБРАЖЕННЯ:

1. Рекомендується починати обстеження, знайшовши трансстемпоральне вікно (рис. 1А) [4]. Мета полягає в тому, щоб провести ультразвукове дослідження через скроневу кістку на рівні найтоншої частини черепа - птеріона [2]. Щоб знайти це місце, розмістіть датчик на скроневої кістці на рівні ока, трохи попереду від вуха пацієнта. З маркером датчика, спрямованим вперед (до очей пацієнта) (рис. 1А), використовуйте рухи датчиком, щоб сканувати прилеглу тканину мозку, поки не будуть ідентифіковані відповідні внутрішньочерепні структури (описані далі) [16]. Ці структури служать орієнтирами, від яких можна здійснювати подальші налаштування. Стартова глибина в 16 см зазвичай є достатньою [4].
2. Першою важливою структурою, яку слід ідентифікувати, є сама скронева кістка, яку видно як у ближньому, так і в дальньому полі. Іпсилатеральну скроневу кістку зазвичай видно на глибині приблизно 1 см. Контралатеральна скронева кістка має більш варіабельну глибину (залежно від ширини черепа пацієнта), але часто її видно на глибині 14-16 см. Обидві кістки проєктуються як яскраві, лінійні, гіперехогенні структури, часто з невеликою кривизною (більш типово

для глибокої, контралатеральної скроневої кістки) (рис. 1В) [4].

3. Наступною структурою, яку слід ідентифікувати, є середній мозок. Зазвичай можна побачити дві гіпоехогенні структури: білатеральний таламус (парний орган) та білатеральні ніжки мозку, які нагадують метелика або серце (рис. 1С). Залежно від кута сканування, зазвичай можна побачити таламус (вище) або ніжки мозку (нижче).
4. Далі шукаємо третій шлуночок — середня структура з тонкою гіпоехогенною смугою (що представляє цереброспінальну рідину) в межах тонких, гіперехогенних стінок (рис. 1D). З обома скроневи кістками у полі зору, третій шлуночок має бути видно точно в центрі між цими двома структурами, за умови відсутності зміщення серединної лінії. У більшості пацієнтів це відповідає глибині 6-8 см. Після ідентифікації скроневи кісток і третього шлуночка оператор може бути впевнений у досягненні адекватного трансстемпорального вікна та наявності основних орієнтирів для подальшого дослідження ТКС.

#### ДАНИ ЛІТЕРАТУРИ ЩОДО ВИЗНАЧЕННЯ ЗМІЩЕННЯ СЕРЕДИННОЇ ЛІНІЇ МОЗКУ ЗА ДОПОМОГОЮ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ СОНОГРАФІЇ

Зміщення серединної лінії мозку (ЗСЛ) – це загрозливий для життя стан, що вимагає термінової діагностики та лікування. У 1996 році Seidel та ін. [5] описали простий сонографічний метод визначення наявності ЗСЛ у пацієнтів з ішемічним інсультом: він включав вимірювання двосторонньої відстані між черепом і третім шлуночком. ЗСЛ можна розрахувати як різницю між двома сторонами, поділену на 2. ЗСЛ, визначене за допомогою сонографії, добре корелює з даними КТ і є раннім прогностичним показником у пацієнтів з гострим інсультом [6]. Нещодавно було підтверджено добру відповідність між оцінкою ЗСЛ за допомогою КТ і сонографії у пацієнтів нейрокритичної допомоги (коефіцієнт кореляції Пірсона 0.65;  $p < 0.001$ ) [7]. Більшість досліджень ультразвукової оцінки ЗСЛ проводились при інсульті та супратенторіальному внутрішньомозковому крововиливі [8]. У змішаній популяції, де більшість становили пацієнти з ЧМТ, було виявлено добру кореляцію між вимірюванням ЗСЛ за допомогою ультразвуку та КТ на рівні третього шлуночка (area under the receiver operating curve (AUC) для 0.5 см зміщення за КТ: 0.85, 95% довірчий інтервал (CI): 0.73–0.94%) та на рівні septum pellucidum (AUC для 0.5 см зміщення за КТ: 0.86, 95% CI: 0.74–0.94%) [9]. Будь-яке змі-

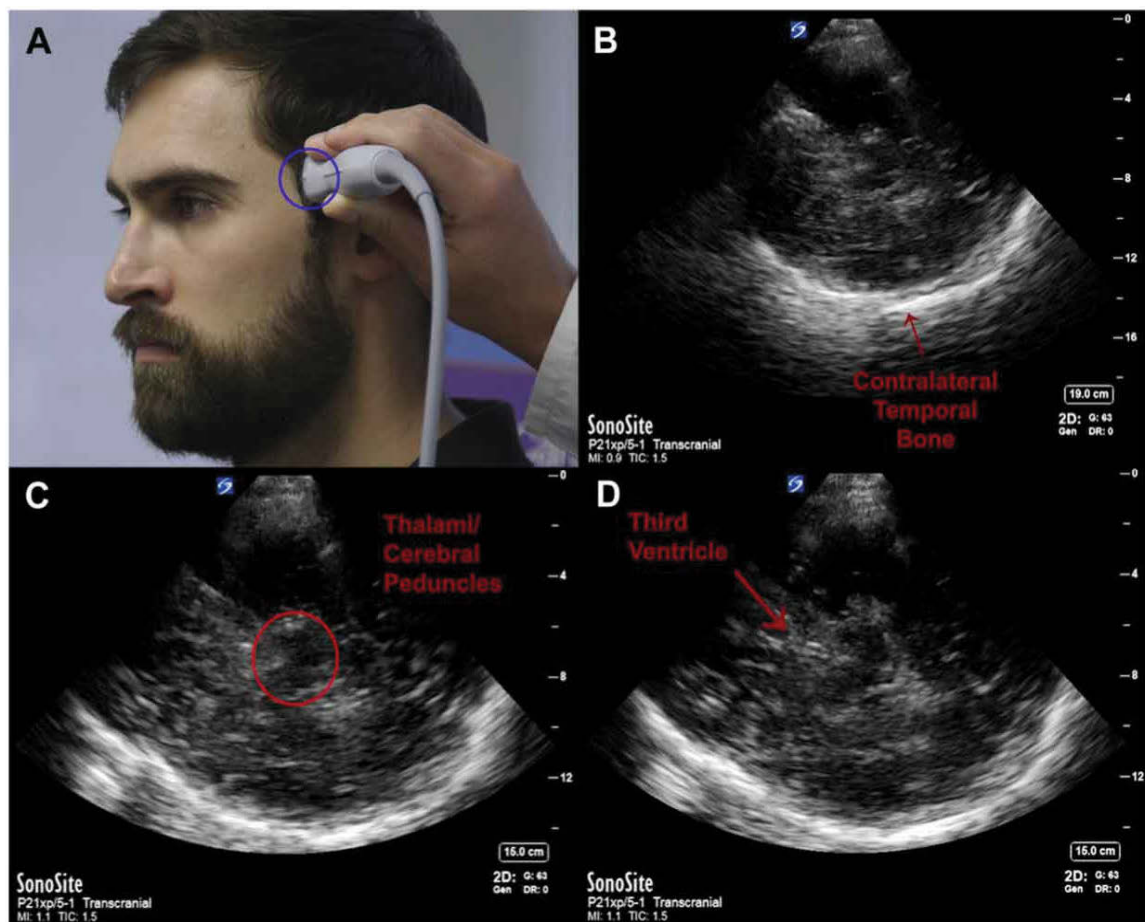


Рис. 1. А-Д. Основи анатомії ТКС та отримання зображення. А. Початкове положення датчика для транстемпорального вікна. В. Визначення розташування контралатеральної скроневої кістки. С. Визначення розташування середнього мозку. D. Визначення розташування третього шлуночка [4].

щення серединної лінії вважається патологічним, але поганий неврологічний результат може бути пов'язаний із клінічно значущим зсувом середньої лінії на 0,5 см (позитивне прогностичне значення (ППЗ) 78 % із наявністю зсуву середньої лінії [5, 17], на відміну від 14 % ППЗ без наявності зсуву серединної лінії). Також спостерігалось подвійне збільшення смертності, пов'язане зі зміщенням серединної лінії більше, ніж на 1 см (53 та 25 %) [18].

Приліжкова оцінка ЗСЛ може бути корисною для виявлення ранніх церебральних ускладнень і потреби в подальшій візуалізації або нейрохірургічному втручанні. Однак ці результати свідчать про те, що ЗСЛ, оцінений за допомогою ультразвуку, не слід розглядати як «абсолютне» значення, а більше як тренд [10].

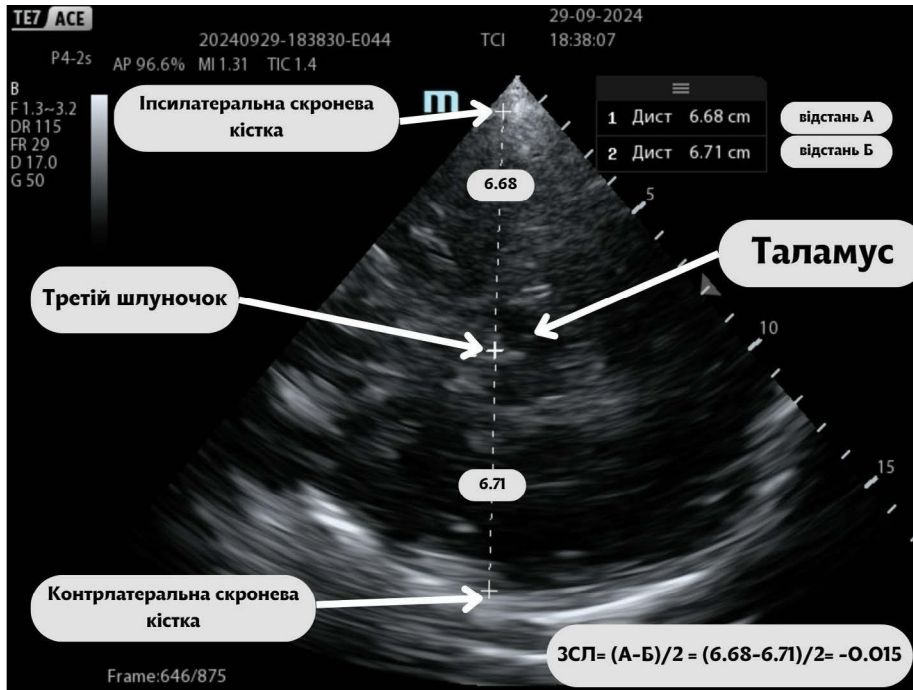
#### Практична частина виявлення зміщення серединної лінії використовуючи транскраніальну сонографію

Після ідентифікації основних структур першим і найпростішим клінічним застосуванням

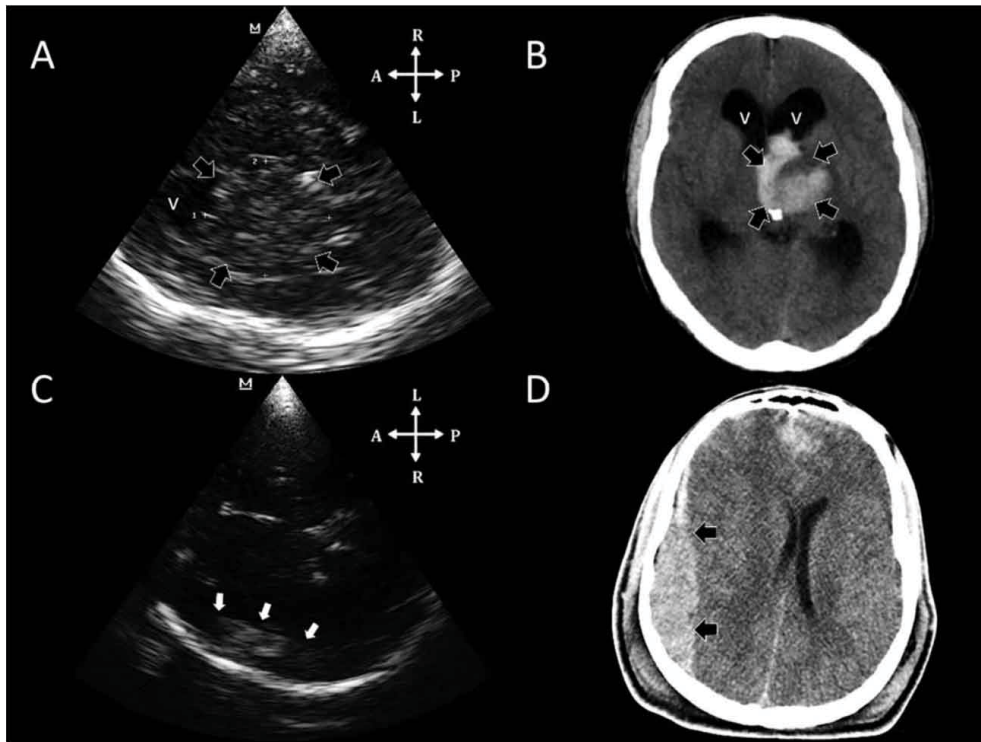
ТКС є виявлення наявності або відсутності ЗСЛ [5, 11]. Як описано раніше, третій шлуночок повинен розташовуватися точно посередині між двома скроневи кістками (рис. 2). Якщо це не так, то серединна лінія зміщена, за умови, що вимірювання проведені точно.

ЗСЛ можна виявити за допомогою наступної методики:

- Почніть з розміщення датчика у транстемпоральному вікні, як описано вище.
- Ідентифікуйте скроневі кістки та третій шлуночок, а потім налаштуйте кут сканування таким чином, щоб іпсилатеральна та контралатеральна скроневі кістки були паралельно одна одній.
- Виміряйте відстань від іпсилатеральної скроневої кістки до стінки третього шлуночка (відстань А) (рис. 2) і порівнюється з такою ж вимірюванням на контралатеральній стороні (відстань Б). Для розрахунку ЗСЛ використовується наступне рівняння:  $\text{ЗСЛ} = (\text{відстань А} - \text{відстань Б})/2$  [4].



**Рис. 2.** Методика виявлення зміщення серединної лінії за допомогою ТКС [Наш досвід]. Вимірювання відстані від іпсилатеральної скроневої кістки до третього шлуночка з одного боку (6,68 см) і від контралатеральної скроневої кістки до третього шлуночка з іншого боку (6,71 см). Підрахунок за формулою: зміщення серединної лінії становить -0.015 см, що є меншим ніж 0.5 см.



**Рис. 3.** Внутрішньочерепні гематоми на ТКС та їх порівняння з КТ головного мозку [12]. Верхня панель: Внутрішньомозкова гематома. А. Транскраніальна сонографія, правий транстемпоральний вид на рівні шлуночків; показана лівобічна гематома (v, бічний шлуночок). В. КТ головного мозку, що демонструє таламічну гематому зліва (чорні стрілки) (v, бічні шлуночки). Нижня панель: Позамозкова гематома. С. Лівий транстемпоральний вид на рівні проміжного мозку; показана правобічна екстрадуральна гематома (білі стрілки). D. КТ головного мозку, що підтверджує екстрадуральну гематому (чорні стрілки).

Якщо значення ЗСЛ позитивне, відстань А більша за відстань В, і серединна лінія зміщена від сторони, де було виміряно відстань А. Якщо значення ЗСЛ негативне, зміщення відбувається в протилежному напрямку. Нульове значення ЗСЛ є нормальним і вказує на відсутність зміщення [4].

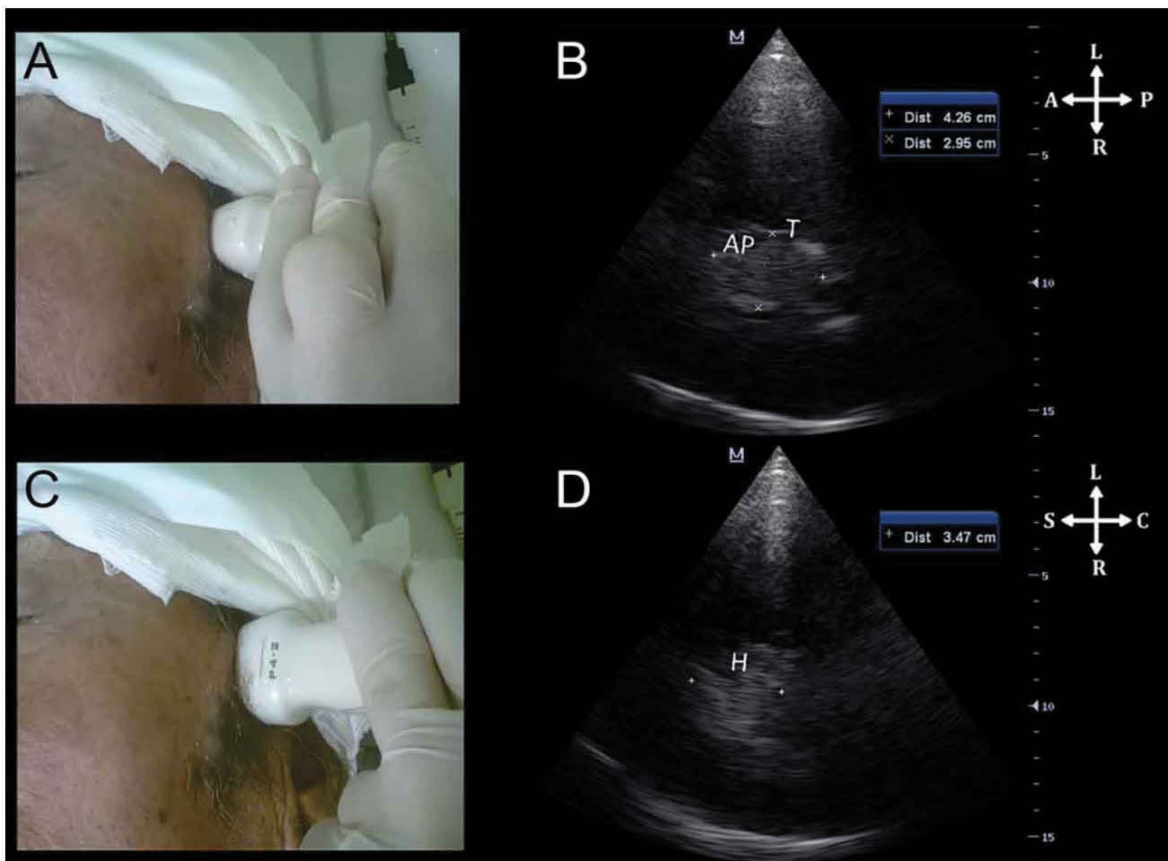
#### Чи є обмеження в цієї методики?

Обмеження для розрахунків ЗСЛ, які стосуються всіх технік ТКС загалом, включають товстіші кістки черепа, які спричиняють більше поглинання ультразвуку кісткою. Приблизно в 5 % - 20 % пацієнтів можуть виникнути труднощі з отриманням чітких зображень, що призводить до неможливості інтерпретації зображень ТКС, роблячи цю техніку неможливою, оскільки вимірювання ЗСЛ сильно залежать від знаходження відповідного транстемпорального вікна [14, 15]. Цей метод повинен розглядатися як гіпотезоутворюючий, і його результати повинні бути підтверджені іншими методами, зазвичай КТ, перед внесенням змін до планів лікування [4].

#### Чи є можливим виявлення внутрішньочерепних гематом за допомогою транскраніальної сонографії?

- Внутрішньочерепні гематоми візуалізуються у вигляді гіперехогенних структур протягом перших п'яти днів. Згодом вони стають гіпоехогенними, з навколишнім гіперехогенним ореолом [12].
- Гіперехогенні ураження на ультразвуку можуть також бути викликані артеріовенозними мальформаціями або пухлинами, тому для підтвердження наявності крововиливу необхідно провести КТ-обстеження [12].
- Гематоми можуть бути видимими, якщо вони знаходяться в межах транстемпорального вікна (наприклад, субдуральна гематома або внутрішньомозковий крововилив) [12].

#### Чи можна використовувати ТКС для відстеження об'єму гематоми? (Рис. 4)



**Рис. 4.** Вимірювання об'єму гематоми за допомогою ТКС [11]. Верхня панель: А, В. Транстемпоральна аксіальна площина сканування. Нижня панель: С, D. Транстемпоральна поперечна площина сканування. Після отримання передньо-задніх (AP), поперечних (Т) діаметрів та висоти (Н) (у см) застосовується формула  $(A \times B \times C)^2$  для обчислення об'єму гематоми (у цьому випадку, 21,8 см). S, верхній; C, каудальний

### Наш клінічний випадок використання ТКС у виявленні ЗСЛ в пацієнта з тяжкою ЧМТ.

Пацієнт К., 48 років, пішохід, потрапив в ДТП за участі легкової автівки.

Результати первинного огляду:

- Airways: прохідні самостійне дихання, SpO2 = 98%
- Breathing: дихання клінічно адекватне, рух грудної клітки симетричний з обох боків, аускультативно – везикулярне, симетричне з обох боків
- Circulation: гемодинамічно стабільний, АТ = 140/80 мм.рт.ст., ЧСС = 81, ритм синусовий, регулярний
- Disability: 10 балів за шкалою ком Глазго (E2 V3 M5)
- Exposure: температура 36.4°C

Після вторинного огляду та результатів додаткових методів обстеження встановлено діагноз: Закрита черепно-мозкова травма. Забій головного мозку. Гостра субдуральна гематома. Внутрішньомозковий крововилив. Компресійно-дислокаційний синдром. Травматичний субарахноїдальний крововилив. Перелом ключиці справа. Перелом гомілково-ступневого суглоба зліва.

Було прийнято рішення щодо виконання оперативного втручання. Перед оперативним втручанням ми виміряли ЗСЛ за допомогою ТКС (рис. 5, 6).



Рис. 5. Вимірювання ЗСЛ за допомогою ТКС [Наш досвід].

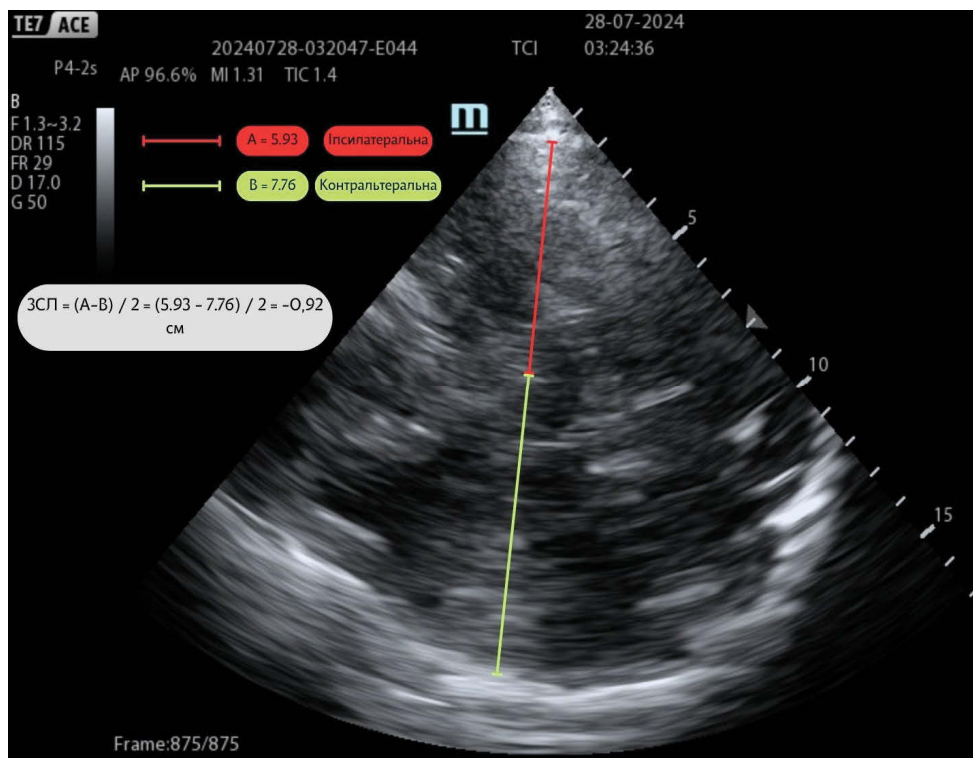


Рис. 6. Виявлення зміщення серединної лінії за допомогою ТКС в пацієнта з клінічного випадку [Наш досвід]. ЗСЛ складає 0.92 см, що є більше ніж 0.5 см.

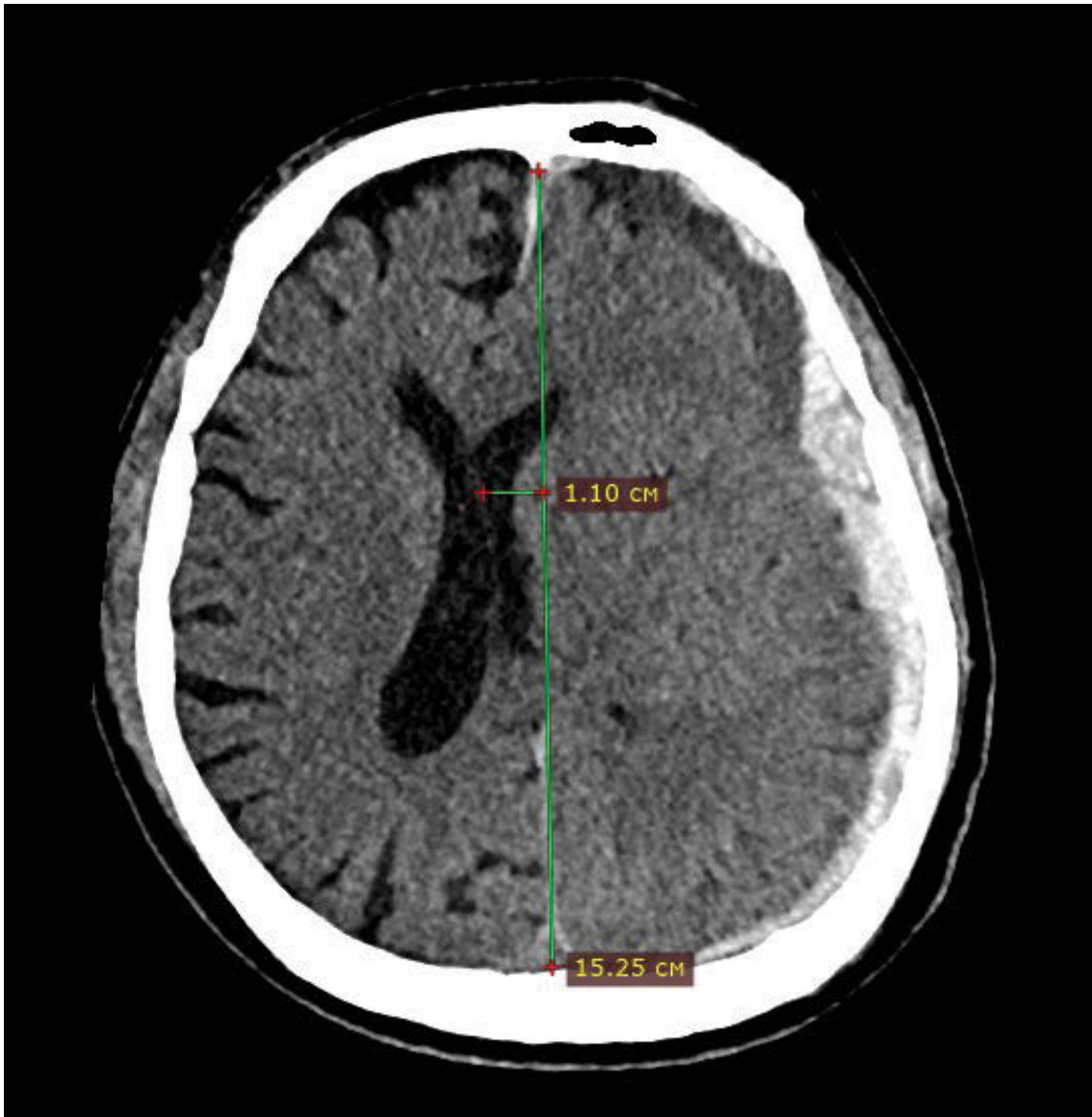


Рис. 7. Виявлення зміщення серединної лінії за допомогою КТ в пацієнта з клінічного випадку. ЗСЛ складає 1.1 см.

При вимірюванні за допомогою *транс-краніальної сонографії*, ЗСЛ становило *0,92 см* (рис. 6), при вимірюванні за допомогою *КТ* – *1.1 см* (рис. 7). Зміщення серединної лінії на *0.5 см або більше* є значним і є показанням для хірургічного втручання при наявності внутрішньочерепної гематоми [12].

#### ДИСКУСІЯ

ТКС може бути корисним інструментом у менеджменті пацієнтів з ЧМТ. За допомогою цього методу можна визначати зміщення серединних структур головного мозку, наявність внутрішньомозкових гематом та проводити динамічне

спостереження. Серед переваг діагностичного методу можна відмітити цілодобову доступність, можливість повторювати в короткі проміжки часу, неінвазивний характер та низьку вартість. ТКС дозволяє динамічно оцінювати нейроваскулярну систему в пацієнтів з високим ризиком при транспортуванні для виконання КТ. В умовах обмежених ресурсів, ТКС може бути ефективним інструментом для швидкої діагностики і моніторингу стану головного мозку.

Серед обмежень цього метода можна відмітити те, що він, як і всі сонографічні обстеження, є операторзалежним, а також приблизно в 5 - 20 % пацієнтів неможливо отримати адекватне вікно



візуалізації. Хоча в літературі наявні дані щодо високої кореляції між результатами ТКС та КТ у визначенні зміщення серединних структур головного мозку, на даний момент недостатньо даних, щоб стверджувати, що ТКС може використовуватися в прийнятті рішень, щодо тактики лікування пацієнтів з ЧМТ і має бути підтверджена «золотим стандартом» - КТ.

В цій статті ми вирішили не розглядати питання використання транскраніального доплера у визначенні підвищеного внутрішньочерепного тиску (ВЧТ), оскільки в нашій практичній діяльності ми не маємо можливості порівняти результати цього дослідження з «золотим стандартом» - інвазивним вимірюванням ВЧТ.

Наш клінічний випадок демонструє, що виконання ТКС з метою визначення ЗСЛ є достатньо простою та швидкою методикою, але в нас ще недостатньо даних, щоб стверджувати про кореляцію ТКС з КТ у виявленні внутрішньомозкових гематом та ЗСЛ в пацієнтів з ЧМТ.

## ВИСНОВКИ

ТКС може бути корисним неінвазивним методом для динамічного моніторингу пацієнтів із ЧМТ. Завдяки доступності, низькій вартості та можливості повторюваних обстежень, ТКС дозволяє оперативно оцінювати стан головного мозку, зокрема зміщення серединних структур та наявність гематом. Однак метод залишається залежним від кваліфікації оператора та не завжди гарантує адекватну візуалізацію. Хоча є попередні дані про кореляцію з КТ, для прийняття клінічних рішень ТКС наразі не може замінити «золотий стандарт» – комп'ютерну томографію.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /

All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень /

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 08.08.2024

Після доопрацювання / Revised: 20.08.2024

Прийнято до друку / Accepted: 28.11.2024

Опубліковано онлайн / Published online: 30.12.2024

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Esterov D, Bellamkonda E, Mandrekar J, Ransom JE, Brown AW. Cause of Death after Traumatic Brain Injury: A Population-Based Health Record Review Analysis Referenced for Nonhead Trauma. *Neuroepidemiology*. 2021;55(3):180-187. doi: 10.1159/000514807.
2. Lau VI, Arntfield RT. Point-of-care transcranial Doppler by intensivists. *Crit Ultrasound J*. 2017 Oct 13;9(1):21. doi: 10.1186/s13089-017-0077-9.
3. Kaups KL, Davis JW, Parks SN. Routinely repeated computed tomography after blunt head trauma: does it benefit patients? *J Trauma*. 2004 Mar;56(3):475-80; discussion 480-1. doi: 10.1097/01.ta.0000114304.56006.d4.
4. Lau VI, Jaidka A, Wiskar K, Packer N, Tang JE, Koenig S, Millington SJ, Arntfield RT. Better With Ultrasound: Transcranial Doppler. *Chest*. 2020 Jan;157(1):142-150. doi: 10.1016/j.chest.2019.08.2204.
5. Seidel G, Gerriets T, Kaps M, Missler U. Dislocation of the third ventricle due to space-occupying stroke evaluated by transcranial duplex sonography. *J Neuroimaging*. 1996 Oct;6(4):227-30. doi: 10.1111/jon.199664227.
6. Gerriets T, Stolz E, König S, Babacan S, Fiss I, Jauss M, Kaps M. Sonographic monitoring of midline shift in space-occupying stroke: an early outcome predictor. *Stroke*. 2001 Feb;32(2):442-7. doi: 10.1161/01.str.32.2.442.
7. Motuel J, Biette I, Srairi M, Mrozek S, Kurrek MM, Chaynes P, Cognard C, Fourcade O, Geeraerts T. Assessment of brain midline shift using sonography in neurosurgical ICU patients. *Crit Care*. 2014;18(1):676. doi: 10.1186/s13089-017-0077-9.
8. Liao CC, Chen YF, Xiao F. Brain midline shift measurement and its automation: A review of techniques and algorithms. *Int J Biomed Imaging*. 2018;2018:4303161. doi: 10.1155/2018/4303161.
9. Robba C, Goffi A, Geeraerts T, Cardim D, Via G, Czosnyka M, Park S, Sarwal A, Padayachy L, Rasulo F, Citerio G. Brain ultrasonography: methodology, basic and advanced principles and clinical applications. A narrative review. *Intensive Care Med*. 2019 Jul;45(7):913-927. doi: 10.1007/s00134-019-05610-4.
10. Gerriets T, Stolz E, Modrau B, Fiss I, Seidel G, Kaps M. Sonographic monitoring of midline shift in hemispheric infarctions. *Neurology*. 1999 Jan 1;52(1):45-9. doi: 10.1212/wnl.52.1.45.
11. Blanco P, Blaivas M. Applications of Transcranial Color-Coded Sonography in the Emergency Department. *J Ultrasound Med*. 2017 Jun;36(6):1251-1266. doi: 10.7863/ultra.16.04050.
12. Bales J, Bonow R, Ellenbogen R. Closed Head Injury. *Principles of Neurological Surgery*. 2018;:366-389.e4. doi: 10.1016/b978-0-323-43140-8.00025-1.
13. Savers S. Guidelines for cerebral perfusion pressure. *J Neurotrauma*. 2000;17(6-7):507-511.
14. White H, Venkatesh B. Applications of transcranial Doppler in the ICU: a review. *Intensive Care Med*. 2006;32(7):981-994.
15. Moppett IK. Transcranial Doppler ultrasonography in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth*. 2004;93(5):710-724.
16. American College of Radiology (ACR). Society for Pediatric Radiology (SPR); Society of Radiologists in Ultrasound (SRU). *AIUM practice guideline for the performance of a transcranial Doppler ultrasound examination for adults and children*. *J Ultrasound Med*. 2012;31(9):1489-1500.
17. Quattrocchi KB, Prasad P, Willits NH, Wagner FC (1991) Quantification of midline shift as a predictor of poor outcome following head injury. *Surg Neurol* 35(3):183-188
18. Gerriets T, Stolz E, König S, Babacan S, Fiss I, Jauss M et al (2001) Sono-graphic monitoring of midline shift in space-occupying stroke. *Stroke* 32(2):442-447

CHERNIAIEV S., DUBROV S.

### **TRANSCANIAL SONOGRAPHY IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY: A REVIEW OF CAPABILITIES AND CLINICAL APPLICATIONS**

Traumatic brain injury (TBI) is one of the leading causes of mortality and disability worldwide. The aim of this publication is to review the literature to determine the role of transcranial sonography (TCS) in the management of patients with TBI. We also want to share our own experience using this method in the form of a clinical case.

TCS is a promising method for diagnosing patients with TBI, allowing for the assessment of midline shift, detection of intracranial hematomas, and dynamic monitoring. Among the main advantages of TCS are its availability around the clock, non-invasiveness, and relatively low cost. This method can provide rapid neurovascular monitoring for patients for whom transportation to computed tomography (CT) carries risks. In conditions of limited resources, TCS can be an effective alternative for initial diagnosis and monitoring.

The main limitations of TCS include operator dependence and the absence of an adequate window for visualization in 5 – 20 % of cases. Although previous studies demonstrate a high level of correlation between TCS and CT in detecting midline shift, this is still insufficient for making clinical decisions without confirmation of data via the «gold standard» - CT.

Our clinical case demonstrates that TCS is a fast and simple method for determining midline shift in a patient with TBI.

**Keywords:** Traumatic brain injury, transcranial sonography, intracranial hematomas, midline shift, ultrasound.

---

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:  
**Черняєв С.В.** – збір та обробка даних, написання статті  
**Дубров С.О.** – загальне керівництво, написання статті.

---