

ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА
«НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР ПРОФІЛАКТИЧНОЇ
ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ»
ДЕРЖАВНОГО УПРАВЛІННЯ СПРАВАМИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КУРИЛЕНКО ЯРОСЛАВ ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК 616.12-005.4-089.5

ДИСЕРТАЦІЯ

УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЙ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОГО МОНІТОРИНГУ
ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ АОРТОКОРОНАРНОМУ ШУНТУВАННІ У
ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Галузь знань 22 – «Охорона здоров'я»

Спеціальність 222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Я.В. Куриленко

Науковий керівник: Черній Володимир Ілліч, доктор медичних наук, професор
член-кореспондент Національної академії медичних наук України

Київ – 2022

АНОТАЦІЯ

Куриленко Я.В. Удосконалення технологій періопераційного моніторингу та інтенсивної терапії при аортокоронарному шунтуванні у хворих на ішемічну хворобу серця. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (спеціалізація «анестезіологія та інтенсивна терапія») – Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ, 2022.

У дисертаційній роботі запропоновано (на підставі вивчення клінічних, інструментальних та лабораторних даних) розробити протокол періопераційного менеджменту кардіохірургічних хворих. Актуальність поставленої мети обумовлена розповсюдженістю випадків виникнення гострої лівошлуночкової недостатності після операцій аорто-коронарного шунтування зі штучним кровообігом, необхідністю удосконалення методів діагностики та корекції гострої серцевої недостатності після аорто-коронарного шунтування зі штучним кровообігом.

Наукова новизна дослідження.

Вперше розроблені алгоритми психологічної та фізичної реабілітації пацієнтів, хворих на ішемічну хворобу серця, які описують чіткі інструкції для анестезіолога, починаючи від першого контакту з пацієнтом та закінчуючи випискою.

Узагальнивши світовий та власний досвід, був складений протокол періопераційного анестезіологічного менеджменту, який включає в себе інтра- і післяопераційний розділи.

Опрацьовано новий, патогенетично обґрунтований “Протокол диференційованого підходу до профілактики та лікування гострої лівошлуночкової недо-

статності у пацієнтів після операції аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу”, використання якого дозволяє досягти скорочення термінів стабілізації гемодинаміки та зниження загальної дози спожитих інотропів.

Доповнено наукові дані щодо використання методу “Фазаграфія”. Розкриті діагностичні властивості методу: прогнозування виникнення гемодинамічних розладів, верифікація подолання гострої серцевої недостатності.

Виявлено, що призначення Фруктозо-1,6-дифосфату в комплексному лікуванні кардіохірургічних хворих, які перенесли аорто-коронарне шунтування із застосуванням штучного кровообігу, достовірно коригує гіпофосфатемію. У разі розвитку гострої серцевої недостатності після операції аорто-коронарного шунтування зі штучним кровообігом у пацієнтів з доопераційною гіпофосфатемією призначення Фруктозо-1,6-дифосфату, а у пацієнтів з нормофосфатемією - поєднання Левокарнітину та Аргініну призводять до скорочення термінів відновлення гемодинаміки та зниження загальної дози інотропного препарату, необхідного для досягнення стабілізації.

Практичне значення одержаних результатів.

Проведене дослідження дає змогу підвищити ефективність лікування пацієнтів, хворих на ішемічну хворобу серця, яким показано проведення оперативного лікування — аорто-коронарного шунтування зі штучним кровообігом.

Послідовне дотримання всіх пунктів алгоритмів психологічної та фізичної реабілітації, протоколів періопераційного менеджменту дозволяє систематизувати роботу анестезіолога, знизити вірогідність помилок та потенційно зменшити кількість і тяжкість ускладнень.

Впровадження у повсякденну практику “Протоколу диференційованого підходу до профілактики та лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів після операції аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу” дозволяє досягти зниження термінів стабілізації гемодинаміки та

зменшення навантаження інотропними препаратами, що сприятливо впливає на термін госпіталізації загалом.

Основний зміст та результати.

Робота проводилася за двома напрямками. На першому напрямку було ухвалено рішення розробити принципи диференційованого підходу до профілактики та лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів після аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу, яке було розділено на три етапи. На другому – було вирішено систематизувати та узагальнити протоколи періопераційного анестезіологічного ведення пацієнтів з тією ж патологією, який був розділений на два етапи.

Для першого етапу першого напрямку було відібрано 80 пацієнтів, яких було госпіталізовано до Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами для проведення операції аорто-коронарного шунтування зі штучним кровообігом. До основної групи увійшло 35 пацієнтів, в яких у ранньому післяопераційному періоді виникли гемодинамічні розлади. Для стабілізації гемодинаміки застосовувалася інотропна підтримка добутаміном та метаболічна підтримка поєднанням левокарнітину та аргініну. До контрольної групи увійшло 45 осіб без гемодинамічних розладів. Хворих було обстежено на апараті Фазаграф. В основній групі, показник LF/HF до операції значно перевищував такий показник у контрольній групі, що свідчить про явне переважання іритації симпатичної нервової системи у основній групі. У період стабілізації, коли використання адреноміметичної підтримки в основній групі закінчено, показники LF/HF обох груп стали майже однаковими.

В основній та контрольній групах показник β_T до та після операції статистично не змінився та відповідав «пороговому значенню» показника здоров'я міокарда. На момент виходу пацієнтів основної групи з гострої серцевої недостатності, показник β_T вже відповідав «здоровому» міокарду.

Для другого етапу першого напрямку було відібрано 60 пацієнтів, яких було госпіталізовано до Державної наукової установи «Науково-практичний

центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами для проведення операції аорто-коронарного шунтування зі штучним кровообігом. У всіх цих пацієнтів на доопераційному етапі було діагностовано гіпофосфатемію. Пацієнтів було поділено на дві групи по 30 осіб. Для корекції рівня фосфатів в основній групі використовувався Фруктозо-1,6-дифосфат. Корекція рівня фосфатів в контрольній групі не проводилася. Введення фруктозо-1,6-дифосфату підвищувало рівень фосфатів в основній групі. В контрольній групі, навпаки, спостерігалось статистично значуще зниження фосфатів після проведення ШК. У разі виникнення гострої серцевої недостатності в післяопераційному періоді, час відновлення в основній групі був у два рази коротший, ніж у контрольній групі, а загальна доза спожитого інотропу була в 2.6 разів меншою. Тривалість післяопераційної штучної вентиляції легень та частота виникнення порушень ритму не відрізнялися в дослідницьких групах.

На третьому етапі першого напрямку дослідження було поставлено за мету дослідити вплив метаболічної складової на корекцію гострої лівошлуночкової недостатності, яка розвивалася після оперативного втручання - аорто-коронарне шунтування зі штучним кровообігом. Було відібрано 60 пацієнтів, яких було госпіталізовано до Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами для проведення операції аорто-коронарного шунтування зі штучним кровообігом. У всіх цих пацієнтів в післяопераційному етапі було діагностовано гостру лівошлуночкову недостатність. Пацієнтів було поділено на дві групи по 30 осіб. Для стабілізації гемодинаміки в основній групі застосовувалася інотропна підтримка добутаміном та метаболічна підтримка поєднанням левокарнітину та аргініну. Стабілізація гемодинаміки в контрольній групі проводилася лише добутаміном. Виявлено, що венозна сатурація у пацієнтів в основній групі після подолання гемодинамічних розладів була вище, ніж в контрольній. В основній групі час відновлення гемодинаміки був в 1.3 рази менший, ніж контрольній, а загальна доза вжитого інотропного препарату

була в 1.33 рази меншою. Тривалість післяопераційної штучної вентиляції легень та частота виникнення порушень ритму, як і на другому етапі дослідження не відрізнялися в дослідницьких групах. За результатами нашого дослідження можна зробити висновок, що міокард, який переживає гостру серцеву недостатність, крім інотропної, потребує ще й метаболічної підтримки.

На першому напрямку «періопераційного менеджменту» було систематизовано та узагальнено підходи до інтраопераційного ведення кардіохірургічних пацієнтів. Розроблено протокол проведення анестезії, в якому послідовно описані: підготовка хворого до операції (принципи психологічної реабілітації), проведення анестезії та штучного кровообігу, гемодинамічний та біохімічний моніторинг, параметри штучної вентиляції легень, контроль газів та електролітів, діагностика та корекція гострої серцевої недостатності.

На другому напрямку «періопераційного менеджменту» було систематизовано та узагальнено підходи до післяопераційного ведення кардіохірургічних пацієнтів. Розроблено протокол післяопераційного ведення пацієнта, в якому послідовно описані: відлучення хворого від штучної вентиляції легень, стабілізація гемодинаміки, гемостаз, мультимодальна анальгезія, контроль газів та електролітів, принципи фізичної реабілітації. Послідовне дотримання всіх пунктів обох протоколів систематизує роботу анестезіолога як в операційній, так і в інтенсивній терапії. Детермінованість послідовності дій та номенклатури препаратів знижує вірогідність помилок та потенційно зменшує кількість і тяжкість ускладнень.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, аорто-коронарне шунтування, серцева недостатність, гостра лівошлуночкова недостатність, штучний кровообіг, анестезія, періопераційне ведення, диференційований підхід, фазаграфія, реабілітація, левокарнітін, аргінін, фруктозо-1,6-дифосфат, протокол.

ANNOTATION

***Kurylenko Ya.V.* “Improvement of technologies of perioperative monitoring and intensive therapy for coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease”**. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining higher education for the degree of Doctor of Philosophy on the topic: Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" in the specialty 222 "Medicine" - State Institution of Science “Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine” State Administrative Department. Kyiv, 2022.

The dissertation proposed, based on the study of clinical, instrumental and laboratory data, to develop a protocol for the perioperative management of cardiac surgical patients. The relevance of the goal is due to the prevalence of acute left ventricular failure after coronary artery bypass grafting operations with cardiopulmonary bypass the need to improve methods of diagnosis and correction of acute heart failure after coronary artery bypass grafting operations with cardiopulmonary bypass.

Scientific novelty of the research.

Algorithms for the psychological and physical rehabilitation of patients with coronary artery disease, have been developed for the first time. Algorithms describe clear instructions for the anesthesiologist, starting from the first contact with the patient and ending with discharge.

After analyzing and summarizing world and own experience, a perioperative anesthetic management protocol was drawn up, which includes intra- and postoperative sections.

A new, pathogenetically based "Protocol of a differentiated approach to the prevention and treatment of acute left ventricular failure in patients after coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass" was developed, the use of which allows to reduce the time of hemodynamic stabilization, reduce the overall doses of consumed inotropes.

Added scientific data on the use of the "Phasagraphy" method. The diagnostic properties of the method are revealed: prediction of the occurrence of hemodynamic disorders, verification of acute heart failure overcoming.

It was found that the appointment of fructose-1,6-diphosphate in the complex treatment of cardiosurgical patients who underwent aorto-coronary bypass surgery with the use of artificial blood circulation reliably corrects hypophosphatemia. In case of the development of acute heart failure after an aorto-coronary bypass operation with cardiopulmonary bypass in patients with preoperative hypophosphatemia, the appointment of Fructose-1,6-diphosphate, and in patients with normophosphatemia - the combination of Levocarnitine and Arginine lead to a reduction in the time of recovery of hemodynamics and a decrease in the total dose of inotropic of the drug necessary to achieve stabilization.

Practical significance of the obtained results.

The conducted research makes it possible to increase the effectiveness of treatment of patients with coronary artery disease, who are indicated for surgical treatment - aorto-coronary shunting with cardiopulmonary bypass.

Consistent compliance with all points of psychological and physical rehabilitation algorithms, perioperative management protocols allows to systematize the anesthesiologist's work, reduce the probability of errors and potentially reduce the number and severity of complications.

The implementation of the "Protocol of a differentiated approach to the prevention and treatment of acute left ventricular failure in patients after coronary artery bypass surgery in cardiopulmonary bypass" into daily practice allows to reduce the time required for hemodynamic stabilization and reduce the burden of inotropic drugs, which favorably affects the length of hospitalization in general.

Main content and results.

The work was carried out in two directions. In the first direction, it was decided to develop the principles of a differentiated approach to the prevention and treatment of acute left ventricular failure in patients after coronary artery bypass surgery in

cardiopulmonary bypass, which was divided into three stages. In the second direction, it was decided to systematize and generalize the protocols of perioperative anesthetic management of patients with the same pathology, which was divided into two stages.

For the first stage of the "differentiated approach" direction 80 patients who were hospitalized at the State Institution of Science "Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" State Administrative Department were selected for the operation of aorto-coronary bypass surgery with cardiopulmonary bypass. The main group included 35 patients who developed hemodynamic disorders in the early postoperative period. Inotropic support with dobutamine and metabolic support with a combination of levocarnitine and arginine were used to stabilize hemodynamics. The control group included 45 patients without hemodynamic disorders.

In the control group before the operation, the LF/HF indicator was characterized by an almost balanced tone with a slightly pronounced predominance of the parasympathetic nervous system. In the stabilization period, when the use of adrenomimetic support in the main group ended, the LF/HF values of both groups became almost the same.

In main and control groups, the β_T indicator before and after the operation did not change statistically and corresponded to the "threshold value" of the myocardial health indicator. At the time of discharge of the main group of patients, the β_T indicator already corresponded to a "healthy" myocardium.

For the second stage of the first direction, 60 patients were selected who were hospitalized at the State Scientific Institution "Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" State Administrative Department for an aorto-coronary bypass operation with cardiopulmonary bypass. Hypophosphatemia was diagnosed in all these patients at the preoperative stage. Patients were divided into two groups of 30 people. Fructose-1,6-diphosphate was used to correct the level of phosphates in the main group. Correction of the level of phosphates in the control group was not carried out. Administration of fructose-1,6-diphosphate increased the level of phosphates in the main group. In the control group, on the contrary, a statistically significant decrease in phosphates was observed after performing the SC.

In the case of acute heart failure in the postoperative period, the recovery time in the main group was two times shorter than in the control group, and the total dose of consumed inotrope was 2,6 times less. The duration of postoperative mechanical ventilation and the frequency of rhythm disturbances did not differ in the study groups.

At the third stage of the first direction of research, the goal was to investigate the influence of the metabolic component on the correction of acute left ventricular failure, which developed after surgical intervention - aorto-coronary bypass with artificial blood circulation. 60 patients who were hospitalized at the State Scientific Institution "Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" State Administrative Department for the operation of aorto-coronary bypass surgery with cardiopulmonary bypass were selected. All these patients were diagnosed with acute left ventricular failure in the postoperative stage. Patients were divided into two groups of 30 people. Inotropic support with dobutamine and metabolic support with a combination of levocarnitine and arginine were used to stabilize hemodynamics in the main group. Stabilization of hemodynamics in the control group was carried out only with dobutamine. It was found that venous saturation in patients in the main group after overcoming hemodynamic disorders was higher than in the control group. In the main group, hemodynamic recovery time was 1,3 times less than in the control group, and the total dose of the used inotropic drug was 1,33 times less. The duration of postoperative mechanical ventilation and the frequency of rhythm disturbances, as in the second stage of the study, did not differ in the research groups. Based on the results of our study, we can conclude that the myocardium, which is experiencing acute heart failure, needs metabolic support in addition to inotropic support.

In the first direction of "perioperative management", approaches to the intraoperative management of cardiac surgical patients were systematized and generalized. An anesthesia protocol has been developed, which consistently describes: patient preparation for surgery (principles of psychological rehabilitation), anesthesia and cardiopulmonary bypass, hemodynamic and biochemical monitoring, parameters

of artificial lung ventilation, control of gases and electrolytes, diagnosis and correction of acute heart failure.

At the second stage of the "perioperative management" direction, approaches to the postoperative management of cardiac surgical patients were systematized and generalized. A protocol for postoperative management of the patient was developed, which consistently describes: weaning the patient from ventilator, stabilization of hemodynamics, hemostasis, multimodal analgesia, control of gases and electrolytes, principles of physical rehabilitation. Consistent compliance with all points of both protocols systematizes the anesthesiologist's work both in the operating room and in intensive care. Determinism of the sequence of actions and the nomenclature of drugs reduces the probability of errors and potentially reduces the number and severity of complications.

Key words: ischemic heart disease, coronary artery bypass grafting, heart failure, acute left ventricular failure, cardiopulmonary bypass, anesthesia, perioperative management, differentiated approach, phasagraphy, rehabilitation, levocarnitine, arginine, fructose-1,6-diphosphate, protocol.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких відображено основні наукові результати дослідження

1. Черній В.І., Куриленко Я.В. Периопераційний менеджмент при аортокоронарному шунтуванні у пацієнтів, хворих на ішемічну хворобу серця: методичні рекомендації. К., 2022. 54 с. URL: <https://cp-medical.com/downloads/guidelines/guidelines-2022-4.pdf> (дата звернення 01.10.2022) (Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).
2. Анестезіологічний менеджмент у кардіохірургічних хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу / Черній В. І., Куриленко Я. В., Тополов П. О., Черній Т. В. *Медицина невідкладних станів*. 2020. Том 16, № 4. С. 101-109. (Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано

літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).

3. Cherniy V. I., Kurylenko Y. V. Diagnostics and intensive care of heart failure in patients who underwent coronary artery bypass graft surgery with artificial circulation. *Клінічна та профілактична медицина*. 2021. № 4(18). Р. 4-9. (Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).

4. Черній В. І., Куриленко Я. В. Діагностика та інтенсивна терапія серцевої недостатності у хворих, які перенесли операцію аорто-коронарне шунтування зі штучним кровообігом. *Екстрена та невідкладна допомога в Україні: організаційні, правові, клінічні аспекти*: матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, 26 лютого 2021 р. Полтава: УМСА, 2021. С. 21-22. (Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).

5. Cherniy V. I., Kurylenko Y. V. Metabolic component of acute left ventricular failure treatment in patients who underwent on-pump coronary artery bypass grafting. *Emerg Med Serv*. 2022. Vol. 9, №1. Р. 5-12. (Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).

6. Черній В. І., Куриленко Я. В. Сучасні підходи до лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів після операції аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу. *Клінічна та профілактична медицина*. 2022. № 1(19). С. 69-77. (Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).

7. Черній В. І., Куриленко Я. В. Диференційований підхід до профілактики та лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів після операції аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу. *Клінічна та профілактична медицина*. 2022. № 2(20). С. 16-25. (Дисертантом зібрано

матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).

8. Черній В. І., Файнзільберг Л. С., Куриленко Я. В. Можливості використання методу фазаграфії в якості маркера ішемічних змін в міокарді у кардіохірургічних хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу. *Клінічна та профілактична медицина*. 2022. № 3(21). С. 19-27. (Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).

9. Черній В. І., Куриленко Я. В. Дослідження ефективності препарату Фруктозо-1,6-дифосфат у комплексному лікуванні кардіохірургічних хворих, які перенесли аорто-коронарне шунтування із застосуванням штучного кровообігу. *Медицина невідкладних станів*. 2022. Том 18, № 2. С. 39-44. (Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).

10. Cherniy V. I., Kurylenko Y. V. Comprehensive rehabilitation of cardiac surgery patients with acute left ventricular failure who underwent coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Acta Balneologica*. 2022. Vol. 64, № 5(171). P. 395-399. (Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію результатів дослідження

1. Черній В. І., Куриленко Я. В. Використання адаптуючої композиції та фруктозо-1,6-біфосфата при кардіохірургічних операціях з штучним кровообігом: британсько-український симпозіум з міжнародною участю, 18-21.04.2019. м. Київ.

2. Черній В. І., Куриленко Я. В. Інтенсивна терапія серцевої недостатності у хворих, які перенесли операцію аорто-коронарне шунтування зі штучним

кровообігом. *Нові горизонти анестезіології й інтенсивної терапії критичних станів*: IV міжнародний симпозіум, 29-30.10.2020. м. Дніпро.

3. Куриленко Я.В. Діагностика та інтенсивна терапія серцевої недостатності у хворих, які перенесли операцію аорто-коронарного шунтування зі штучним кровообігом. *Сучасні досягнення і перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини*: науково-практична конференція молодих вчених, 27.05.2021. м. Київ.

4. Куриленко Я.В. Метаболічний компонент лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів, які перенесли коронарне шунтування. *Екстрена та невідкладна медицина в Україні: організаційні, правові, клінічні аспекти* : всеукраїнська науково-практична дистанційна конференція з міжнародною участю, 25.02.2022. м. Полтава.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	38
1.1. Атеросклероз – провідна причина розвитку серцево-судинних захворювань.....	37
1.1.1. Імунна відповідь при атеросклерозі.....	37
1.1.2. Роль окремих фракцій холестерину.....	39
1.2. Ішемічна хвороба серця.....	41
1.2.1. Епідеміологія ішемічної хвороби серця.....	41
1.2.2. Медикаментозна та оперативна стратегії лікування ішемічної хвороби серця.....	44
1.3. Аорто-коронарне шунтування.....	46
1.3.1. Покази до проведення хірургічної реваскуляризації.....	46
1.3.2. Аорто-коронарне шунтування зі штучним кровообігом та без штучного кровообігу.....	47
1.4. Ускладнення аорто-коронарного шунтування та їх корекція....	49
1.4.1. Ускладнення аорто-коронарного шунтування.....	49
1.4.2. Діагностика гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів, які перенесли аорто-коронарне шунтування зі штучним кровообігом.....	51
1.4.3. Корекція гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів, які перенесли аорто-коронарне шунтування зі штучним кровообігом.....	54
1.5. Протоколи періопераційного ведення пацієнтів.....	61
1.5.1. Протокол ERAS.....	61
1.5.2. Протокол ERAScardiac (ERACS).....	62
1.5.3. Протокол EACTS.....	63

1.6.	Нові аспекти поглибленого вивчення електрокардіографії.....	
1.7.	Вплив фосфатів на стан міокарда в періопераційному періоді	66
1.8.	Метаболічна підтримка міокарда в періопераційному періоді	68
1.9.	Висновки огляду літератури.....	70
		77
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОД ДОСЛІДЖЕННЯ.....		80
2.1.	Матеріали дослідження.....	81
2.2.	Методи дослідження.....	85
2.3.	Статистична обробка даних.....	88
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ		90
3.1.	Побудова принципів “Диференційованого підходу до профілактики та лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів після операції аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу”.....	90
3.2.	Первинний контакт із пацієнтом, організація психологічного контакту.....	91
3.3.	Перший етап дослідження. Вивчення можливостей методу “Фазаграфія”.....	93
3.3.1.	Дизайн першого етапу дослідження.....	93
3.3.2.	Результати першого етапу дослідження.....	95
3.3.3.	Висновки першого етапу дослідження.....	102
3.4.	Протокол проведення анестезії, що базується на засадах безпеки пацієнта.....	102
3.5.	Другий етап дослідження. Діагностика та корекція гіпофосфатемії.....	107
3.5.1.	Дизайн другого етапу дослідження.....	107
3.5.2.	Результати другого етапу дослідження.....	108
3.5.3.	Висновки другого етапу дослідження.....	115
3.6.	Третій етап дослідження. Метаболічний компонент корекції	

гострої лівошлуночкової недостатності.....	116
3.6.1. Дизайн третього етапу дослідження.....	116
3.6.2. Результати третього етапу дослідження.....	118
3.6.3. Висновки третього етапу дослідження.....	124
3.7. Протокол ведення пацієнта в післяопераційному періоді.....	125
3.8. Фізична реабілітація пацієнта у післяопераційному періоді.....	129
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	133
ВИСНОВКИ.....	145
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	148
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	150
ДОДАТКИ.....	161

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АКШ - аорто-коронарне шунтування

АМФ - аденозинмонофосфат

АП - аніонний проміжок

АТФ - аденозинтрифосфат

АЧЗ - активований час згортання

ВАБК - внутрішньоаортальна балонна контрпульсація

ВАІТ - відділення анестезіології та інтенсивної терапії

ВІТ - відділення інтенсивної терапії

ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я

ГЛШН - гостра лівошлуночкова недостатність

ЕІТ - електроімпульсна терапія

ЕКГ - електрокардіографія

ЕКМО - екстракорпоральна мембранна оксигенація

ЕхоКГ - ехокардіограма

ВСР - варіабельність серцевого ритму

ВСС - вазоспастична стенокардія

ГКС - гострий коронарний синдром

ГХ - гіпертонічна хвороба

ДАТ - діастолічний артеріальний тиск

ЗЛПНЩ - закислені ліпопротеїди низької щільності

ЗПСО - загальний периферичний судинний опір

ЖК - жирні кислоти

ІАПФ - інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту

ІАТ - інвазивний артеріальний тиск

ІМ - інфаркт міокарда

ІФДЕ - інгібітори фосфодіестерази

ІХС - ішемічна хвороба серця

КА - коронарні артерії

КВГ - коронаровентрікулографія

КМД - коронарна мікросудинна дисфункція

ЛКА - ліва коронарна артерія

ЛПВЩ - ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ - ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ - ліпопротеїди низької щільності

ЛШ - лівий шлуночок

МКХ - міжнародна класифікація хвороб

МОН - Міністерство освіти і науки

МСС - мікросудинна стенокардія

МТ - медикаментозна терапія

НАН - Національна академія наук

НМГ - низькомолекулярні гепарини

НПЗП - нестероїдні протизапальні препарати

ОГ - огинаюча гілка

ПМШГ - передня міжшлуночкова гілка

ПКА - права коронарна артерія

ППТ - площа поверхні тіла

СЗП - свіжозаморожена плазма

СерАТ - середній артеріальний тиск

СІ - серцевий індекс

СісАТ - систолічний артеріальний тиск

СКВ - середнє кватратичне відхилення

СН - серцева недостатність

ССЗ - серцево-судинні захворювання

УІ - ударний індекс

УО - ударний об'єм

ФВ ЛШ - фракція викиду лівого шлуночка

ФДФ - фруктозо-1,6-дифосфат

ФП - фібриляція передсердь

ХОЗЛ - хронічні обструктивні захворювання легень

ХОК - хвилинний об'єм кровообігу

ХХН - хронічна хвороба нирок

цАМФ - циклічний аденозинмонофосфат

ЦВТ - центральний венозний тиск

цГМФ - циклічний гуанідинмонофосфат

ЦД - цукровий діабет

ЧКВ - черезшкірне коронарне втручання

ЧСС - частота серцевих скорочень

ШВЛ - штучна вентиляція легень

ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів

ШК - штучний кровообіг

AAI - передсердна стимуляція

CPAP - constant positive airway pressure

eNOS - ендотеліальна синтаза оксиду азоту

EACTS - European Association for Cardio-Thoracic Surgery

ERACS - enhanced recovery after cardiac surgery

ERAS - enhanced recovery after surgery

EtCO₂ - концентрація вуглекислого газу в кінці видиху

DDD - двокамерна стимуляція

DO₂ - доставка кисню

HF - високочастотні імпульси

IL-1 β - інтерлейкін 1 β

IMR - index of microvascular resistance

INOCA - ischaemia with non-obstructed coronary artery disease

Onpump - аортокоронарне шунтування з штучним кровообігом

Offpump - аортокоронарне шунтування без штучного кровообігу

LF - низькочастотні імпульси

LVAD - Left Ventricle Assist Device

MINOCA - myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries

NO - оксид азоту

PEEP - positive expiration end pressure

PRVC - pressure regulated volume control

PSIMV- pressure synchronized intermittent mandatory ventilation

PSV - pressure support ventilation

PvO₂ - парціальний тиск кисню у венозній крові

RASS - Richmond Agitation-Sedation Scale

RR - respiration rate

STEMI - інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST

SvO₂ - венозна сатурація

TV - tidal volume

VEGF - васкулоендотеліальний фактор

VO₂ - споживання кисню

VVI - шлуночкова стимуляція

ВСТУП

Актуальність теми.

Атеросклероз є основною причиною таких серцево-судинних захворювань, як-от інфаркт міокарда, серцева недостатність та інсульт. Атеросклеротичні бляшки здебільшого локалізуються в інтимі середніх та великих артерій, особливо в їх біфуркаціях.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – це накопичення атеросклеротичних бляшок у кровоносних судинах, які забезпечують серце киснем та поживними речовинами. Складний процес атеросклерозу ініціюється дисфункцією ендотеліальних клітин, що вистилають коронарні артерії. Ці клітини не можуть належним чином регулювати тонус судин під впливом оксиду азоту. Прогресуюча інфільтрація стінки судини ліпопротеїновими частинками, що несуть холестерин, спричиняє запальну реакцію за рахунок навантажених холестерином макрофагів. Гладком'язові клітини стінки судини розростаються, що призводить до ремоделювання самої судини. Зрештою, просвіт звужується і кровопостачання кардіоміоциту погіршується.

Серцево-судинні захворювання є причиною приблизно однієї третини смертей у всьому світі. Серед серцево-судинних захворювань ішемічна хвороба серця (ІХС) є найбільш поширеною. Причини ІХС добре встановлені, включаючи фактори ризику, такі як висококалорійна оброблена їжа, стрес, малорухливий спосіб життя та куріння сигарет, тому агресивні профілактичні заходи виправдані для контролю над цим лихом сучасного життя.

При виборі методу лікування пацієнта з ІХС завжди виникає питання, яку тактику лікування обрати: консервативну чи оперативну. Для того, щоб кваліфіковано відповісти на це питання, для початку слід визначити, до якої категорії належить пацієнт. По-перше, слід вивчити результати коронарографії, а саме: кількість, протяжність і ступінь ураження коронарних артерій. По-друге, з'ясувати, чи є у пацієнта цукровий діабет. По-третє, чи є у пацієнта ішемічна кардіоміопатія. До цієї категорії належать пацієнти з фракцією викиду лівого

шлуночка (ЛШ) нижче 30-35%. Залежно від цих критеріїв слід звертатися до відповідних рандомізованих багатоцентрових досліджень (трайлів).

Дослідження “Details of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS-II)” показало, що показники загальної смертності та повторних коронарних подій після АКШ у порівнянні з медикаментозною терапією були нижчими, а показники якості життя — вищими. Дослідження “Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease (FREEDOM)” показало, що у пацієнтів з цукровим діабетом та ішемічною хворобою серця операція АКШ давала кращі результати, ніж ЧКВ, оскільки вона суттєво знижувала рівень смертності та ІМ, навіть не зважаючи на більший відсоток нелетальних інсультів. Результати дослідження STICH продемонстрували, що АКШ з подальшим збереженням терапії СН пов'язано зі значним зниженням смертності від усіх причин, смертності від серцево-судинних захворювань та повторних госпіталізацій щодо серцевої недостатності у порівнянні з ізольованою медикаментозною терапією у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією.

В звичайній практиці, аортокоронарне шунтування (АКШ) розглядається, як стратегія реваскуляризації, яка показана пацієнтам з багатосудинним ураженням коронарних артерій (три й більше), особливо у пацієнтів із складними ураженнями і високими показниками SYNTAX та у пацієнтів із цукровим діабетом і систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Якщо звернутися до “2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization”, то можна отримати більш різнобічний погляд на проблему. Рішення щодо коронарної реваскуляризації у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) мають ґрунтуватися на клінічних показаннях, незалежно від статі, раси чи етнічного походження. Пацієнтам, яким розглядається коронарна реваскуляризація та для яких оптимальна стратегія лікування невідома, рекомендується підхід мультидисциплінарної команди фахівців — Heart team.

Незважаючи на колосальний розвиток моніторингу, діагностичної апаратури, хірургічної техніки, анестезіологічних методик, у періопераційному

періоді, як і раніше, виникають ускладнення. До 14% пацієнтів звертаються до відділення невідкладної допомоги упродовж 30 днів після виписки з післяопераційними ускладненнями. Серед них такі, як: інфекції груднини, пневмонія, тромбоемболічні явища, неспроможність шунта, фібриляція передсердь, легенева гіпертензія, перикардіальний випіт, гостре порушення мозкового кровообігу, ушкодження нирок, абдомінальний ішемічний синдром та гемодинамічна нестабільність. Враховуючи, що гостра серцева недостатність стала основною причиною смертності після операцій на серці в цілому та операції АКШ, зокрема, найгрізнішим ускладненням після операції АКШ зі штучним кровообігом залишається розвиток гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН). Порушення функції лівого шлуночка призводить до периопераційного синдрому низького серцевого викиду, внаслідок чого багатьом пацієнтам може знадобитися інотропна або механічна підтримка упродовж кількох годин або днів після операції.

Виникнення ГЛШН спонукало до пошуку вирішення проблеми загалом та проведення цього дослідження зокрема. Це дослідження спрямоване на прогнозування, профілактику та ефективніше лікування ГЛШН. Крім того, ще однією напрямленістю було вивчення нових варіантів діагностики ГЛШН, а також критеріїв констатації стабілізації гемодинаміки після ГЛШН.

Для корекції ГЛШН традиційно застосовуються медикаментозні та апаратні методи лікування. Для медикаментозного лікування ГЛШН після операцій з ШК застосовують три основні класи препаратів. Перший – це адреноміметики (симпатоміметики, катехоламіни). До цього класу належать дофамін, добутамін, адреналін, норадреналін. Другий – інгібітори фосфодіестерази. Це такі препарати, як мілінон, амринон, еноксимон. Третій – сенсібілізатори кальцію. Найвідоміший у класі – левосимендан. Коли медикаментозні методи лікування вичерпано, вдаються до застосування апаратних (механічних) методів лікування. До таких відносяться: внутрішньоаортальна балонна контрпульсація (ВАБК), Left Ventricle Assist

Device (LVAD), Impella, екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО). Якщо подивитися на проблему лікування ГЛШН ширше, то можна визначити ще один перспективний напрямок лікування гострої серцевої недостатності – застосування метаболічної підтримки. Метаболічні препарати покращують енергетичний баланс міокарда і потенційно можуть вплинути на його стабілізацію упродовж ГЛШН.

Перші рухи в бік створення стандартизованих протоколів періопераційного ведення пацієнтів були започатковані професором Хенріком Келетом у 1990-х роках. Незабаром ці програми були трансформовані в протокол покращеного відновлення після операцій (Enhanced recovery after surgery) ERAS. Цей протокол було розроблено для колоректальної, судинної та торакальної хірургії. Ключові принципи протоколу ERAS включають передопераційне консультування, передопераційне харчування, уникнення післяопераційного голодування та вуглеводного навантаження до 2 годин перед операцією, стандартизовані режими анестезії та знеболення (епідуральна та неопіодна аналгезія) та рання мобілізація. За останні роки в літературі стали з'являтися публікації, у яких описується адаптація протоколу ERAS до кардіохірургічної практики. Такі протоколи мають назву ERAS cardiac або ERACS. Метою створення вони мають наступне: ранню екстубацію, зниження потреби в післяопераційній опіодній аналгезії, більш коротку тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та перебування в стаціонарі, а також зниження частоти післяопераційних ускладнень. Якщо розглянути останні рекомендації європейської асоціації кардіо-торакальних хірургів (EACTS) щодо періопераційного медикаментозного лікування дорослих в кардіохірургії, можна почерпнути низку важливих моментів щодо медикаментозного ведення хворого в періопераційному періоді.

На підставі розглядання протоколів ERAS, ERACS, EACTS можна зробити припущення про те, що стандартного, всеосяжного протоколу ведення кардіохірургічного пацієнта в «звичайному вигляді» не існує. Тобто, дозріла

необхідність систематизувати, узагальнити та описати всі етапи періопераційного менеджменту пацієнтів, які страждають на ІХС, яким проводиться операція аорто-коронарне шунтування зі штучним кровообігом.

Електрокардіографія (ЕКГ) є стандартним методом реєстрації електричної активності серця і заснована на фіксації процесів деполяризації та реполяризації міокарда за допомогою реєструючих електродів, розташованих у різних відведеннях. Варіабельність серцевого ритму – неінвазивний метод, що використовується для оцінки модуляції вегетативної нервової системи у синусовому вузлі серця, який відображає мінливість тривалостей послідовних інтервалів R-R на електрокардіограмі. Фазаграфія – інноваційний метод кардіології, який дозволяє обробити ЕКГ-сигнал $z(t)$ на фазовій площині з координатами $z(t)$, $\dot{z}(t)$, де $\dot{z}(t)$ – швидкість зміни сигналу, що несе інформацію про електричну активність серця. Метод дозволяє оцінювати показник β_T – симетрію зубця T, який відображає період ранньої реполяризації. Залежно від значення показника β_T , розраховується показник здоров'я міокарда. Варіабельність серцевого ритму та симетрія зубця T, які можуть бути відстежені на апараті «Фазаграф», можуть бути використані для розширення методів діагностики функціонального стану міокарда, верифікації стабілізації гемодинаміки. Крім того, можуть бути використані як додатковий аспект раннього виявлення ішемічних змін міокарда.

Упродовж ШК, під впливом низки чинників, відбувається зниження рівня деяких електролітів. Одним з них є фосфор – важливий елемент для всіх живих клітин, який виконує різні функції. Найбільш поширеним препаратом, який призначається для корекції гіпофостатемії є Фруктозо-1,6-дифосфат (ФДФ). ФДФ – продукт, що утворюється під час розпаду вуглеводів у процесі утворення енергії та її кумуляції у вигляді макроергічного фосфатного зв'язку аденозинтрифосфату (АТФ). Субстанція має ряд ефектів: стимулює процес насичення тканин киснем за рахунок підвищення 2,3-дифосфогліцерату в еритроцитах; поляризує мембрани, полегшуючи проникнення в клітину іонів K^+ , виведення іонів Na^+ та блокування входу іонів Ca^{2+} ; підвищує стійкість

еритроцитів до гемолізу; покращує обмін глюкози інсулін-незалежним шляхом. Фруктозо-1,6-дифосфат може запобігти шкідливим наслідкам очікуваного періоду ішемії з наступною реперфузією, тим самим покращуючи функцію міокарда для пацієнта після АКШ. Вивчення гіпофосфатемії та її корекції є перспективним напрямком в справі профілактики та подолання ГЛШН.

У результаті вивчення ефектів метаболічних препаратів виявлено ряд субстанцій, що надають позитивний вплив на пошкоджений міокард, або на міокард, що зазнав стороннього впливу. Серед них такі препарати як: левокарнітин, аргінін, креатинфосфат, тіазотна кислота, мельдоній та триметазидін. Аналізуючи препарати, спрямовані на метаболічну підтримку міокарду, можна визнати, що вони мають приблизно однакову спрямованість і кінцеві точки. Однак, із цього ряду слід виділити поєднання левокарнітину та аргініну. Враховуючи подвійну спрямованість цього поєднання — енергетичну та метаболічну, йому слід віддати провідну позицію у цьому ряді препаратів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС «Оптимізація хірургічного лікування хворих за мультимодальною програмою швидкого відновлення на основі удосконалення малоінвазивних оперативних втручань, зокрема із застосуванням нанобіосенсорних технологій та їх анестезіологічного забезпечення» Державний реєстраційний номер № 0122U000233 (ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС).

Мета дослідження. Покращити результати лікування кардіохірургічних хворих з серцевою недостатністю, що перенесли оперативне втручання – шунтування коронарних артерій з застосуванням екстракорпорального кровообігу шляхом удосконалення протоколу періопераційного ведення пацієнтів.

Завдання дослідження:

1. Розробити та впровадити моніторинг функціонального та гуморального статусу кардіохірургічного пацієнта з серцевою недостатністю в періопераційному періоді з урахуванням показників:

- а) центральної гемодинаміки та кисневого транспорту на наступних етапах: до операції, інтраопераційно і в післяопераційному періоді;
- б) стандартної ЕКГ у 12 відведеннях в до- та післяопераційному періоді;
- в) фазаграфії – дослідження симетрії – асиметрії зубця Т електрокардіограми, як маркера ішемічних змін міокарду;
- г) ехокардіографії в до - та післяопераційному періоді;
- д) варіаційної пульсометрії (варіабельності серцевого ритму);
- е) динаміки $p\text{CO}_2$, $et\text{CO}_2$ та показників кислотно-лужного стану, як показників рівня адекватності та ефективності вентиляції, проведення штучного кровообігу під час операції та в післяопераційному періоді.
- є) фосфатів в плазмі крові.

2. Розробити схему впровадження препарату Фруктозо-1,6-дифосфату та препарату Тиворель® в комплексному лікуванні кардіохірургічних хворих з серцевою недостатністю та зниженою систолічною функцією лівого шлуночка, яким виконано оперативне втручання – шунтування коронарних артерій із застосуванням екстракорпорального кровообігу.

3. Дослідити ефективність схеми лікування з введенням препарату Фруктозо-1,6-дифосфату та препарату Тиворель® в комплексному лікуванні кардіохірургічних хворих з серцевою недостатністю та зниженою систолічною функцією лівого шлуночка, яким виконано оперативне втручання – шунтування коронарних артерій із застосуванням екстракорпорального кровообігу.

4. Провести порівняльну оцінку ефективності різних методик: лікування по протоколу та схему лікування, що доповнена періопераційним введенням Фруктозо-1,6-дифосфату та післяопераційним введенням препарату Тиворель. Оцінити ефективність Фруктозо-1,6-дифосфату, Левокарнітину та Аргініну, як кардіопротекторів при зазначеній патології.

5. Вивчити в досліджуваних групах:

- а) динаміку стабілізації гемодинаміки, кисневого статусу, мікроциркуляції;

- б) кількість та тривалість застосування симпатоміметиків;
- в) динаміку відновлення серцево-судинної системи;
- г) динаміку функціонального стану серцево-судинної системи за даними варіаційної пульсометрії, ЕКГ-паттернів, фазографії, ехокардіографії;
- д) частоту гемодинамічно значущої фібриляції передсердь, що потребувала антиаритмічної терапії (доза введеного аміодарону);
- е) тривалість штучної вентиляції легень.

6. Розробити та впровадити протокол періопераційного ведення кардіохірургічних хворих з серцевою недостатністю та зниженою систолічною функцією лівого шлуночка, яким виконано оперативне втручання – шунтування коронарних артерій із застосуванням екстракорпорального кровообігу.

Об'єкт дослідження. Пацієнти з ішемічною хворобою серця.

Предмет дослідження. Функціональний стан серця та висхідної аорти, аорто-коронарне шунтування, кардіопротекція, показники гемодинаміки, кислотно-лужного стану, біохімічних аналізів. Динаміка стабілізації гемодинаміки, кисневого статусу, мікроциркуляції, кількість та тривалість застосування симпатоміметиків, динаміка відновлення серцево-судинної системи, частота гемодинамічно значущої фібриляції передсердь, що потребувала антиаритмічної терапії (доза введеного аміодарону), тривалість штучної вентиляції легень.

Методи дослідження.

1. Антропометричні: вага, зріст пацієнта.
2. Лабораторні:
 - клінічний аналіз: загальний аналіз крові з тромбоцитами, лейкоформулою та ШОЕ, загальний аналіз сечі;
 - біохімічний аналіз: загальний білок, креатинін, сечовина, білірубін, АСТ, АЛТ, ліпідограма з тригліцеридами, цукор, калій, натрій, фосфор, хлор, іонізований кальцій;

- гази крові та кислотно-лужний стан: SaO_2 , SvO_2 , paO_2 , pvO_2 , $paCO_2$, $pvCO_2$, pH , BE , BB , $COHb$, O_2Hb , $metHb$.

3. Розрахункові:

- транспорт кисню:

вміст кисню в артеріальній крові (CaO_2) за формулою:

$$CaO_2 = (Hb * 1.39 * SaO_2) + (PaO_2 * 0.003),$$

де Hb — гемоглобін (г/л);

SaO_2 - сатурація артеріальної крові (%);

PaO_2 — парціальний тиск кисню в артеріальній крові (мм рт. ст.),

вміст кисню в венозній крові (CvO_2) за формулою:

$$CvO_2 = (Hb * 1.39 * SvO_2) + (PvO_2 * 0.003),$$

де Hb — гемоглобін (г/л);

SvO_2 - сатурація венозної крові (%);

PvO_2 — парціальний тиск кисню в венозній крові (мм рт. ст.),

доставка кисню (DO_2) за формулою:

$$DO_2 = ХОК * CaO_2 * 10,$$

де $ХОК$ — хвилинний об'єм кровотоку (мл/хв);

CaO_2 - вміст кисню в артеріальній крові,

споживання кисню (VO_2) за формулою:

$$VO_2 = ХОК * (CaO_2 - CvO_2),$$

де $ХОК$ — хвилинний об'єм кровотоку (мл/хв);

CaO_2 - вміст кисню в артеріальній крові;

CvO_2 - вміст кисню в венозній крові,

- центральна гемодинаміка:

площа поверхні тіла (ППТ) за формулою:

$$ППТ = (вага тіла * 0,423) * (зріст * 0,725) * 0,00718,$$

де вага тіла — вага тіла (кг);

зріст — зріст (см),

ударний об'єм (УО) за формулою:

$$УО = 100 + \frac{1}{2} * (CicAT - ДАТ) - 0,6 * ДАТ - 0,6 * вік,$$

де СісАТ — систолічний артеріальний тиск (мм рт.ст.);

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.);

вік — вік (роки),

ударний індекс (УІ) за формулою:

$$УІ = УО / ППТ,$$

де УО - ударний об'єм (мл);

ППТ - площа поверхні тіла (м²),

хвилинний об'єм кровотоку (ХОК) за формулою:

$$ХОК = УО * ЧСС,$$

де УО - ударний об'єм (мл);

ЧСС — частота серцевих скорочень (уд/хв),

серцевий індекс (СІ) за формулою:

$$СІ = ХОК / ППТ,$$

де ХОК — хвилинний об'єм кровотоку (мл/хв);

ППТ - площа поверхні тіла (м²),

загальний периферичний судинний опір (ЗПСО) за формулою:

$$ЗПСО = ((СісАТ — ЦВТ) * 80) / ХОК,$$

де СісАТ - систолічний артеріальний тиск (мм рт.ст.);

ЦВТ — центральний венозний тиск (мм вод. ст.);

ХОК — хвилинний об'єм кровотоку (мл/хв).

4. Функціональні:

- 12-ти канальна ЕКГ: ритм, елевації або депресії сегмента ST, наявність блокад та аритмій, тривалість інтервалу QT;
- ЕхоКГ: стеноз/недостатність клапанів, зони акінезів, гіпокінезів, кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка, фракція викиду лівого шлуночка.
- фазаграфія: середня симетрія зубця Т (β_T), СКВ симетрія зубця Т, LFn, HFn, LF/HF.
- рентгенографія органів грудної порожнини: до операції - фронтальна та бокова проекції, у відділенні інтенсивної терапії — обстеження за Флейшнером;
- коронарографія: об'єм та ступінь ураження вінцевих артерій;

- ультразвукова доплерографія: об'єм та ступінь ураження судин ший та нижніх кінцівок.

5. Відстежувані:

- частота виникнення ГЛШН в післяопераційному періоді;
- час відновлення стабільної гемодинаміки;
- загальна доза спожитого інотропного препарату;
- тривалість післяопераційної штучної вентиляції легень;
- частота виникнення порушень ритму (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь).

Оперативні кардіохірургічні втручання проводилися згідно затверджених протоколів МОЗ України.

Наукова новизна дослідження. Вперше розроблені алгоритми психологічної та фізичної реабілітації пацієнтів, хворих на ІХС, яким показано проведення оперативного лікування - АКШ з ШК. Алгоритми описують чіткі інструкції для анестезіолога, починаючи від першого контакту з пацієнтом та закінчуючи випискою. Алгоритми торкаються питань комунікації лікаря з пацієнтом та його родичами, профілактики та подолання стресу пацієнта, відновлення фізичних здібностей, повернення до звичного рухового режиму.

Узагальнивши світовий та власний досвід, був складений протокол періопераційного анестезіологічного менеджменту, який включає в себе інтра- і післяопераційний розділи.

Опрацьовано новий, патогенетично обґрунтований “Протокол диференційованого підходу до профілактики та лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів після операції аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу”, використання якого дозволяє досягти скорочення термінів стабілізації гемодинаміки та зниження загальної дози спожитих інотропів.

Доповнено наукові дані щодо використання методу “Фазаграфія”. Розкриті діагностичні властивості методу: прогнозування виникнення гемодинамічних розладів, верифікація подолання ГЛШН. Прив’язані показники “здоров’я міокарда” до клінічних даних пацієнта.

Визначено, що підвищення відношення LF/HF до операції свідчить про ризик розвитку ГЛШН після ШК, а зниження показника LF/HF у післяопераційному періоді на фоні закінчення гемодинамічних розладів свідчить про стабілізацію стану пацієнтів, які перенесли АКШ з ШК.

Доведено ефективність використання методу фазаграфії, зокрема аналізу симетрії зубця T, як маркера ішемічних змін в міокарді у кардіохірургічних хворих, що перенесли аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу. Показник β_T методу фазаграфії може бути використаний для визначення показника "здоров'я" міокарда у пацієнтів з ІХС та свідчить про стабілізацію функції серцево-судинної системи пацієнтів, які перенесли АКШ з ШК.

Виявлено, що призначення Фруктозо-1,6-дифосфату в комплексному лікуванні кардіохірургічних хворих, які перенесли аорто-коронарне шунтування із застосуванням штучного кровообігу, достовірно коригує гіпофосфатемію. У разі розвитку ГЛШН після операції АКШ з ШК у пацієнтів з доопераційною гіпофосфатемією, то призначення Фруктозо-1,6-дифосфату призводить до скорочення термінів відновлення гемодинаміки та зниження загальної дози інотропного препарату (добутаміну), необхідного для досягнення стабілізації.

Встановлено, що введення поєднання Лвокарнітину та Аргініну в схему лікування ГЛШН у пацієнтів, які перенесли АКШ з ШК, дозволяє скоротити час відновлення гемодинаміки та знизити загальну дозу інотропного препарату (добутаміну) за рахунок антигіпоксичного ефекту щодо міокарда, що переніс операцію в умовах ШК.

Практичне значення одержаних результатів. Проведене дослідження дає змогу підвищити ефективність лікування пацієнтів, хворих на ІХС, яким показано проведення оперативного лікування — аорто-коронарного шунтування зі штучним кровообігом.

Послідовне дотримання всіх пунктів алгоритму психологічної та фізичної реабілітації і протоколів періопераційного менеджменту дозволяє систематизу-

вати роботу анестезіолога, знизити вірогідність помилок та потенційно зменшити кількість і тяжкість ускладнень.

Дослідження розсовує горизонти діагностики гострої лівошлуночкової недостатності та критеріїв її подолання, розширює сучасні дані про фактори, які впливають на перебіг ГЛШН після АКШ з ШК. Відображає переваги використання методу “Фазаграфія”. Розкриває потенціал корекції гіпофосфатемії Фруктозо-1,6-дифосфатом. Доводить переваги введення метаболічної складової лікування ГЛШН поєднанням Левокарнітину та Аргініну.

Впровадження у повсякденну практику “Протоколу диференційованого підходу до профілактики та лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів після операції аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу” дозволяє знизити вірогідність настання гемодинамічних розладів після оперативного лікування, а в разі настання ГЛШН - призводить до зниження термінів стабілізації гемодинаміки та зменшення навантаження інотропними препаратами. Враховуючи, що гемодинамічна нестабільність після хірургічного лікування ІХС є провідним фактором, що утримує пацієнта у відділенні інтенсивної терапії, впровадження даного протоколу потенційно скорочує терміни перебування у ВАІТ та сприятливо впливає на термін госпіталізації загалом.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом разом з науковим керівником було обрано тему дисертаційного дослідження, складено план та розроблено схему й основні етапи виконання роботи.

Дисертантом проведений інформаційно-патентний пошук літератури з досліджуваної проблематики, визначено актуальність, мету та завдання дослідження. Разом з науковим керівником розроблено та складено дизайн дослідження, сформовано групи. Дисертантом здійснена клінічна частина роботи. Упродовж всього дослідження надавалась лікувально-профілактична допомога пацієнтам.

Дисертантом самостійно проаналізовані усі отримані дані та результати дослідження, написані розділи дисертації, проведений аналіз та сортування даних, сформовано висновки та практичні рекомендації. Автором здійснено

впровадження результатів та розробок наукових досліджень у клінічну практику.

Здобувачем підготовлено виступи на наукових конференціях та конгресах, опубліковані наукові статті та тези. Власними силами підготовлені та оформлені матеріали до друку, здійснено літературне редагування дисертації.

Дисертаційна робота виконувалась на базі Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації представлені та обговорені на Британсько-українському симпозіумі з міжнародною участю: “Використання адаптуючої композиції та фруктозо-1,6-біфосфата при кардіохірургічних операціях з штучним кровообігом”. (Київ, 18-21 квітня 2019р); IV міжнародному симпозіумі "Нові горизонти анестезіології й інтенсивної терапії критичних станів" "Інтенсивна терапія серцевої недостатності у хворих, які перенесли операцію аорто-коронарне шунтування зі штучним кровообігом" (Дніпро, 29-30.10.2020); Науково-практичній конференції молодих вчених «Сучасні досягнення і перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини» “Діагностика та інтенсивна терапія серцевої недостатності у хворих, які перенесли операцію аорто-коронарного шунтування зі штучним кровообігом” (Київ, 27.05.2021); Всеукраїнській науково-практичній дистанційній конференції з міжнародною участю «Екстрена та невідкладна медицина в Україні: організаційні, правові, клінічні аспекти» “Метаболічний компонент лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів, які перенесли коронарне шунтування” (Полтава, 25.02.2022).

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджені в клінічну практику Хірургічного відділення Центру стаціонарної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами,

Відділу серцево-судинної та рентгеноендоваскулярної хірургії некомерційного підприємства Тернопільської комунальної міської лікарні №2.

Академічна доброчесність та питання текстових запозичень. Згідно статті 42 Закону України “Про освіту” від 05.09.2017 (№2145-VIII) здобувач в своїй дисертаційній роботі дотримувався академічної доброчесності, що підтвердила Комісія з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при ДНУ “НПЦ ПКМ” ДУС (№ протоколу 05 від 24.10.2022). Також була проведена перевірка файлу дисертації програмним забезпеченням Unicheck щодо текстових запозичень (довідка № 15 від 28.10.2022).

Публікації. За матеріалами дисертації в наукових спеціалізованих виданнях опубліковано 9 наукових праць, зокрема 6 – у наукових фахових виданнях, затверджених МОН України, 2 статті у журналах держави Європейського Союзу (Польща), 1 з них входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science.

Видані методичні рекомендації Черній В.І., Куриленко Я.В. Периопераційний менеджмент при аорто-коронарному шунтуванні у пацієнтів, хворих на ішемічну хворобу серця: методичні рекомендації. К.: 2022. 54 с . URL: <https://cp-medical.com/downloads/guidelines/guidelines-2022-4.pdf> (дата звернення 01.10.2022). Оформлено свідоцтво про реєстрацію авторських прав на літературний письмовий твір наукового характеру № 113210 від 6 червня 2022 року "Методичні рекомендації «Периопераційний менеджмент при аорто-коронарному шунтуванні у пацієнтів, хворих на ішемічну хворобу серця», автори Черній В.І., Куриленко Я.В.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 173 сторінках і складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 8-и підрозділів власних досліджень, аналізу та узагальнення власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, 6-ти додатків. Дисертація ілюстрована 12-ма таблицями та 19-ма рисунками. Список літератури містить 91 джерело, із них 81 латиницею та 10 кирилицею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Атеросклероз –провідна причина розвитку серцево-судинних захворювань

Атеросклероз є основною причиною серцево-судинних захворювань, як от інфаркт міокарда, серцева недостатність, інсульт [1, 2, 3, 4, 5]. Атеросклеротичні бляшки здебільшого локалізуються в інтимі середніх та великих артерій, особливо в їх біфуркаціях [6, 7].

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – це накопичення атеросклеротичних бляшок у кровоносних судинах, які забезпечують серце киснем та поживними речовинами. Складний процес атеросклерозу ініціюється дисфункцією ендотеліальних клітин, що вистилають коронарні артерії [8, 9]. Ці клітини не можуть належним чином регулювати тонус судин під впливом оксиду азоту. Прогресуюча інфільтрація стінки судини ліпопротеїновими частинками, що несуть холестерин, спричиняє запальну реакцію за рахунок навантажених холестерином макрофагів [10, 11]. Гладком'язові клітини стінки судини розростаються, що призводить до ремоделювання самої судини. Зрештою, просвіт звужується і кровопостачання кардіоміоциту погіршується [12, 13].

1.1.1. Імунна відповідь при атеросклерозі

Атеросклеротичні бляшки можуть стати нестабільними, розірватися або виразкуватись, що призводить до серйозних несприятливих серцево-судинних подій. Стабільність бляшок пов'язана з рівнем запальних клітин і товщиною ковпачка: заповнені імунними клітинами бляшки з тонкими ковпачками називаються «м'якими» або вразливими бляшками. Інфільтрація імунних клітин ініціюється хемокінами та молекулами адгезії [14].

Спочатку вроджена імунна відповідь регулює адаптивну імунну відповідь. Клітини, що представляють антиген, забезпечують молекули головного комплексу гістосумісності, коstimулюючі молекули та цитокіни у відповідь на молекули, отримані від патогенів, мікробів та зміненої власної імунної системи, і таким чином визначають поляризацію адаптивної імунної відповіді. Макрофаги та дендритні клітини знаходяться в артеріальних адвентиціях і неоінтимі активуються лігандами Toll-подібних рецепторів та рецепторами-поглиначами. Запальні цитокіни посилюють і продовжують атеросклероз та залучають більше імунних клітин. Запальний цитокін IL-1 β є доведеною терапевтичною мішенню для лікування атеросклерозу. У зрілих атеросклеротичних бляшках антиген-специфічні Т-клітини атеросклерозу виділяють цитокіни, продовжують запалення та формують інфільтрат імунних клітин [15].

Атеросклероз завжди супроводжується аутоімунною реакцією. Антитіла проти окислених ЗЛПНЩ (окс-ЛПНЩ) виробляються плазматичними клітинами, отриманими з В-клітин та виявляються в сироватці крові людей або тварин з атеросклерозом. Також виявлено Т-клітини проти антигенів атеросклерозу. Майже все механістичне уявлення про роль імунних клітин у атеросклерозі походить від двох мишачих моделей, мишей ApoE $^{-/-}$ і мишей Ldlr $^{-/-}$. Вже давно відомо, що регуляторні CD4 Т-клітини (Tregs) є атеропротекторними в цих моделях мишей [16].

Відомо, що CD4 Т-клітини, специфічні для епітопу аполіпропротеїну В, основного ліпопротеїну ЛПНЩ, ЛПДНЩ і хіломікрону, переважно є Tregs у людей без ССЗ, але припускають змішані та ефекторні фенотипи у людей із ССЗ. Точний механізм атеропротекції може включати інші підгрупи Т- і В-клітин і є областю активного дослідження [15].

Пацієнти з атеросклерозом мають антитіла до окс-ЛПНЩ і білка теплового шоку. Проте антитіла до окс-ЛПНЩ також виявляються у здорових людей і можуть захищати від атеросклерозу та ССЗ. Більшість CD4 $^{+}$ Т-клітин при атеросклеротичних ураженнях є Т-клітинами пам'яті (CD45RO $^{+}$) і реагують

на окс-ЛПНЩ, виробляючи запальні цитокіни. Багато імуногенних епітопів, отриманих з ApoB миші, були ідентифіковані та використані як антигени вакцини проти атеросклерозу на тваринних моделях [17].

1.1.2. Роль окремих фракцій холестерину

Існує багато доказів генетичних і клінічних досліджень (переважно випробування, де статини використовувалися для зниження рівня холестерину), що вказують на зв'язок між холестерином і серцево-судинними захворюваннями [18]. Зокрема, зниження рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) при терапії статинами продемонструвало успішне зниження смертності від інфаркту міокарда та ішемічному інсульті. Однак існують й інші ліпопротеїди, які беруть участь у регуляції та транспортуванні холестерину та харчових ліпідів, та кожен з них має свій внесок у структуру серцево-судинних захворювань [19].

Зростання клінічних даних свідчить про підвищення рівня загального холестерину на ранніх стадіях ССЗ, а зниження частоти серцево-судинних подій та необхідність в реваскуляризації відмічається, коли використовуються методи лікування, що успішно знижують рівень холестерину ЛПНЩ. Двадцять одне дослідження, що порівнювало терапію статинами з контролем у мета-аналізі Cholesterol Treatment Trialists' (СТТ), показало, що зниження ЛПНЩ на 1,0 ммоль/л прирівнюється до зменшення серцевих нападів майже на 25% [20, 21]. Інтерес до окисленої форми ЛПНЩ у контексті атеросклерозу виник після спостережень, що макрофаги легко накопичують ефіри холестерину *in vitro*, і це призвело до концепції, що модифікація ЛПНЩ відіграє ключову роль в атерогенезі. Відтоді роль окислених ЛПНЩ у ССЗ набула значного розвитку, а також їхня взаємодія з макрофагами та утворення пінистих клітин макрофагів, наповнених холестерином. Було показано *in vitro*, що окислені ЛПНЩ мають прозапальну дію на моноцити, стимулюючи поляризацію макрофагів та посилюючи імунну відповідь. Нещодавно було показано, що циркулюючі

моноцити можуть за певних умов, таких як постпрандіальна ліпемія або вплив ліпопротеїнів, що не є ЛПВЩ, також накопичувати внутрішньоклітинний нейтральний ліпід. Однак біологічне значення або доля цих так званих пінистих моноцитів залишається неясним. Рівні циркулюючого окисленого ЛПНЩ можуть також підвищуватися при серцево-судинних захворюваннях, релевантність яких ще належить до кінця дослідити [22].

Інші форми холестерину включають ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), які негативно корелюють із підвищеним ризиком ССЗ. Механізм, за допомогою якого ЛПВЩ, як вважають, справляє кардіопротекторну дію, включає здатність видаляти холестерин із клітин, процес, відомий як «зворотний транспорт холестерину» і, отже, можуть робити це з насичених ліпідами пінистих клітин. ЛПВЩ сприяють витоку холестерину з клітин, опосередкованому взаємодією через касетні транспортери, що зв'язують АТФ (ABCA1, ABCG1). Окрім цього, ЛПВЩ також мають протизапальну дію шляхом зниження ендотеліальної експресії VCAM-1, збільшення виробництва ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), зниження експресії CD11b та міграції моноцитів, а також через зниження регуляції TLR-залежного продукування прозапальних цитокінів у макрофагах. Однак нещодавно, після використання менделівської рандомізації у пацієнтів із втратою функції однонуклеотидних поліморфізмів, пов'язаних із підвищеним рівнем ЛПВЩ у плазмі цей зв'язок піднявся під сумнів. У цих пацієнтів не спостерігалось зменшення серцево-судинних подій. Ці висновки додатково підтверджуються невдачею клінічних випробувань співвіднести підвищення рівня ЛПВЩ із зменшенням серцево-судинних подій, що свідчить про те, що важливим є функціонування ЛПВЩ, а не просто їх рівень у плазмі крові [23].

Хіломікрони становлять найбільшу частину харчових ліпідів під час транспортування. Упаковані разом в ентероциті, вони складаються переважно з жирних кислот, естерифікованих для транспортування у вигляді тригліцеридів, фосфоліпідів, холестерину та ефірів холестерину. Після перенесення жирних кислот до м'язової або жирової тканини ці частинки тепер називаються

залишками хіломікронів і очищаються печінкою. Ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ) відповідають за транспортування холестерину та значної частки тригліцеридів після очищення харчових ліпідів печінкою. Відомо, що субмножини моноцитів по-різному накопичують нейтральні ліпіди у відповідь на інкубацію ЛПДНЩ і що це може погіршити нормальну цитоскелетну активність і міграцію моноцитів до запального стимулу, а також може збільшити адгезію ендотелію. Ранні гіпотези припускали, що ці залишки та невеликий компонент холестерину насправді сприяють розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань. Інтерес до цієї гіпотези нещодавно відновився. Пропонують вимірювати тригліцериди не натщесерце як незалежний предиктор серцево-судинних подій. Роль харчового джерела тригліцеридів, особливо з дієт, багатих насиченими жирами, нещодавно стала предметом дебатів. Мета-аналізи поставили під сумнів роль дієтичних рекомендацій, які відстоюють «знежирені» дієти, фактично припускаючи, що зв'язок між насиченими жирами та серцево-судинними захворюваннями не такий очевидний, як вважалося раніше. Хоча підтримка залишається для збільшення споживання поліненасичених і мононенасичених жирів [24].

1.2. Ішемічна хвороба серця.

1.2.1. Епідеміологія ішемічної хвороби серця

Серцево-судинні захворювання є причиною приблизно однієї третини смертей у всьому світі [25]. Серед серцево-судинних захворювань ішемічна хвороба серця (ІХС) є найбільш поширеною [26]. Дійсно, ІХС визнається важливою загрозою для сталого розвитку в 21 столітті. Очікується, що зростання захворюваності на ІХС продовжуватиметься не лише через збільшення поширеності ожиріння, діабету та метаболічного синдрому, але й через старіння населення. Останні два десятиліття стали свідками стрімкого

зростання глобального старіння населення. Дійсно, Організація Об'єднаних Націй оцінює збільшення населення у віці старше 65 років з 1/11 у 2019 році до 1/6 до 2050 року. Виникаючі проблеми з соціальними стосунками, психологічний стрес і менше шести годин сну на добу також сприяють ІХС у нинішнього покоління. Швидка урбанізація та глобалізація в країнах з низьким і середнім рівнем доходу призвели до зміни смертності та інвалідності, пов'язаних із різними видами захворюваннями: від інфекційних захворювань до неінфекційних захворювань, таких як ІХС. Прогнози поширеності, засновані на прогнозних моделях, показують, що до 2030 року поширеність ІХС може зрости до 1845 на 1000 000, а якщо брати по верхній межі достовірності, то і до 1917 на 100 000.

Чоловіча стать є загальновідомим фактором ризику, отже, поширеність ІХС була вищою у чоловіків порівняно з жінками (1786 проти 1522 випадків на 100 000). Ця різниця присутня у всіх вікових групах. Вік початку захворювання також є більш раннім у чоловіків. Захворюваність зростає з четвертого десятиліття життя і не знижується після цього, що відображає роль віку як фактора ризику. Поширеність залишається вищою за захворюваність для всіх вікових груп, що свідчить про хронічний характер ІХС. ІХС залишається основною причиною смерті та передчасної смертності в усьому світі, причому економічний розвиток і урбанізація мають найбільший вплив на розвиток захворювання. Причини ІХС добре встановлені, включаючи фактори ризику, такі як: висококалорійна оброблена їжа, стрес, малорухливий спосіб життя та куріння сигарет, тому агресивні профілактичні заходи виправдані для контролю над цим лихом сучасного життя [27].

Згідно з даними Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) від грудня 2019, смертність від ІХС у світі за період з 1990 по 2019 рік включно склала 16.17% від усіх причин смерті (рисунок 1.1). В Україні ж смертність від ІХС за той самий період склала 46.65% (рисунок 1.2). Що ще раз наголошує на важливості профілактичних та лікувальних заходів, спрямованих на подолання серцево-судинних захворювань в цілому та ІХС зокрема [28].

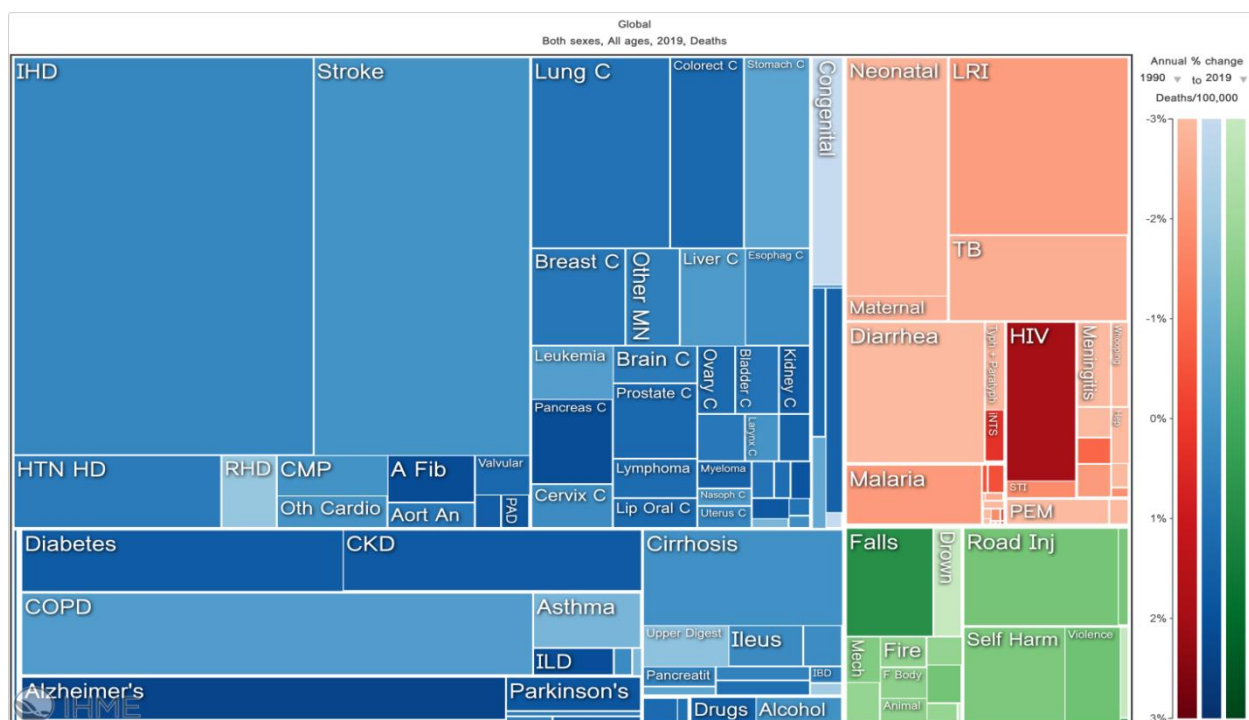


Рисунок 1.1 - Причини смерті в світі в період з 1990 до 2019 року включно, згідно з даними Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD compare. [Dec;2019]. (IHD, Ischemic Heart Disease — IXC).

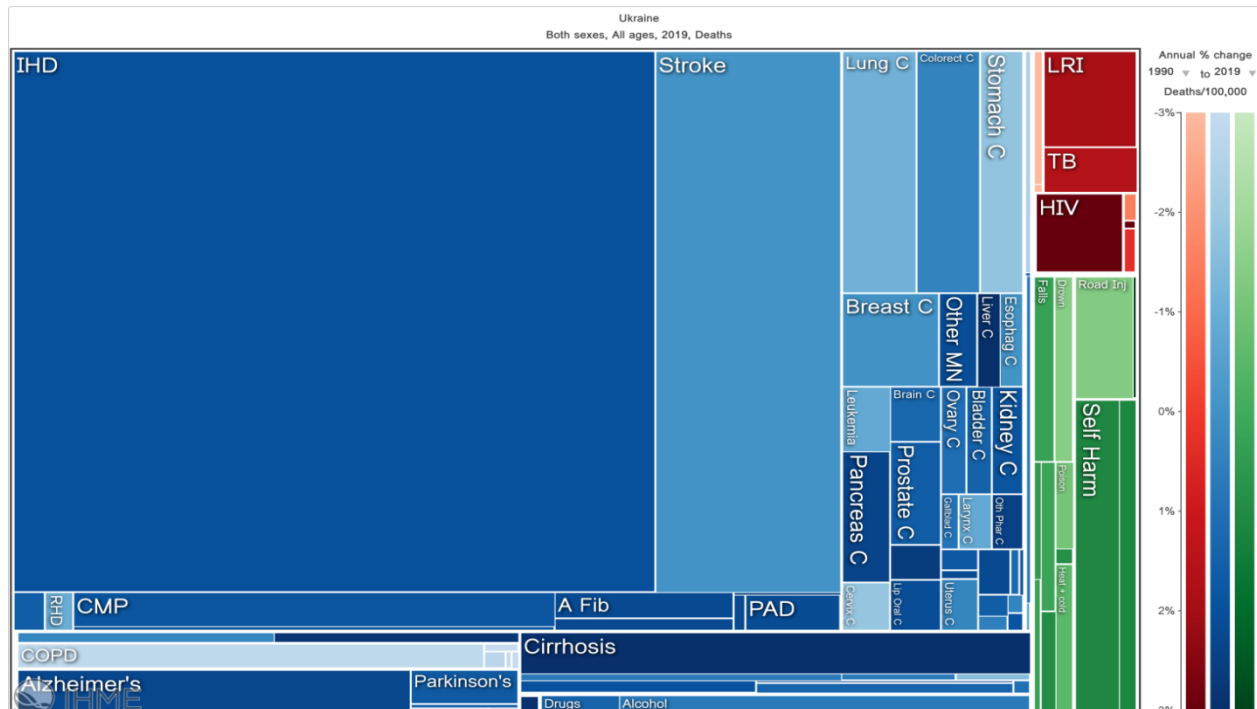


Рисунок 1.2 - Причини смерті в Україні в період з 1990 до 2019 року включно, згідно з даними Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD compare. [Dec;2019]. (IHD, Ischemic Heart Disease — IXC).

1.2.2. Медикаментозна та оперативна стратегії лікування ішемічної хвороби серця

При виборі методу лікування пацієнта з ІХС завжди виникає питання, яку тактику лікування обрати: консервативну чи оперативну. Для того, щоб кваліфіковано відповісти на це питання, для початку слід визначити, до якої категорії належить пацієнт. По-перше, слід вивчити результати коронарографії, а саме – це кількість, протяжність і ступінь ураження коронарних артерій. По-друге, з'ясувати, чи є у пацієнта цукровий діабет. По-третє, чи є у пацієнта ішемічна кардіоміопатія. До цієї категорії належать пацієнти з фракцією викиду лівого шлуночка (ЛШ) нижче 30-35%. Залежно від цих критеріїв слід звертатися до відповідних рандомізованих багатоцентрових досліджень (трайлів).

Дослідження “Details of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS-II)” включало 611 пацієнтів, рандомізованих для проведення АКШ зі штучним кровообігом (n=203), черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ)(n=205) або медикаментозної терапії (МТ)(n=203). Основними кінцевими точками були загальна смертність, інфаркт міокарда із зубцем Q або рефрактерна стенокардія, що потребувала реваскуляризації. Під час 5-річного спостереження первинні кінцеві точки спостерігалися у 21,2% пацієнтів, які перенесли АКШ, порівняно з 32,7% пацієнтів, які отримували ЧКВ, і 36% пацієнтів, які отримували тільки МТ (P=0,0026). Крім того, 9,4% пацієнтів з МТ та 11,2% пацієнтів після ЧКВ пройшли повторні процедури реваскуляризації порівняно з 3,9% пацієнтів з АКШ (P=0,021). Крім того, 15,3%, 11,2% і 8,3% пацієнтів перенесли нефатальний інфаркт міокарда в групах МТ, ЧКВ і АКШ відповідно (P<0,001). Початкові процедурні матеріальні витрати були нижчими для МТ. Проте подальші 5-річні сукупні витрати були нижчими для АКШ. Через 5 років АКШ і стентування мали кращі результати показників якості життя порівняно з МТ. Таким чином, після операції АКШ спостерігалися кращі відтерміновані результати. Показники загальної смертності та повторних коронарних подій були нижчими, а показники якості життя — вищими.

Дослідження можна класифікувати, як трайл серед пацієнтів з багатосудинним ураженням коронарного русла, збереженою фракцією викиду (пацієнти з фракцією викиду ЛШ нижче 35% не брали участі в дослідженні) і, переважно, без супутнього цукрового діабету (пацієнти з цукровим діабетом у вибірці склали 30%) [29, 30].

У дослідження “Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease (FREEDOM)”, було включено пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) і багатосудинним ураженням коронарного русла, яким виконувалися операція аортокоронарного шунтування (АКШ) або черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) покритими стентами. 1900 пацієнтів дали письмову інформовану згоду та пройшли рандомізацію у 140 міжнародних центрах. Спостереження тривало в середньому 3.8 років. Первинний результат (комбінація смерті з будь-якої причини, нефатального інфаркту міокарда (ІМ) та нелетального інсульту) зустрічався частіше в групі ЧКВ ($p = 0,005$); 26,6% у групі ЧКВ та 18,7% у групі АКШ. Користь АКШ була зумовлена відмінностями в частоті як ІМ ($p < 0,001$), так і смерті від будь-якої причини ($p = 0,049$). Інсульт був більш частим у групі АКШ, 2,4% у групі ЧКВ та 5,2% у групі АКШ ($p = 0,03$). Більшість інсультів (87%) були ішемічними, а 13% – геморагічними. Таким чином, у пацієнтів з цукровим діабетом і ішемічною хворобою серця операція АКШ давала кращі результати, ніж ЧКВ, оскільки вона суттєво знижувала рівень смертності та ІМ, навіть не зважаючи на більший відсоток нелетальних інсультів. Дослідження можна класифікувати, як трайл серед пацієнтів з багатосудинним ураженням коронарного русла, збереженою фракцією викиду (пацієнти з фракцією викиду ЛШ нижче 35% складали 2% популяції) і супутнім цукровим діабетом (першого та другого типу) [31, 32].

Для дослідження “Surgical Treatment for Is Chemic Heartfailure (STICH)” було рандомізовано 1212 пацієнтів, за якими спостерігали в середньому 9.8 років. Операцію АКШ з призначенням подальшої оптимальної медикаментозної терапії отримали 610 пацієнтів, а 602 - лише оптимальну медикаментозну

терапію (МТ). Всі пацієнти мали знижену фракцію викиду ЛШ — 35% і нижче. У групі АКШ спостерігалася менша кількість госпіталізацій за будь-якими причинами як у періоді до першої події (349 АКШ проти 383 МТ, $p=0,03$), так і в повторній події (1199 АКШ проти 1350 МТ, $p<0,001$). Це було зумовлено меншою кількістю серцево-судинних госпіталізацій (744 проти 968, $p<0,001$); з яких більшість були для терапії СН (395 проти 512, $p<0,001$). Результати дослідження STICH продемонстрували, що АКШ з подальшим збереженням терапії СН пов'язано зі значним зниженням смертності від усіх причин, смертності від серцево-судинних захворювань та повторних госпіталізацій щодо серцевої недостатності порівняно з ізольованою МТ у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією. Дослідження можна класифікувати, як трайл серед пацієнтів з багатосудинним ураженням коронарного русла та зниженою фракцією викиду (пацієнти з фракцією викиду ЛШ нижче 35%) [33, 34].

Враховуючи вищевикладене, можна зробити висновок про те, що АКШ є оптимальною стратегією як для пацієнтів із збереженою фракцією викиду ЛШ, так і для пацієнтів із цукровим діабетом. А для пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією, найкращою стратегією є АКШ із подальшою медикаментозною терапією серцевої недостатності.

1.3. Аорто-коронарне шунтування

1.3.1 Покази до проведення хірургічної реваскуляризації

В звичайній практиці, аортокоронарне шунтування (АКШ) розглядається, як стратегія реваскуляризації, яка показана пацієнтам з багатосудинним ураженням коронарних артерій (три й більше), особливо у пацієнтів із складними ураженнями та високими показниками SYNTAX, у пацієнтів із цукровим діабетом і систолічною дисфункцією лівого шлуночка [35].

Однак, якщо звернутися до “2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization”, можна отримати більш різнобічний погляд на

проблему. Рішення щодо коронарної реваскуляризації у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) мають ґрунтуватися на клінічних показаннях, незалежно від статі, раси чи етнічного походження. Пацієнтам, яким розглядається коронарна реваскуляризація та для яких оптимальна стратегія лікування невідома, рекомендується підхід мультидисциплінарної команди фахівців – Heart team. Рішення щодо лікування мають бути зосередженими на конкретному пацієнті, включати вподобання та цілі пацієнта та включати спільне прийняття рішень. Слід зазначити, що функціонування Heart team є звичайною практикою при розгляді варіантів лікування пацієнтів з ІХС в «НПЦ ПКМ» ДУС. Пацієнтам зі значним ураженням стовбура лівої коронарної артерії показана хірургічна реваскуляризація (АКШ або стентування) для покращення виживаності порівняно з тією, яку можна досягти за допомогою медикаментозної терапії. Оновлені дані сучасних досліджень доповнюють старіші докази відносно переваг реваскуляризації щодо смертності у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця, нормальною фракцією викиду лівого шлуночка та трисудинним ураженням коронарного русла. Хірургічна реваскуляризація (АКШ) може бути доцільною для покращення виживання. Користь виживаності при черезшкірній реваскуляризації (ЧКВ) невизначена. Рішення про реваскуляризацію ґрунтується на розгляді складності захворювання, технічній здійсненності лікування та обговоренні Heart team. Рішення щодо реваскуляризації у пацієнтів з цукровим діабетом і багатосудинною ішемічною хворобою серця також оптимізуються за допомогою Heart Team. Пацієнтам з цукровим діабетом, які мають трисудинне ураження, необхідно провести хірургічну реваскуляризацію; черезшкірне коронарне втручання можна розглянути, якщо вони є поганими кандидатами на операцію АКШ [36, 37].

1.3.2. Аорто-коронарне шунтування зі штучним кровообігом та без штучного кровообігу

АКШ є найпоширенішою операцією на відкритому серці [38]. Тільки США щорічно проводиться понад 200 000 таких операцій [39]. Це пов'язано з високим поширенням коронарного атеросклерозу та пов'язаними з цим наслідками. На сьогоднішній день традиційне аортокоронарне шунтування залишається золотим стандартом хірургічної реваскуляризації коронарних артерій. Однак ця усталена методика часто пов'язана з побічними ефектами, як от: системне запалення, неврологічна дисфункція, дисфункція нирок та інші післяопераційні ускладнення. Застосування штучного кровообігу і кардіоплегічної зупинки серця є значними тригерами цих несприятливих періопераційних подій. АКШ без ШК (offpump) — це альтернативна технологія, яка дозволяє уникнути використання ШК, перетискання аорти та зупинки кардіоплегії та може зменшити частоту побічних ефектів, особливо у пацієнтів із групою високого ризику та літніх пацієнтів. Однак інші побічні ефекти були пов'язані з offpump. Відповідно до рандомізованого дослідження On/Off Bypass (ROOBY), offpump був пов'язаний з вищою частотою неповної реваскуляризації та гіршим довгостроковим результатом. Якщо розібратися більш детально, можна відмітити, що у пацієнтів після АКШ з ШК неповна реваскуляризація зустрічається рідше, ніж у пацієнтів, прооперованих без ШК. Крім того, пацієнти, прооперовані з ШК мають значно більшу кількість дистальних анастомозів порівняно з пацієнтами offpump [40, 41]. Аорто-коронарне шунтування off-pump може збільшити частоту повторної реваскуляризації на 38% порівняно з АКШ onpump [42]. Це пов'язано з тим, що хірург під час накладання коронарного анастомозу перебуває у більш комфортних умовах у порівнянні з offpump. Він не має обмежень у часі на виконання процедури, зона анастомозу завжди виведена в ідеальну зону візуалізації, що позитивно впливає на якість анастомозу. На даний момент віддається перевага операціям зі штучним кровообігом. Так, в світі близько 80% аорто-коронарних шунтувань виконуються зі штучним кровообігом, а без — тільки 20%.

Якщо розглянути питання on/off pump з погляду хірурга, можна відмітити, що показання до проведення операцій із ШК чи без ШК збігаються лише в 70%.

Більшість хірургів віддають перевагу операціям з ШК для пацієнтів з вираженою лівошлуночковою недостатністю, супутньою судинною патологією. Операції ж без ШК - для пацієнтів з високим ризиком інсульту, нирковою чи дихальною недостатністю, злоякісними новоутвореннями, порушенням коагуляції [43].

З моменту впровадження коронарного шунтування було запропоновано безліч змін для покращення результатів та зниження ризиків: АКШ на працюючому серці без штучного кровообігу, повна реваскуляризація з використанням променевої артерії, складові Y- або T-шунти з лівою внутрішньою грудною артерією, невелика передньобокова торакотомія. Проте, результати, отримані від цих методів, не завжди задовільні. Тому, в переважній більшості випадків, нині АКШ виконується зі штучним кровообігом (ШК). Крім того, операція, як і раніше, виконується із серединної стернотомії, застосовується кардіopleгія, для шунтування використовуються трансплантати підшкірної вени [44].

1.4. Ускладнення аорто-коронарного шунтування та їх корекція

1.4.1. Ускладнення аорто-коронарного шунтування

При хірургічній реваскуляризації міокарда у хворих на ІХС на періопераційний стан гемодинаміки впливають ІХС пацієнта, складність хірургічного втручання, запальна реакція на екстракорпоральний кровообіг та необхідність періопераційної антикоагуляції [45].

Системна запальна відповідь, що виникає під час проведення ШК, пов'язана з низкою специфічних факторів, що надають системний вплив на організм: хірургічна травма, контакт крові з чужорідною поверхнею контурів апарату ШК, ішемічні реперфузійні пошкодження, гіпотермія, гемодилуція внаслідок використання розчинів. та первинного наповнення контуру ШК.

Синдром системної запальної відповіді викликає зміни серцевого викиду, доставки та споживання кисню.

Обов'язковим етапом у процесі проведення екстракорпорального кровообігу є індукована зупинка серця та пов'язаний із цим період загальної ішемії. Тому під час виконання операцій аорто-коронарного шунтування за умов штучного кровообігу розвивається гостра серцева недостатність у той чи іншій мірі вираженості. Незважаючи на постійне удосконалення методів штучного кровообігу, анестезії та кардіопротекції, частота інтраопераційного інфаркту міокарда зустрічається від 2 до 7,2% випадків, гостра серцева недостатність – від 2,7 до 51,2%, гострі порушення серцевого ритму – від 2,6%.

Пацієнти після кардіохірургічного втручання, як правило, потребують післяопераційної гемодинамічної підтримки упродовж декількох годин. Вони седовані і знаходяться на продовженій штучній вентиляції легень (ШВЛ) у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), і отримують інфузійну терапію упродовж певного періоду часу [46].

Незважаючи на колосальний розвиток моніторингу, діагностичної апаратури, хірургічної техніки, анестезіологічних методик, у периопераційному періоді, як і раніше, виникають ускладнення. До 14% пацієнтів звертаються до відділення невідкладної допомоги протягом 30 днів після виписки з післяопераційними ускладненнями. Серед них такі, як інфекції груднини, пневмонія, тромбоемболічні явища, неспроможність шунта, фібриляція передсердь, легенева гіпертензія, перикардіальний випіт, гостре порушення мозкового кровообігу, ушкодження нирок, абдомінальний ішемічний синдром та гемодинамічна нестабільність [47].

Незважаючи на успішну реваскуляризацію, не всі пацієнти залишаються вільними від симптомів серцевої недостатності (СН). Підраховано, що 10% всіх пацієнтів потребують повторної госпіталізації протягом 30 днів після виписки, найчастішою причиною цього є СН. Більше того, протягом 30 днів після операції у деяких пацієнтів СН зберігається, незважаючи на оптимальну медикаментозну терапію. Враховуючи, що гостра серцева недостатність стала

основною причиною смертності після операцій на серці в цілому та операції АКШ, зокрема, найгрізнішим ускладненням після операції АКШ зі штучним кровообігом залишається розвиток гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН). Порушення функції лівого шлуночка призводить до періопераційного синдрому низького серцевого викиду, внаслідок чого багатьом пацієнтам може знадобитися інотропна або механічна підтримка протягом кількох годин або днів після операції [48].

Виникнення ГЛШН спонукало до пошуку вирішення проблеми загалом та проведення цього дослідження зокрема. А це дослідження спрямоване на прогнозування, профілактику та ефективніше лікування ГЛШН. Крім того, ще однією напрямленістю було вивчення нових варіантів діагностики ГЛШН, а також критеріїв констатації стабілізації гемодинаміки після ГЛШН.

1.4.2. Діагностика гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів, які перенесли аорто-коронарне шунтування зі штучним кровообігом

Переважає більшість випадків ГЛШН виникає інтраопераційно, коли груди́на/міжребер'я ще розведені. Операційна бригада, що має достатній досвід, може *ad oculus* оцінити зміну контрактильності серця і порушити питання про призначення інотропної підтримки, беручи до уваги наявність гіпотензії (середній артеріальний тиск нижче 60 мм рт.ст.) та/або брадикардії (власний ритм із ЧСС нижче 60 уд/хв), венозної гіпертензії (центральний венозний тиск вище 15 мм рт. ст.). Але, остаточну відповідь на це питання може дати проведення черезстравохідного ЕхоКГ (зниження глобальної скоротливості, поява нових зон а-, гіпокінезів), вимірювання рівня лактату, визначення венозної сатурації та/або артеріо-венозної сатураційної різниці, парціального тиску кисню у венозній крові, розрахунок аніонного проміжку [49].

Лактат є основним побічним продуктом анаеробного гліколізу. Молочна кислота може накопичуватись у випадку, якщо вона виробляється швидше, ніж

печінка встигає її утилізувати. Коли її вміст у крові значно підвищується, настає лактацидоз (А та В). Нормальний рівень лактату 0,5 – 3,5 ммоль/л. Розрізняють помірні коливання: 3,5 – 4,5 ммоль/л, значні – 4,5 – 8,0 ммоль/л та критичні – >8,0 ммоль/л. Лактацидоз А найбільш поширений і асоційований з факторами, що викликають недостатнє захоплення кисню легкими або уповільнений кровообіг, що призводить до зменшення постачання тканин киснем та розвитку циркуляторно-метаболического синдрому. Лактацидоз А може виникати як наслідок шоку внаслідок отриманої травми або сильної крововтрати, сепсису, інфаркту, застійної серцевої недостатності, тяжких легеневих або респіраторних захворювань, набряку легень, тяжких форм анемії. Тобто, при ГЛШН більш очікуваним є лактацидоз А. Але, існує і лактацидоз В. Він не пов'язаний із надходженням кисню до тканин, є наслідком підвищеної потреби в кисні через порушення обміну речовин. Лактацидоз В розвивається при нирковій, печінковій недостатності, цукровому діабеті, лейкемії, хворобах, пов'язаних із збереженням глікогену (глюкозо-6-фосфатазна недостатність), надходженням медикаментів і токсинів (саліцилати, метформін, ціаніди, метанол), станом після інтенсивних фізичних навантажень. Показанням до призначення інотропної підтримки є підвищення рівня лактату вище 4,5 ммол/л. Враховуючи все вищезгадане, потрібно дуже виважено підходити до інтерпретації рівня лактату, і перед прийняттям рішення оцінювати доопераційний рівень цього показника [50].

Венозна сатурація (SvO_2) в нормі перебуває у межах 65-70%. Зниження цього показника свідчить про уповільнення кровотоку та більшу екстракцію кисню тканинами. Зниження SvO_2 нижче 60-65%, як правило, свідчить про зниження насосної функції серця та потребує призначення інотропної підтримки. Однак існують випадки, коли не можна акцентуватися на показникові SvO_2 у чистому вигляді. Якщо пацієнт має порушення альвеолярно-капілярного транспорту внаслідок хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) або наслідків вірусних пневмоній, вроджену ваду серця зі змішуванням кіл кровообігу; у разі слід враховувати не венозну сатурацію, а

показник артеріо-венозної сатураційної різниці. У нормі він становить 30%. Зниження нижче 25 є показанням до призначення інотропної підтримки [51].

Парціальний тиск кисню у венозній крові (PvO_2) у нормі становить 40 мм рт.ст і вище. Механізм формування PvO_2 ідентичний SvO_2 . Зниження нижче 35 мм рт. ст. - показання до застосування катехоламінів [52].

Аніонний проміжок (АП) - різниця концентрацій Na^+ та суми концентрацій Cl^- і HCO_3^- . У фізіологічних умовах вона дорівнює 8-12 мекв/л. Величина АП є основою поділу ацидозів. При гіперхлоремічному ацидозі величина АП приблизно дорівнює 12 мекв/л. Цей патологічний стан розвивається внаслідок втрати лугів. При нормохлоремічному ацидозі АП > 12 мекв/л. Причини: наявність у плазмі аніонів, які рутинно не визначаються – лактатний, ацетооцтовий, метаболіти алкоголю. Даний стан у кардіохірургічній практиці найчастіше асоціюється з підвищенням рівня лактату. Саме підвищення АП вище 12 мекв/л є показанням до призначення інотропної підтримки [53].

Вищеперелічені фактори зведені в таблицю (таблиця 1.1). Наявність 6 з 11 факторів - показання до призначення інотропної підтримки після АКШ з ШК.

Таблиця 1.1 - Фактори верифікації гострої лівошлуночкової недостатності

Показник	Значення
Візуальна оцінка: зниження контрактильності серця	+
Середнє АТ, мм рт.ст.	< 60
ЧСС (власний ритм), уд/хв	< 60
ЦВТ, мм рт. ст.	> 15
ЕхоКГ: зниження ФВ ЛШ	+
ЕхоКГ: поява нових зон а-, гіпокінезів ЛШ	+
Венозна сатурація (SvO_2), %	$<60-65$
Артеріо-венозна сатураційна різниця ($SaO_2 - SvO_2$), %	<25

Продовження таблиці 1.1.

Показник	Значення
Парціальний тиск кисню в венозній крові (PvO ₂), мм рт.ст.	<35
Лактат, ммоль/л	>4.5
Аніонний проміжок, мекв/л	> 12

1.4.3 Корекція гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів, які перенесли аорто-коронарне шунтування зі штучним кровообігом

Для корекції ГЛШН застосовуються медикаметозні та апаратні методи лікування.

Для медикаментозного лікування ГЛШН після операцій з ШК застосовують три основні класи препаратів. Перший - це адреноміметики (симпатоміметики, катехоламіни). До цього класу належать дофамін, добутамін, адреналін, норадреналін. Другий – інгібітори фосфодіестерази. Це такі препарати, як мілінон, амринон, еноксимон. Третій – сенсібілізатори кальцію. Найвідоміший у класі – левосимендан [54].

Адреноміметики (катехоламіни) опосередковують свою серцево-судинну дію переважно через α_1 , β_1 , β_2 та дофамінергічні рецептори, вираженість дії та пропорції яких модулюють фізіологічні реакції інотропів та пресорів в окремих тканинах. Стимуляція β_1 -адренорецепторів призводить до посилення скорочувальної здатності міокарда за рахунок Ca²⁺-опосередкованого полегшення зв'язування актин-міозинового комплексу з тропонином С і збільшення частоти серцевих скорочень за рахунок активації Ca²⁺-каналів. Стимуляція β_2 -адренорецепторів на гладком'язових клітинах судин за допомогою іншого внутрішньоклітинного механізму призводить до збільшення поглинання Ca²⁺саркоплазматичною мережею та розширення судин. Активація α_1 -адренорецепторів на гладком'язових клітинах артеріальних судин

призводить до скорочення гладких м'язів та збільшення загального периферичного судинного опору (ЗПСО). Нарешті, стимуляція дофамінергічних рецепторів D1 та D2 у нирках та внутрішній судинній мережі призводить до розширення ниркових та брижових судин через активацію складних систем вторинних месенджерів [55].

Дофамін (допмін, допамін), ендогенний центральний нейромедіатор, є безпосереднім попередником норадреналіну на шляху синтезу катехоламінів. При терапевтичному застосуванні він діє на дофамінергічні та адренергічні рецептори, викликаючи багато клінічних ефектів. У малих дозах (від 0,5 до 3 мкг/кг/хв) відбувається стимуляція дофамінергічних постсинаптичних рецепторів D1, сконцентрованих у коронарному, нирковому, брижовому та церебральному ложах, а також пресинаптичних рецепторів D2, присутніх у судинній мережі і судинах та посилення припливу крові до цих тканин. У середніх дозах (від 3 до 10 мкг/кг/хв) дофамін слабо зв'язується з β 1-адренорецепторами, сприяючи вивільненню норадреналіну та інгібуючи зворотне захоплення в пресинаптичних симпатичних нервових закінченнях, що призводить до збільшення скоротливості серця та збільшення ЧСС з помірним збільшенням судинного опору. При більш високих швидкостях інфузії (від 10 до 20 мкг/кг/хв) домінує опосередкована α 1-адренорецепторами вазоконстрикція. До побічних ефектів належать: тяжка гіпертензія (особливо у пацієнтів, які приймають неселективні β -адреноблокатори), шлуночкові аритмії, ішемія міокарда, ішемія/некроз тканин (внаслідок екстравазації на фоні високих доз дофаміну) [55].

Добутамін являє собою синтетичний катехоламін з сильною спорідненістю як до β 1-, так і до β 2-рецепторів, з якими він зв'язується у співвідношенні 3:1. Маючи кардіостимулюючу дію на β 1-рецептори, добутамін є потужним інотропом з більш слабкою хронотропною активністю. Зв'язування з гладкими м'язами судин призводить до комбінованого α 1-адренергічного агонізму і антагонізму, а також до β 2-стимуляції, тому чистий судинний ефект

часто виявляється у помірному розширенні судин, особливо при нижчих дозах (≤ 5 мкг/кг/хв). Дози до 15 мкг/кг/хв збільшують скорочувальну здатність серця без значного впливу на периферичний опір, ймовірно, через врівноважуючі ефекти $\alpha 1$ -опосередкованої вазоконстрикції та $\beta 2$ -опосередкованої вазодилатації. Серед побічних ефектів слід відзначити тахікардію, підвищення частоти скорочень шлуночків у пацієнтів з фібриляцією передсердь, шлуночкові аритмії [56].

Адреналін являє собою ендogenousний катехоламін з високою спорідненістю до $\beta 1$ -, $\beta 2$ - та $\alpha 1$ -рецепторів, присутнім у гладких м'язах серця та судин. β -адренергічні ефекти більш виражені при введенні низьких доз (0.05 – 0.1 мкг/кг/хв), а $\alpha 1$ -адренергічні ефекти - при більш високих дозах (0.1 – 0.5 мкг/кг/хв). Коронарний кровотік посилюється за рахунок збільшення відносної тривалості діастолі при вищій частоті серцевих скорочень та за рахунок стимуляції міоцитів вивільненням місцевих вазодилататорів, які значною мірою врівноважують пряме $\alpha 1$ -опосередковане звуження коронарних судин. Артеріальний та венозний легеневий тиск підвищується за рахунок прямого звуження легеневих судин та збільшення легеневого кровотоку. Тривале введення адреналіну у високих дозах може викликати пряме пошкодження серця внаслідок порушення цілісності стінок артерій, що спричиняє вогнищевий некроз ділянок міокарда, що скорочується, а також внаслідок прямої стимуляції апоптозукардіоцитів. До побічних ефектів слід віднести: шлуночкові аритмії, тяжку гіпертензію, що часто призводить до цереброваскулярних крововиливів, ішемію міокарда, раптову серцеву смерть [57].

Норадреналін, головний ендogenousний нейротрансмітер, що вивільняється постгангліонарними адренергічними нервами, є потужним агоністом $\alpha 1$ -адренорецепторів зі скромною активністю β -агоністів, що робить його потужним вазоконстриктором з менш потужними прямими інотропними властивостями. Призначається у дозах 0.2 – 1 мкг/кг/хв. Норадреналін в першу

чергу збільшує систолічний, діастолічний та пульсовий тиск та надає мінімальний загальний вплив на серцевий викид. Крім того, цей агент має мінімальний хронотропний ефект, що робить його привабливим для використання за умов, коли стимуляція серцевого ритму може бути небажаною. Коронарний кровотік збільшується внаслідок підвищення діастолічного артеріального тиску та непрямой стимуляції кардіоміоцитів, які вивільняють місцеві вазодилататори. Тривала інфузія норадреналіну може чинити пряму токсичну дію на кардіоміоцити, викликаючи апоптоз за рахунок активації протеїнкінази А та збільшення цитозольного притоку Ca^{2+} . Побічні ефекти: аритмія, брадикардія, ішемія периферичних тканин (частіше, пальців), гіпертензія (особливо у пацієнтів, які отримували неселективні β -адреноблокатори) [58].

Фосфодіестераза 3 – це внутрішньоклітинний фермент, пов'язаний із саркоплазматичним ретикуломом кардіоміоцитів та гладкою мускулатурою судин, який розщеплює цАМФ до АМФ. Інгібітори фосфодіестерази (ІФДЕ) підвищують рівень цАМФ, інгібуючи його розпад у клітині, що призводить до збільшення скоротливості міокарда за рахунок збільшення внутрішньоклітинної концентрації цАМФ. Ці агенти є потужними інотропами та вазодилататорами, крім того, вони покращують діастолічну релаксацію, тим самим знижуючи переднавантаження, постнавантаження та ЗПСО. Усі препарати цього класу мають один механізм дії, відрізняється лише спосіб введення та дози [59].

Перед інфузією мілринону, необхідна доза навантаження 25 - 75 мкг/кг упродовж 10 - 20 хвилин. У разі виникнення гіпотензії, потрібне зниження дози або збільшення часу введення. Далі проводиться інфузія 0,375 — 0,75 мкг/кг/хв. Мілринон у парентеральній формі має більш тривалий період напіввиведення (від 2 до 4 годин), ніж багато інших інотропних препаратів. Цей препарат є особливо корисним, якщо адренорецептори пригнічені або знижена їх чутливість в умовах хронічної серцевої недостатності або після тривалого

застосування β -агоністів. Однак, спостерігаються і побічні ефекти: шлуночкові аритмії гіпотонія, ішемія міокарда, піруетна тахікардія (Torsade des pointes) [59].

Перед інфузією амринону також необхідна доза навантаження 750 мкг/кг упродовж 2 - 3 хвилин. У разі виникнення гіпотензії також потрібне зниження дози або збільшення часу введення. Далі проводиться інфузія 5 - 10 мкг/кг/хв. Амринон використовується рідше через серйозні побічні ефекти, у тому числі дозозалежну тромбоцитопенію, гепатотоксичність, аритмію, підвищення частоти шлуночкових скорочень при фібриляції передсердь, гіпотензію [56].

Дозування еноксимону, по суті, відповідає 0,1 мілрінону, еноксимон вводять болусом 0,25-0,75 мкг/кг упродовж 10 - 20 хвилин, далі постійною інфузією 1,25 мкг/кг/хв. Препарат екстенсивно метаболізується у печінці з нирковим виведенням активних метаболітів, тому при нирковій або печінковій недостатності дози слід зменшувати. Основними побічними ефектами є нудота та блювання, можливі також порушення функції печінки та тромбоцитопенія.

Сенсибілізатори кальцію – це нещодавно розроблений клас інотропних препаратів, найбільш відомим з яких є левосимендан. Ці препарати мають подвійний механізм дії, який включає сенсибілізацію скоротливих білків кальцієм і відкриття АТФ-залежних калієвих (K^+) каналів. Кальцій-залежне зв'язування з тропоніном С збільшує скоротливість шлуночків без збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} або зниження діастолічної релаксації, що може сприятливо вплинути на енергетику міокарда порівняно з традиційними інотропними методами лікування. Відкриття K^+ -каналів на гладких м'язах судин призводить до артеріолярної та венозної вазодилатації та може забезпечити певний ступінь захисту міокарда під час ішемії. Інфузія левосимендану починається з дози навантаження 12 - 24 мкг/кг упродовж 10 хвилин, далі проводиться введення препарату в дозі 0.05 - 0.2 мкг/кг/хв. Комбінація інотропного ефекту та вазодилатації корисна як при ГЛШН, так і при хронічній серцевій недостатності. Однак, є і ряд побічних ефектів:

виражена гіпотензія, тахікардія, прискорення проведення по атріо-вентрикулярній сполуці [60].

Враховуючи вищеописане, можна зробити висновок, що добутамін має найменшу кількість і вираженість побічних ефектів. Крім того, при вивченні енергетичних ресурсів ураженого міокарда з'ясувалося, що найменший вплив на витрату енергії кардіоміоциту має саме добутамін. Цей препарат на сьогоднішній час є препаратом першої лінії при лікуванні ГЛШН після операцій з ШК.

Добутамін має низку властивостей, що впливають як на кардіоміоцит, так і на провідну систему серця. А саме: інотропний, хронотропний, батмотропний, дромотропний ефекти. Позитивний інотропний ефект – збільшення сили скорочення серця. Позитивний хронотропний ефект — збільшення частоти ритмічних скорочень серця, тобто збільшення його автоматії. Позитивний батмотропний ефект - збільшення збудливості різних структур серця, тобто підвищення здатності кардіоміоцитів відповідати на електричний імпульс. Позитивний дромотропний ефект - підвищення швидкості проведення збудження по атріо-вентрикулярної сполуці [61]. Крім того, він має дозозалежний вплив і на судинний тонус. Так, у дозах вище 7-8 мкг/кг/хв виявляється вазодилатаційний ефект, що, як правило, вимагає призначення васопресорів (найчастіше норадреналін) у малих/середніх дозах для нівелювання цього ефекту.

Коли медикаментозні методи лікування вичерпано, вдаються до застосування апаратних (механічних) методів лікування. До таких відносяться: внутрішньоаортальна балонна контрпульсація (ВАБК), Left Ventricle Assist Device (LVAD), Impella, екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО).

ВАБК складається із судинного катетера з балоном, встановленим на його дистальному кінці. Балон вводиться через ретроградний прокол стегнової артерії, і його дистальний кінець повинен розташовуватися в низхідній грудній аорті відразу після відходження лівої підключичної артерії. При правильному

розташуванні балон, надутий гелієм, синхронізується з серцевим циклом: надувається під час діастоли і здувається під час систоли, що призводить до посилення коронарного та системного кровотоку під час діастолічного піку, зниження постнавантаження та споживання кисню міокардом, що збігається з швидкою десуфляцією балона на початку систоли. Однак ВАБК не має істотного впливу на величини серцевого індексу та загального периферичного судинного опору. Крім того, застосування даної методики не впливає на госпітальне та пізнє виживання пацієнтів [62].

LVAD - це система, що імплантується та складається з дренажної канюлі, що розташовується у верхівці лівого шлуночка (ЛШ), ежекційної трубки, що знаходиться в аорті і насоса з контролером, які, завдяки своїм мініатюрним розмірам, розміщуються в порожнині перикарда. Постановка проводиться за допомогою торако- чи стернотомії. Система евакуює кров із порожнини ЛШ і переносить її в аорту, тим самим суттєво розвантажує серце та стабілізує гемодинаміку. LVAD імплантується при ГЛШН на тлі різкого збільшення доз інотропів, вазопресорів та розвитку ранніх ознак поліорганної недостатності. Однак цей метод у переважній більшості випадків рекомендований для пацієнтів з хронічною СН і найчастіше є проміжним етапом перед трансплантацією серця [63].

Пристрій Impella є мініатюрним допоміжним пристроєм для шлуночків серця на основі катетера. Використовуючи ретроградний доступ до стегнової артерії, його поміщають у лівий шлуночок через аортальний клапан. Пристрій перекачує кров з лівого шлуночка у висхідну аорту та допомагає підтримувати системний кровообіг з максимальною швидкістю від 2,5 до 5,0 л/хв. Це призводить до майже негайного та стійкого розвантаження лівого шлуночка при одночасній стабілізації гемодинаміки. Цей метод дуже рідко застосовується при ГЛШН після АКШ з ШК. Найчастіше – це лікування гострого інфаркту міокарда, ускладненого кардіогенним шоком та проведення коронарної ангіопластики високого ризику. Крім того, поки що немає даних

рандомізованих контрольованих досліджень, що підтверджують роль системи Impella у зниженні смертності, пов'язаної з кардіогенним шоком [64].

ЕКМО – система, яка здатна одночасно виконувати насосну функцію серця (зовнішній насос, з'єднаний з канюлями з різною конфігурацією) та оксигенацію легень. Для забезпечення роботи системи проводиться канюляція яремної вени та/або стегнової вени/артерії. Конфігурація залежить від потреби у підтримці оксигенації та/або циркуляції. При веноартеріальній ЕКМО кров забирається з вени, насичується киснем і повертається в організм через артерію. Цей тип може використовуватися для підтримки серця та легень. При вено-венозній ЕКМО кров забирається з вени, насичується киснем і повертається у вену. Цей тип використовується, коли підтримки потребують лише легені. З усіх пристроїв, що підтримують черезшкірний кровообіг, ЕКМО є найбільш перспективним з точки зору ефективності, вона забезпечує повну підтримку бівентрикулярної гемодинаміки (до 4 л/хв) та гарантує оксигенацію тканин. Основні обмеження у контексті ГЛШН представлені відсутністю кардіопротекторного ефекту, пов'язаного зі збільшенням постнавантаження, та ризиком ускладнень (ішемічних, геморагічних та септичних), пов'язаних із самою системою [65].

1.5. Протоколи періопераційного ведення пацієнтів

1.5.1 Протокол ERAS

Перші рухи в бік створення стандартизованих протоколів періопераційного ведення пацієнтів були започатковані професором Хенріком Келетом у 1990-х роках. Були створені програми покращеного відновлення або програми «прискореного проходження» пацієнтів в періопераційному періоді. Вони намагалися змінити фізіологічну та психологічну реакцію на серйозну операцію, призводили до зменшення кількості ускладнень і перебування в

лікарні, покращення серцево-легеневої функції, більш раннього відновлення функції кишківника та більш раннього відновлення нормального функціонування організму. Незабаром ці програми були трансформовані в протокол покращеного відновлення після операцій (Enhanced recovery after surgery) ERAS. Цей протокол було розроблено для колоректальної, судинної та торакальної хірургії. Ключові принципи протоколу ERAS включають передопераційне консультування, передопераційне харчування, уникнення післяопераційного голодування та вуглеводного навантаження до 2 годин перед операцією, стандартизовані режими анестезії та знеболення (епідуральна та неопіодна аналгезія) та рання мобілізація. (рисунок 1.3). Протокол зосереджувався на зменшенні підготовки кишківника, стандартизованому графіку годування та стандартизованих схемах знеболення. Незважаючи на значну кількість доказів того, що протоколи ERAS призводять до покращення результатів, вони кидають виклик традиційній хірургічній доктрині, і, як наслідок, їх впровадження відбувається повільно [66, 67].

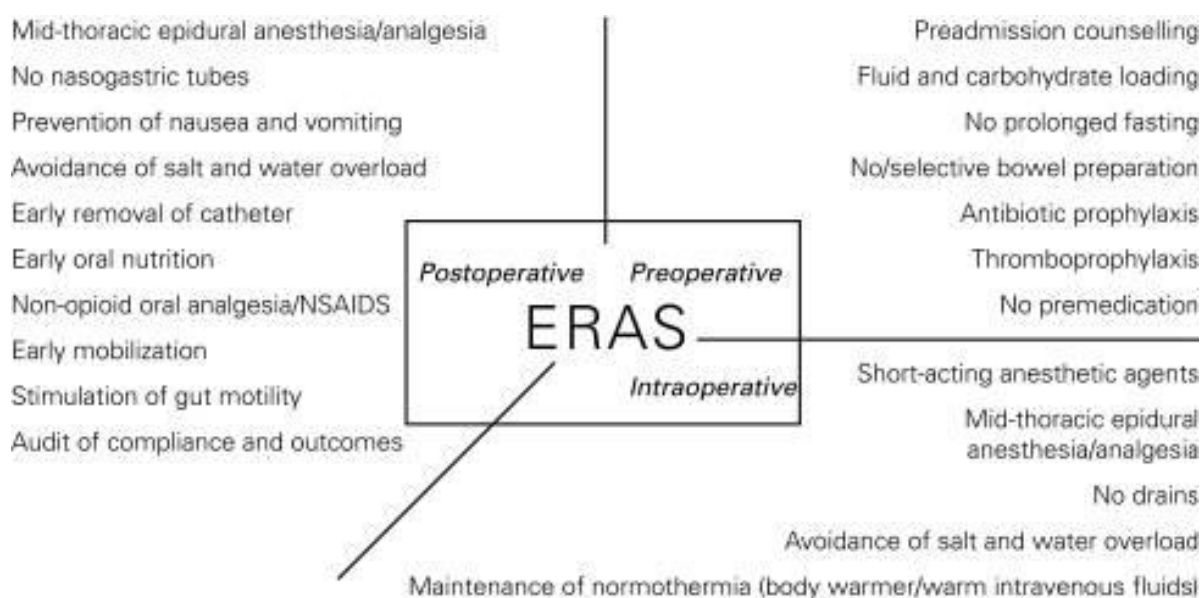


Рисунок 1.3 - Основні положення протоколу ERAS.

1.5.2 Протокол ERAS cardiac (ERACS)

За останні роки в літературі стали з'являтися публікації, у яких описується адаптація протоколу ERAS до кардіохірургічної практики. Такі протоколи мають назву ERAS cardiac або ERACS. Метою створення вони мають наступне: ранню екстубацію, зниження потреби в післяопераційній опіоїдній аналгезії, більш коротку тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та перебування в стаціонарі, а також зниження частоти післяопераційних ускладнень. Методологічно, ці протоколи несуть ряд нововведень (таблиця 1.2). На передопераційному етапі анестезіолог проводить детальне навчання пацієнта щодо загальної та регіонарної анестезії, очікування післяопераційного болю та лікування післяопераційного болю. У якості премедикації застосовується пероральний габапентин 300 мг та парентеральний парацетамол 1000 мг за 2 години до операції. На інтраопераційному етапі широко застосовуються методики регіонарної анестезії (двобічна блокада поперечного м'яза грудної клітки, блок передньої площини зубчастої кістки та блокада лівого аддукторного каналу ропівакаїном), дексмедетомідин використовується в якості базового гіпнотика, рутинно призначається ондансетрон з метою запобігання нудоти. В післяопераційному періоді до стандартного протоколу лікування болю додається габапентину 300 мг з метою мінімізації використання опіоїдів. Автори доводять, що використання протоколу ERACS знижує використання опіоїдів, час перебування пацієнта на ШВЛ та має тенденцію до зниження перебування в ВАІТ та загальну тривалість лікування порівняно зі звичайним лікуванням [68, 69, 70].

Таблиця 1.2 - Додаткові елементи в протоколі ERACS, порівняно зі стандартом лікування.

Preoperative	Intraoperative	Postoperative
Patient education Gabapentin 300 mg Acetaminophen 1000 mg	Transverse thoracic plane block Serratus anterior plane block Adductor canal block Dexmedetomidine infusion Ondansetron	Gabapentin 300 mg Continued dexmedetomidine infusion for 3 h Continued ondansetron

1.5.3. Протокол EACTS

Якщо розглянути останні рекомендації європейської асоціації кардіоторакальних хірургів (EACTS) щодо периопераційного медикаментозного лікування дорослих в кардіохірургії, можна почерпнути низку важливих моментів щодо АКШ (рисунок 1.4). На передопераційному етапі, Асоціація рекомендує продовжувати прийом аспірину, відмінити інгібітори/блокатори АПФ, не рекомендує починати прийом статинів. На інтраопераційному етапі, Асоціація рекомендує починати введення антибіотиків за годину до розрізу, використовувати мультимодальну аналгезію, підтримувати глікемію на рівні 8-10 ммоль/л, не рекомендує профілактично призначати стероїди. На післяопераційному етапі, Асоціація рекомендує виконувати “контроль ритму” у разі виникнення постопераційної фібриляції передсердь, призначати бета-блокатори у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (<35%), підтримувати ліпопротеїди низької щільності на рівні 1.8 ммоль/л та нижче [71].

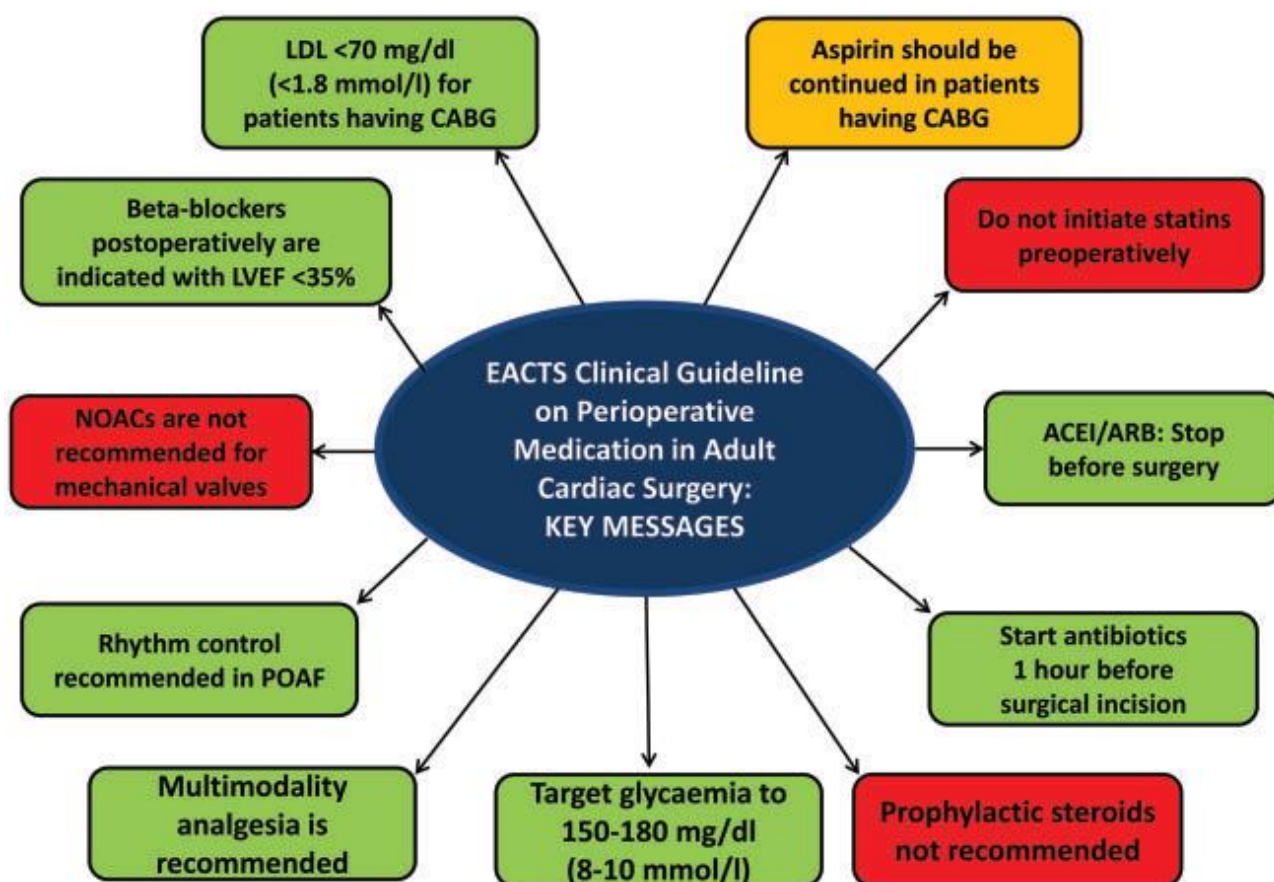


Рисунок 1.4 - Головні рекомендації EACTS 2017.

Підбиваючи підсумки, можна назвати таке. Протокол ERAS розроблений для колоректальної, торакальної та судинної хірургії, але зовсім не розрахований на пацієнтів кардіохірургічного профілю. Протокол ERACS спрямований на ранню екстубацію та ранню активізацію за рахунок зниження опіоїдного навантаження. Таким чином, це "Фаст-трековий" протокол. Рекомендації EACTS охоплюють здебільшого медикаментозну сторону періопераційного менеджменту кардіохірургічного пацієнта. А де ж стандартний, основний протокол, що охоплює всі аспекти періопераційного менеджменту в серцевій хірургії?

Якщо звернутися до статей окремих авторів, можна зафіксувати таке. Лоскутов О.А., Дружина О.М. у своїй статті «The use of multimodal low-opioid anesthesia for coronary artery bypass grafting surgery in conditions of artificial blood circulation», у матеріалах і методах описують дві досліджувані групи. У першій групі пацієнти отримували "стандартний" метод анестезії, у другій - низькоопіоїдний метод. При цьому "стандартний" метод представляється як загальновідомий. Він включає використання севофлурану, фентанілу і піпекуронію броміду [72]. J.B. Williams, G. McConnell [73] описують результати впровадження протоколу ERAS Cardiac. При цьому пацієнтів на групи ділять як «пре-ERAS» та «пост-ERAS». Звичайно, велика увага приділяється методикам, застосованим у групі «пост-ERAS», а «пре-ERAS» подається як відоме і загальнодоступне. A. Kurowicki, M. Borys [74] також описують впровадження елементів протоколу "ERAS Cardiac". Групи пацієнтів розподілені наступним чином: перша – «стандартне лікування», друга – лікування за протоколом ERAS Cardiac. При цьому, як і в попередніх статтях, багато уваги приділяється особливостям ведення пацієнтів другої групи.

На підставі вищевикладеного можна зробити припущення про те, що стандартного, всеосяжного протоколу ведення кардіохірургічного пацієнта в «звичайному вигляді» не існує. Наявні протоколи охоплюють або окремі

аспекти ведення (медикаментозний і т. д.), або мають певну спрямованість (фаст-трековий і т. д.). Таким чином, можна сказати, що дозріла необхідність систематизувати, узагальнити та описати всі етапи періопераційного менеджменту пацієнтів, які страждають на ІХС та яким проводиться операція аорто-коронарне шунтування зі штучним кровообігом.

1.6. Нові аспекти поглибленого вивчення електрокардіографії

Електрокардіографія (ЕКГ) є стандартним методом реєстрації електричної активності серця і заснована на фіксації процесів деполяризації та реполяризації міокарда за допомогою реєструючих електродів, розташованих у різних відведеннях.

Процес деполяризації серця (передсердь і шлуночків) починається з утворення диполя деполяризації, що має векторний вираз, який просувається поверхнею міокарда і заряджає всю поверхню клітин міокарда негативними зарядами. Реєструючий електрод, звернений до голови вектора, реєструє позитивний результат. Надалі процес реполяризації починається з утворення реполяризаційного диполя, який також має векторний вираз. У ході цього процесу відновлюються позитивні заряди зовнішньої поверхні клітин [75].

Електрична активність серця була вперше зареєстрована наприкінці дев'ятнадцятого століття Августом Д. Уоллером, який у 1887 р. записав криві електричної активності людського серця за допомогою трубчастих електродів, заповнених фізіологічним розчином, та капілярного електрометра, розробленого Габріелем Ліппманом. Віллем Ейнтховен зміг передбачити правильну форму ЕКГ людини та підтвердив свої висновки за допомогою струнного гальванометра, розробленого у 1902 році. ФранкВілсон в 1931 р. опублікував методику реєстрації «уніполярних» (aVR, aVL, aVF) та «грудних» відведень з використанням відведень від кінцівок в якості еталона [75].

Надалі вивчення ЕКГ тривало. У поле зору дослідників потрапили такі важливі напрямки, як варіабельність серцевого ритму та амплітудно-швидкісні параметри елементів ЕКГ – фазаграфія.

Дослідження варіабельності серцевого ритму (VCP) розпочато 1965 р., коли дослідники Hon і Lee зазначили, що стану дистресу плоду передувала альтернація інтервалів між серцевими скороченнями доти, як відбулися будь-які помітні зміни у серцевому ритмі. У 1996 р. робоча група експертів Європейського товариства кардіологів та Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології розробила стандарти використання показників VCP у клінічній практиці та кардіологічних дослідженнях, відповідно до яких зараз виконується більшість досліджень [76].

В Японії в 2021 році проведено дослідження, в якому показник LF/HF зіставлявся з такими шкалами як Satisfaction With Life Scale (SWLS), Positive and Negative Affect Schedule (PANAS), Flourishing Scale (FS) в режимі реального часу. Виявлено зв'язок підвищення LF/HF зі втомою, почуттям «невдоволення собою», погіршенням суб'єктивного самопочуття. Високий пік LH/FH знайшов свій відбиток у стані напруги, яке заважає почуватися позитивно. На підставі чого можна дійти висновку у тому, що співвідношення LF/HF можна використовувати, як глобальний показник «дистреса організму» [77].

Варіабельність серцевого ритму – неінвазивний метод, що використовується для оцінки модуляції вегетативної нервової системи у синусовому вузлі серця, який відображає мінливість тривалостей послідовних інтервалів R-R на електрокардіограмі.

Визначаються низькочастотні та високочастотні спектри коливань, які відповідають активності симпатичної та парасимпатичної нервової системи. Низькі частоти (low frequency, LF) характеризують вплив симпатичного відділу вегетативної нервової системи на серцевий ритм, зокрема активність вазомоторного центру довгастого мозку та барорефлексів. Високі частоти (high frequency, HF) відповідають показнику вагусної активності. Співвідношення

цих впливів, «показник LF/HF», відображає симпато-вагусний баланс, що несе діагностичну цінність [78].

Вивчення амплітудних та швидкісних параметрів елементів ЕКГ розпочато у 1986 р. Так Халфен та Сулковська у своєму дослідженні продемонстрували клінічну цінність аналізу симетрії хвилі Т. Коваленко, Чайковський, Файнзільберг та ін. у 2007 р. описали діагностичну цінність електрокардіографії у фазовому просторі для скринінгу ішемічної хвороби серця. У 2010 р. Файнзільберг описав сутність методу фазаграфії та принцип роботи приладу Фазаграф®.

Фазаграфія – інноваційний метод кардіології, який дозволяє обробити ЕКГ-сигнал $z(t)$ на фазовій площині з координатами $z(t)$, $\dot{z}(t)$, де $\dot{z}(t)$ – швидкість зміни сигналу, що несе інформацію про електричну активність серця. Це відрізняє фазаграфію від інших методів, заснованих на відображенні сигналу так званому псевдофазовому просторі з координатами $z(t)$, $z(t-\tau)$, де τ – затримка в часі. Метод дозволяє оцінювати показник β_T – симетрію зубця Т, який відображає період ранньої реполяризації. Залежно від значення показника β_T , розраховується показник здоров'я міокарда. Так, значення показника до 0,7 відбивають «здоров'я», від 0,7 до 1,05 – «пороговий стан», а вище 1,05 – «патологію» [79].

Підсумовуючи, слід зазначити, що такі методи можуть бути використані для розширення методів діагностики функціонального стану міокарда, верифікації стабілізації гемодинаміки. Крім того, можуть бути використані як додатковий аспект раннього виявлення ішемічних змін міокарда.

1.7. Вплив фосфатів на стан міокарда в періопераційному періоді

Протягом ШК, під впливом низки чинників, відбувається зниження рівня деяких електролітів. Одним з них є фосфор – важливий елемент для всіх живих

клітин, який виконує різні функції. Гідроксіапатит входить у структуру кістки, фосfolіпиди — в структуру клітинних мембран. Аденозинтрифосфат (АТФ) та креатинфосфат регулюють накопичення енергії та метаболізм. Нуклеїнові кислоти та нуклеопротейни забезпечують трансляцію генів. Фосфорилування білків – ключовий регуляторний механізм активації ферментів, сигнального клітинного каскаду. 2,3-дифосфогліцерат модулює вивільнення кисню гемоглобіном. Неорганічний фосфат входить до складу кислотного-основного буфера [80].

Гіпофосфатемія може бути спричинена трьома різними механізмами: зниженням кишкової абсорбції, підвищеною нирковою екскрецією або внутрішнім перерозподілом неорганічного фосфату. У більшості пацієнтів з тяжкою гіпофосфатемією виявляється як виснаження загальних запасів фосфору в організмі, так і перерозподіл фосфату у внутрішньоклітинний простір. Зниження кишкової абсорбції фосфату рідко спричиняє гіпофосфатемію, оскільки дієта з низьким вмістом фосфатів збільшує ниркову реабсорбцію та збільшує кишкове поглинання фосфату. Перерозподіл через клітинну мембрану є найчастішою причиною гіпофосфатемії і може бути викликаний безліччю клінічних станів: викликане респіраторним алкалозом підвищення внутрішньоклітинного рН змушує фосфат проникати в клітину, стимулюючи гліколіз; введення глюкози та інсуліну також стимулює вуглеводний обмін, під час якого фосфат транспортується у клітини разом із глюкозою; високі рівні у сироватці катехоламінів, таких як адреналін та норадреналін, ендогенні або екзогенні, спричиняють зниження сироваткового фосфату; ниркова екскреція фосфату збільшується при метаболічному ацидозі і при прийомі багатьох ліків, включаючи діуретики, глюкокортикоїди, аміноглікозиди, антиретровірусні препарати та протипухлинні препарати [81].

Симптоми гіпофосфатемії виявляються при суттєвому зниженні рівня іонів фосфору в крові та знаходять відображення у вигляді: м'язової слабкості; серцевої та/або дихальної недостатності; розвитку судомного синдрому;

парестезій; порушення функцій діафрагми; паралічу дихальної мускулатури; розвитку кардіоміопатії, рабдоміліозу; сплутаності свідомості, можливій комі [82].

Найбільш поширеним препаратом, який призначається для корекції гіпofостатемії, є Фруктозо-1,6-дифосфат (ФДФ). ФДФ – продукт, що утворюється під час розпаду вуглеводів у процесі утворення енергії та її кумуляції у вигляді макроергічного фосфатного зв'язку аденозинтрифосфату (АТФ). Субстанція має ряд ефектів: стимулює процес насичення тканин киснем за рахунок підвищення 2,3-дифосфогліцерату в еритроцитах; поляризує мембрани, полегшуючи проникнення в клітину іонів K^+ , виведення іонів Na^+ та блокування входу іонів Ca^{2+} ; підвищує стійкість еритроцитів до гемолізу; покращує обмін глюкози інсулін-незалежним шляхом. ФДФ може запобігти шкідливим наслідкам очікуваного періоду ішемії з наступною реперфузією, тим самим покращуючи функцію міокарда для пацієнта після АКШ [83].

1.8. Метаболічна підтримка міокарда в періопераційному періоді

В результаті вивчення ефектів метаболічних препаратів, виявлено ряд субстанцій, що надають позитивний вплив на пошкоджений міокард, або на міокард, що зазнав стороннього впливу. Серед них такі препарати як левокарнітин, аргінін, креатинфосфат, тіазотна кислота, мельдоній та триметазидін.

Левокарнітин-аргінін (Тіворель®)

L-карнітин відіграє важливу роль у процесі β -окислення жирних кислот (ЖК), тобто у виробленні енергії в мітохондріях. При цьому L-карнітин виступає як специфічний ко-фактор, що контролює швидкість окислення довголанцюгових ЖК і полегшує їх перенесення через внутрішню мембрану мітохондрій. Крім того, L-карнітин бере участь у видаленні надлишку ЖК з мітохондрій, а потім і з цитоплазми, запобігаючи таким чином розвитку

цитотоксичного ефекту. В умовах ішемії в мітохондріях накопичується ацилкоензим А, баланс якого з вільним коензимом А підтримується за рахунок роботи так званого карнітінового човника, що транспортує ацильні залишки ЖК. Видаляючи з мітохондрії надлишок ацетильних груп, L-карнітин сприяє утворенню малоніл-коензиму А, який гальмує роботу карнітінового човника і тим самим в умовах ішемії знижує швидкість β -окиснення ЖК. Показано, що рівень L-карнітину в міокарді знижується при ІХС, гострому інфаркті міокарда та серцевій недостатності різного генезу.

Аргінін відноситься до класу умовно незамінних амінокислот, є активним і різнобічним клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму і має значні протекторні ефекти: антигіпоксичний, мембраностабілізуючий, цитопротекторний, антиоксидантний, дезінтоксикаційний. Аргінін бере участь у регуляції проміжного обміну та процесів енергозабезпечення та відіграє певну роль у підтримці гормонального балансу в організмі. Відомо, що аргінін збільшує вміст у крові інсуліну, глюкагону, соматотропного гормону та пролактину, бере участь у синтезі проліну, поліамінуагматину, включається до процесів фібринолізу та сперматогенезу. Аргінін є субстратом для утворення NO-синтази - ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу та підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію та адгезію лейкоцитів та тромбоцитів, пригнічує синтез молекул адгезії VCAM-1 та MCP-1, пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором та стимулятором проліферації та міграції гладких міоцитів судинної стінки. Аргінін пригнічує також синтез асиметричного диметиларгініну - потужного стимулятора ендогенного оксидативного стресу [84].

Щодо сторонніх ефектів, поєднання левокарнітину з аргініном можуть викликати коливання артеріального тиску, зміни серцевого ритму, головний біль, запаморочення та гіперкаліємію.

Резюмуючи, треба відмітити, що сполука L-карнітину та аргініну дозволяє поєднати позитивні ефекти обох субстанцій для досягнення стабілізуючого впливу на міокард, який переніс операцію зі штучним кровообігом.

Креатинфосфат (Неотон®)

Креатинфосфат є одною з перших речовин, концентрація якого знижується при ішемії, аноксії та при токсичних кардіоміопатіях. Так само, як і в стресових ситуаціях (гіпоксія), кардіоміоцити збільшують поглинання екзогенного креатинфосфату. Ці знання вказують на той факт, що позаклітинне постачання креатинфосфату може компенсувати енергетичний дефіцит клітин саме завдяки інгібуванню катаболічних ферментів аденозинмонофосфату (АМФ) - АМФ-дезамінази та 5-нуклеотидази. Поки фермент 5-нуклеотидаза інгібується, аденінова структура АМФ зберігається, завдяки тому, що аденілаткіназна реакція є оборотною, синтез АДФ і, отже, АТФ може тривати. Додавання креатину знижує вивільнення певних прозапальних маркерів, таких як сироваткову креатинкіназу, мієлопероксидазу (МПО) і лактатдегідрогеназу (ЛДГ) в ішемічно-реперфузійних експериментах, зниження яких було прямо пропорційним зменшенню розміру інфаркту. Клінічне використання добавок креатинфосфату в основному у кардіохірургії можливе під час операції аорто-коронарного шунтування шляхом додавання до кардіopleгічних розчинів, оскільки креатинфосфат відіграє значну роль у підтримці життєздатності клітин і відновленні постішемічної скорочувальної функції міокарда. Багато досліджень вказують на сприятливий ефект додавання креатинфосфату до кардіopleгічного розчину з більш високим рівнем успішності спонтанного відновлення синусового ритму після кардіохірургічного втручання.

З точки зору побічних ефектів, дозування креатину є суворо індивідуальним, необхідний тривалий моніторинг ниркових параметрів, особливо у пацієнтів з уже наявною хворобою нирок. Окрім несприятливого впливу на функції нирок, надмірне перетворення креатину в саркозин може

викликати утворення в клітинах цитотоксичних речовин - метиламіну, формальдегіду з потенційно канцерогенною дією.

Підсумовуючи, слід зазначити, що з точки зору клітинної енергетики, АТФ є основною і важливою молекулою, але під час гострих станів високої енергетичної потреби (ішемія, гіпоксія, аноксія) механізми вивільнення енергії природним чином розвивалися з метаболічно інертних молекул – фосфагенів, до яких ми відносимо креатинфосфат [85].

Тіазотна кислота (Тіотриазолін®)

Основний фармакологічний ефект тіазотної кислоти – антиоксидантний. Тіазотна кислота реактивує антиоксидантні ферменти – глутатіопероксидазу та супероксиддисмутазу, остання бере участь у захисті білків від окисної модифікації. Тіазотна кислота сприяє підвищенню рівня відновленого глутатіону, що регулює Red/Oxi-механізми експресії генів, відповідальних за синтез ферментів, у тому числі регулюючих прозапальні каскади – ліпоксигеназний та циклооксигеназний. Тіазотна кислота може і безпосередньо брати участь у регуляції транскрипційної активності, попереджає розвиток порушення рівноваги тіосульфідної системи при гіперпродукції активних форм кисню (АФК), забезпечуючи такі функції, як передача клітинного сигналу через рецепторно-іоноформний комплекс, зберігаючи активність білків та ферментів. Тіазотна кислота стабілізує мембрани базофілів опасистих клітин та еозинофілів, збільшує фагоцитарну активність макрофагів. Враховуючи дані, які переконливо доводять негативну роль АФК, цитотоксичних інтермедіатів оксиду азоту та оксидативного стресу в механізмах запалення, болю та набряків, включення тіотриазоліну до комплексу лікування надає прогнозоване потенціювання дії засобів базисної терапії. Крім цього, враховуючи ряд серйозних побічних ефектів базисних нестероїдних протизапальних і аналгетичних ненаркотичних засобів, пов'язаних з порушенням тонких ланок метаболізму кардіоміоцитів, ендотеліоцитів, гепатоцитів, тощо, призначення в комплексну терапію захворювань антиоксидантів, в тому числі лікування. В

результаті експериментальних та клінічних досліджень встановлено, що тіазотна кислота через свої антиоксидатні властивості нормалізує нітроксидергічну систему при захворюваннях серцево-судинної системи. Тіазотна кислота знижує летальність, покращує показники ЕКГ, зменшує зону некрозу при експериментальному інфаркті міокарда. Препарат посилює синтез АТФ, нормалізує дихальний ланцюг мітохондрій і підвищує утилізацію глюкози, вільних жирних кислот, глікогену в клітинах, обмежує малопродуктивний гліколіз і запобігає розвитку лактатацидозу в кардіоміоцитах, нормалізує роботу ферментів циклу Кребса, а в умовах ішемії міокарда активує компенсаторний малат-аспартатний шунт енергії (продуктивніший і безпечніший, ніж гліколіз). Тіазотна кислота помітно знижує загальний периферичний опір судин, вірогідно збільшує об'єм серцевого викиду із прогресивним зниженням витрати енергії міокардом.

З побічних ефектів, у пацієнтів літнього віку може бути помічена загальна слабкість, запаморочення, головний біль, тахікардія, артеріальна гіпертензія, диспепсія.

Узагальнюючи все вищезначене, тіазотна кислота підвищує щільність ендотеліоцитів, щільність проліферуючих ендотеліоцитів, підвищує експресію васкулоендотеліального фактора (VEGF) і ендотеліальний синтаз окису азоту (eNOS) [86].

Мельдоній (Мілдронат®)

Мельдоній (3-(2,2,2-триметилгідрозиній) пропіонат) – препарат із групи парціальних інгібіторів вільних жирних кислот (ВЖК); відомий насамперед як лікарський засіб, що чинить негемодинамічний антиішемічну дію. Особливості фармакологічної антиішемічної дії мельдонію опосередковуються зниженням залежного від карнітину транспорту жирних кислот у мітохондрії м'язової тканини, посиленням синтезу γ -бутиробетаїну і, як наслідок, індукцією утворення оксиду азоту (NO) - одного з найбільш ефективних природних агентів, що зв'язують вільні радикали. NO обумовлює такі ефекти мельдонію, як

зниження периферичного опору судин, зменшення викликаного норадреналіном або ангіотензином II спазму кровоносних судин, гальмування агрегації тромбоцитів та підвищення еластичності мембран еритроцитів. Мельдоній має селективну дію саме на ішемізовану зону різних тканин, у тому числі міокарда, практично не впливаючи на незаймані ішемією ділянки (проти дія ефекту обкрадання). Крім того, антиішемічний ефект мельдонію може опосередковуватись вегетонормалізуючим впливом препарату.

До частих побічних ефектів можна віднести парестезії, тремор, шум у вухах, дісліпідемію, підвищення С-реактивного білка, дисгевзію (металічний присмак у роті), диспепсію.

Тобто, мельдоній — клінічно застосовуваний кардіопротекторний препарат, який впливає на біодоступність довголанцюгових ацилкарнітинів L-карнітину, регулює шляхи енергетичного метаболізму та зберігає функцію мітохондрій під час ішемії-реперфузії міокарда. Крім того, мельдоній покращує переносимість фізичних навантажень у пацієнтів зі стабільною стенокардією [87].

Триметазидін (Предуктал®)

Триметазидин знижує швидкість аеробного окислення жирних кислот шляхом інгібування мітохондріального довголанцюгового тіолітичного ферменту 3-кетואцил-КоА, який є ключовим ферментом бета-окислення довголанцюгових жирних кислот, який каталізує останню стадію циклу бета-окислення жирних кислот; цей процес опосередковано підвищує активність піруватдегідрогенази, ферменту, що обмежує швидкість аеробного окислення глюкози. Докази того, що застосування триметазидину зменшує аеробне окислення жирних кислот і стимулює використання глюкози, вказують на те, що триметазидин сприяє перетворенню метаболічних субстратів і покращує енергетичну ефективність. Гліколіз відбувається лише в цитоплазмі до повного окислення глюкози в мітохондріях. Гліколіз утворює піруват разом з іонами водню; якщо надлишок пірувату не може успішно потрапити в мітохондрії для

окислення, він буде відновлений до молочної кислоти в цитоплазмі. При серцевій недостатності посилюється гліколіз, а отже, іони водню і молочної кислоти. Триметазидин полегшує лактоацидемію при недостатності правих відділів серця та як наслідок, сприяє відновленню функції правого шлуночка. Інгібування гліколізу триметазидином ефективно зменшує накопичення іонів водню та молочної кислоти в цитоплазмі, таким чином уникаючи несприятливих серцевих подій, таких як перевантаження кальцієм.

Клінічні фармакологічні дослідження свідчать про те, що хоча зрідка можна виявити загальні побічні реакції триметазидину, такі як шлунково-кишковий дискомфорт, нудота та блювання, а також рідко повідомлялося про тромбоцитопенію, агранулоцитоз та дисфункцію печінки.

У сукупності, позитивний вплив триметазидину на енергетичний метаболізм при серцевій недостатності є потрібний: по-перше, він знижує метаболізм жирних кислот шляхом інгібування довголанцюгового ферменту 3-кетואцил-КоА тіолітика; по-друге, він посилює метаболізм глюкози шляхом підвищення активності ферменту, що обмежує швидкість аеробного окислення глюкози; по-третє, він пригнічує надмірний гліколіз і знижує рівні іонів водню та молочної кислоти в цитоплазмі [88].

Підсумовуючи вищесказане можна зробити висновок, що всі ці препарати мають побічні ефекти різної міри виразності. Тобто за кількістю та вираженістю цих ефектів не можна зробити відсів. Але деякі препарати не можуть бути розглянуті для даної ситуації. Наприклад, триметазидин випускається тільки в таблетованому вигляді і не може бути використаний у разі розвитку гострої лівошлуночкової недостатності, коли ефекту потрібно досягти швидко. Аналізуючи інші препарати, можна назвати, що вони мають приблизно однакову спрямованість і кінцеві точки. Однак, із цього ряду слід виділити поєднання левокарнітину та аргініну. Враховуючи подвійну спрямованість цього поєднання — енергетичну та метаболічну, йому слід віддати провідну позицію у цьому ряді препаратів.

1.9. Висновки огляду літератури.

1. Ішемічна хвороба серця, індукована атеросклерозом, залишається провідною причиною інвалідності та смерті як в Україні, так і в усьому світі.
2. Враховуючи результати таких досліджень, як MASS-II, FREEDOM, STICH, можна зробити висновок, що аорто-коронарне шунтування є стратегією вибору як для пацієнтів з серцевою недостатністю так і без неї, як для пацієнтів з цукровим діабетом так і без нього.
3. Відповідно до рандомізованого дослідження On/Off Bypass (ROOBY), проведення аорто-коронарного шунтування без штучного кровообігу було пов'язано з вищою частотою неповної реваскуляризації та гіршим довгостроковим результатом.
4. Незважаючи на розвиток анестезіологічних та хірургічних методик, найбільш грізне ускладнення – ГЛШН - як і раніше, продовжує зустрічатися. Тобто робота, спрямована на запобігання та подолання ГЛШН є перспективною.
5. Традиційним підходом до лікування ГЛШН є послідовне призначення трьох класів препаратів: адреноміметиків, інгібіторів фосфодіестерази, сенсібілізаторів кальцію. У разі неефективності медикаментозної корекції показано використання механічних медотик підтримки кровообігу.
6. На підставі розглядання протоколів ERAS, ERACS, EACTS можна зробити припущення про те, що стандартного, всеосяжного протоколу ведення кардіохірургічного пацієнта в «звичайному вигляді» не існує. Тобто, дозріла необхідність систематизувати, узагальнити та описати всі етапи періопераційного менеджменту пацієнтів, які страждають на ІХС, яким проводиться операція аорто-коронарне шунтування зі штучним кровообігом.
7. Варіабельність серцевого ритму та симетрія зубця Т, які можуть бути відстежені на апараті «Фазаграф», можуть бути використані для розширення методів діагностики функціонального стану міокарда, верифікації

стабілізації гемодинаміки. Крім того, можуть бути використані як додатковий аспект раннього виявлення ішемічних змін міокарда.

8. Симптоми гіпофосфатемії виявляються при суттєвому зниженні рівня іонів фосфору в крові та знаходять відображення у різноманітних виглядах. Фруктозо-1,6-дифосфат може запобігти шкідливим наслідкам очікуваного періоду ішемії з наступною реперфузією, тим самим покращуючи функцію міокарда для пацієнта після АКШ. Вивчення гіпофосфатемії та її корекції є перспективним напрямком у справі профілактики та подолання ГЛШН.
9. Аналізуючи препарати, спрямовані на метаболічну підтримку міокарду, можна визнати, що вони мають приблизно однакову спрямованість і кінцеві точки. Однак, із цього ряду слід виділити поєднання левокарнітину та аргініну. Враховуючи подвійну спрямованість цього поєднання — енергетичну та метаболічну, йому слід віддати провідну позицію у цьому ряді препаратів.

Матеріали розділу висвітлені в наступних наукових роботах:

1. Cherniy V. I., Kurylenko Y. V. Diagnostics and intensive care of heart failure in patients who underwent coronary artery bypass graft surgery with artificial circulation. *Клінічна та профілактична медицина*. 2021. № 4(18). P. 4-9.

2. Cherniy V. I., Kurylenko Y. V. Metabolic component of acute left ventricular failure treatment in patients who underwent on-pump coronary artery bypass grafting. *Emerg Med Serv*. 2022. Vol. 9, №1. P. 5-12.

3. Черній В. І., Куриленко Я. В. Сучасні підходи до лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів після операції аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу. *Клінічна та профілактична медицина*. 2022. № 1(19). С. 69-77.

4. Черній В. І., Файнзільберг Л. С., Куриленко Я. В. Можливості використання методу фазаграфії в якості маркера ішемічних змін в міокарді у кардіохірургічних хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування з

використанням штучного кровообігу. *Клінічна та профілактична медицина*. 2022. № 3(21). С. 19-27.

5. Черній В. І., Куриленко Я. В. Дослідження ефективності препарату Фруктозо-1,6-дифосфат у комплексному лікуванні кардіохірургічних хворих, які перенесли аорто-коронарне шунтування із застосуванням штучного кровообігу. *Медицина невідкладних станів*. 2022. Том 18, № 2. С. 39-44.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження було проведено на базі Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами в період з 21 квітня 2015 року по 31 грудня 2020 року. До дослідження було включено 200 клінічних випадків пацієнтів, хворих на ішемічну хворобу серця. Усім виконувалася операція аорто-коронарного шунтування зі штучним кровообігом однією бригадою: хірург-анестезіолог-перфузіолог. Всіх пацієнтів було проінформовано про умови дослідження, були укладені та підписані “угоди на добровільне дослідження”.

Пацієнтів до дослідження було включено на основі критеріїв “включення/невключення”.

Критерії включення: хворі на ішемічну хворобу серця з хронічною серцевою недостатністю, яким планувалось кардіохірургічне втручання — аорто-коронарне шунтування з використанням штучного кровообігу.

Критерії невиключення:

- наявність супутньої до ІХС патології: клапанний стеноз вище II ступеню, недостатність клапанів вище II ступеню, наявність вегетацій на клапанах серця, аневризма лівого шлуночка, аневризма висхідного відділу аорти;
- зниження фракції викиду лівого шлуночку — нижче 30%;
- виявлена при обстеженні пацієнта спадкова непереносимість фруктози;
- кліренс креатиніну нижче за 50 мл/хв;
- гіпернатріємія;
- гіперфосфатемія;
- алергічні реакції на лікарські засоби, що використовувалися при штучному кровообігу, в анамнезі;
- відмова пацієнта від участі в дослідженні.

2.1. Матеріали дослідження

З метою верифікації принципів диференційованого підходу до корекції та профілактики ГЛШН, дослідження було розділено на три етапи. В результаті виконання операції АКШ з ШК, як і раніше, трапляються випадки розвитку гострої лівошлуночкової недостатності. Традиційним вважається призначення інотропних препаратів для її корекції. До складових частин диференційованого підходу до корекції ГЛШН нами розроблено й впроваджено наступне: використання методу Фазаграфії для більш детальної діагностики ішемічних змін оперованого міокарду, визначення показників “здоров’я міокарду”, створення нових напрямків верифікації гемодинамічної стабілізації пацієнта, визначення та своєчасна корекція гіпофосфатемії з метою попередження розвитку ГЛШН, а у випадку її розвитку — з метою значного прискорення подолання ГЛШН, введення в схему корекції ГЛШН поєднання левокарнітіну та аргініну з метою скорочення терміну гемодинамічної стабілізації та зниження медикаментозного навантаження інотропами.

На *першому* етапі були вивчені діагностичні властивості інноваційного методу “Фазаграфія”. Динаміка функціонального стану серцево-судинної системи вивчалася за даними ЕхоКГ, ЕКГ-патернів, варіаційної пульсометрії та методу фазаграфії, що дозволяє досліджувати симетрію – асиметрію зубця Т електрокардіограми як маркера ішемічних змін міокарда. Виконували фазаграфію на серійному апараті Фазаграф® (Україна). Дослідження проводили у стані спокою за допомогою монітора артеріального тиску та електрокардіосигналів добового SDM 23, виробництва ТОВ «ІКС-Техно», реєструючи електрокардіограму у першому стандартному відведенні з подальшою комп’ютерною обробкою сигналу. Програмно-технічний комплекс Фазаграф® розроблений у Міжнародному науково-навчальному центрі інформаційних технологій та систем НАН України і МОН України та випускається серійно.

Відібрано 80 пацієнтів, які були обстежені на Фазаграфі®. Проводився аналіз наступних параметрів: показник β_T , який характеризує симетрію зубця T і показник LF/HF, який відображає симпато-вагусний баланс. Обстеження проводилося до операції, відразу після закінчення операції та в ранньому післяопераційному періоді в динаміці. Пацієнти були поділені на дві групи.

До основної групи увійшло 26 чоловіків та 9 жінок віком від 37 до 74 років, середня фракція викиду лівого шлуночка склала $53,69 \pm 11,24\%$, середня кількість шунтів – $3,16 \pm 0,67$. Це група пацієнтів, у яких на ранньому післяопераційному періоді виникли гемодинамічні розлади. Для стабілізації гемодинаміки застосовувалася інотропна підтримка добутаміном та метаболічна підтримка поєднанням левокарнітину та аргініну. Дозування добутаміну проводилося (відповідно до інструкції виробника) в діапазоні від 2 мкг/кг/хв до 15 мкг/кг/хв, під контролем гемодинаміки та показників газів крові; дозування левокарнітину та аргініну – препарат Тіворель® (також відповідно до інструкції) – по 2000/4200 мг на 24 години лікування.

До контрольної групи увійшло 36 чоловіків та 9 жінок віком від 40 до 75 років; середня фракція викиду лівого шлуночка склала $52,89 \pm 7,58\%$, середня кількість шунтів – $3,26 \pm 0,49$. У цій групі пацієнтів гемодинамічних розладів не було.

На *другому* етапі було вивчено проблему діагностики й корекції гіпофосфатемії. Відібрано 60 пацієнтів, у яких на доопераційному етапі було діагностовано гіпофосфатемію. Під гіпофосфатемією розумілося зниження рівня фосфатів нижче за норму, або рівень, що наближаються до нижньої межі норми. Пацієнтів було поділено на дві групи по 30 осіб.

До основної групи увійшло 25 чоловіків та 5 жінок віком від 40 до 81 років, середня фракція викиду лівого шлуночка склала $54,03 \pm 7,57\%$, середня кількість шунтів склала $3,2 \pm 0,61$. Для корекції рівня фосфатів використовувався ФДФ (препарат Езафосфіна®). Введення ФДФ проводилося (відповідно до інструкції виробника) у кількості 10 г у вигляді внутрішньовенної інфузії в період штучного кровообігу. До контрольної групи також увійшло 25 чоловіків

та 5 жінок віком від 47 до 74 років; середня фракція викиду лівого шлуночка склала $53,17 \pm 8,46\%$, середня кількість шунтів становила $3,2 \pm 0,55$. Корекція рівня фосфатів не проводилася.

Було проведено низку досліджень. Порівнювалися показники центральної гемодинаміки та кисневого транспорту в обох групах у різних часових проміжках: до операції, після операції. Дослідження рівня фосфатів проводилося до операції, відразу після закінчення ШК та у ранньому післяопераційному періоді в динаміці. Крім того, було досліджено частоту розвитку ГЛШН в післяопераційному періоді, час стабілізації гемодинаміки, загальну дозу спожитого інотропного препарату, тривалість післяопераційної штучної вентиляції легень, частота виникнення порушень ритму (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь).

На *третьому* етапі було вивчено проблему метаболічної складової корекції ГЛШН, в дослідження увійшло 60 пацієнтів. Пацієнтів було поділено на дві групи по 30 осіб. До основної групи увійшло 22 чоловіки та 8 жінок віком від 37 до 78 років, середня фракція викиду лівого шлуночка склала $53,85 \pm 11,61\%$, середня кількість шунтів склала $3,17 \pm 0,65$. Для стабілізації гемодинаміки застосовувалася інотропна підтримка добутаміном та метаболічна підтримка поєднанням левокарнітину та аргініну. Дозування добутаміну, як і на першому етапі, проводилося (відповідно до інструкції виробника) в діапазоні від 2 мкг/кг/хв до 15 мкг/кг/хв, під контролем гемодинаміки та показників газів крові; дозування левокарнітину та аргініну – препарат Тіворель®, як і на першому етапі, (також відповідно до інструкції) – по 2000/4200 мг на 24 години лікування. До контрольної групи також увійшло 22 чоловіки та 8 жінок віком від 37 до 81 року, середня фракція викиду лівого шлуночка склала $50,27 \pm 11,27\%$, середня кількість шунтів склала $3,3 \pm 0,54$. Стабілізація проводилася лише добутаміном. Як і на другому етапі, було проведено низку досліджень. Порівнювалися показники центральної гемодинаміки та кисневого транспорту в обох групах у різних часових проміжках: до операції, після

операції, у період стабілізації. Також було досліджено час стабілізації гемодинаміки та загальна доза спожитого інотропного препарату.

На всіх трьох етапах дослідження статистично значущих відмінностей у групах (за статтю, віком, фракцією викиду лівого шлуночка, кількістю шунтів, що накладаються) не виявлено, $p > 0,05$.

У пацієнтів основних та контрольних груп на всіх трьох етапах дослідження методом ехокардіографії були зафіксовані наступні патології: стеноз та недостатність аортального клапану, стеноз та недостатність мітрального клапану, акінез та гіпокінез стінок лівого шлуночка. Згідно з критеріями включення, клапанні вади належали до першого та другого ступеню. Методом ультразвукової доплерографії судин шиї у пацієнтів були виявлені стенози однієї або обох сонних артерій. З супутніх патологій, під час обстеження, були виявлені пацієнти з цукровим діабетом першого та другого типів (таблиця 2.1).

Таблиця 2.1 - Патологія в дослідницьких групах.

№ п/п	Пато- логія	Етап дослідження											
		перший				другий				третій			
		групи дослідження				групи дослідження				групи дослідження			
		основна (n=35)		конт- рольна (n=45)		основна (n=30)		конт- рольна (n=30)		основна (n=30)		конт- рольна (n=30)	
		кіль- кість	%	кіль- кість	%	кіль- кість	%	кіль- кість	%	кіль- кість	%	кіль- кість	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	АоНедІ	1	2,8	-	-	1	3,3	-	-	1	3,3	-	-
2	АоСтІ	-	-	1	2,2	-	-	-	-	-	-	-	-
3	МНедІ	6	17,1	10	22,2	6	20	3	10	5	16,7	1	3,3
4	МНедІІ	5	14,3	4	8,9	5	16,7	2	6,7	5	16,7	1	3,3
5	Акінез ЛЖ	5	14,3	10	22,2	6	20	8	26,7	5	16,7	9	30

Продовження таблиці 2.1.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
6	Гіпокіне з ЛЖ	13	37,1	16	35,6	11	36,7	5	16,7	5	16,7	10	33,3
7	ЦД	8	22,8	9	20	-	-	9	30	6	20	10	33,3
8	Ст. 1 сон арт	8	22,8	11	24,4	6	20	9	30	6	20	10	33,3
9	Ст. обох сон арт	15	42,8	20	44,4	13	43,3	13	43,3	13	43,3	12	40

АоНедІ — недостатність аортального клапану І ступеня.

АоСтІ — стеноз аортального клапану І ступеня.

МНедІ - недостатність мітрального клапану І ступеня.

МНедІІ - недостатність мітрального клапану ІІ ступеня.

Акінез ЛЖ — зона акінезу лівого шлуночка.

Гіпокінез ЛЖ - зона гіпокінезу лівого шлуночка.

ЦД — цукровий діабет.

Ст. 1 сон арт — стеноз однієї внутрішньої/загальної сонної артерії.

Ст. обох сон арт — стеноз обох внутрішніх/загальних сонних артерій.

2.2. Методи дослідження

У періопераційному періоді проводився ряд обстежень та спостережень:

1. Антропометричні: вага, зріст пацієнта.

2. Лабораторні:

- клінічний аналіз: загальний аналіз крові з тромбоцитами, лейкоформулою та ШОЕ, загальний аналіз сечі;

- біохімічний аналіз: загальний білок, креатинін, сечовина, білірубін, АСТ, АЛТ, ліпідограма з тригліцидами, цукор, калій, натрій, фосфор, хлор, іонізований кальцій;

- гази крові та кислотно-лужний стан: SaO_2 , SvO_2 , paO_2 , pvO_2 , $paCO_2$, $pvCO_2$, pH , BE , BB , $COHb$, O_2Hb , $metHb$.

3. Розрахункові:

- транспорт кисню:

вміст кисню в артеріальній крові (CaO_2) за формулою:

$$CaO_2 = (Hb * 1.39 * SaO_2) + (PaO_2 * 0.003),$$

де Hb — гемоглобін (г/л);

SaO_2 - сатурація артеріальної крові (%);

PaO_2 — парціальний тиск кисню в артеріальній крові (мм рт. ст.),

вміст кисню в венозній крові (CvO_2) за формулою:

$$CvO_2 = (Hb * 1.39 * SvO_2) + (PvO_2 * 0.003),$$

де Hb — гемоглобін (г/л);

SvO_2 - сатурація венозної крові (%);

PvO_2 — парціальний тиск кисню в венозній крові (мм рт. ст.),

доставка кисню (DO_2) за формулою:

$$DO_2 = ХОК * CaO_2 * 10,$$

де $ХОК$ — хвилиний об'єм кровотоку (мл/хв);

CaO_2 - вміст кисню в артеріальній крові,

споживання кисню (VO_2) за формулою:

$$VO_2 = ХОК * (CaO_2 - CvO_2),$$

де $ХОК$ — хвилиний об'єм кровотоку (мл/хв);

CaO_2 - вміст кисню в артеріальній крові;

CvO_2 - вміст кисню в венозній крові [89],

- центральна гемодинаміка:

площа поверхні тіла (ППТ) за формулою:

$$ППТ = (вага тіла * 0,423) * (зріст * 0,725) * 0,00718,$$

де вага тіла — вага тіла (кг);

зріст — зріст (см),

ударний об'єм (УО) за формулою:

$$УО = 100 + \frac{1}{2} * (CicAT - ДАТ) - 0,6 * ДАТ - 0,6 * вік,$$

де СісАТ — систолічний артеріальний тиск (мм рт.ст.);

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.);

вік — вік (роки),

ударний індекс (УІ) за формулою:

$$УІ = УО / ППТ,$$

де УО - ударний об'єм (мл);

ППТ - площа поверхні тіла (м²),

хвилинний об'єм кровотоку (ХОК) за формулою:

$$ХОК = УО * ЧСС,$$

де УО - ударний об'єм (мл);

ЧСС — частота серцевих скорочень (уд/хв),

серцевий індекс (СІ) за формулою:

$$СІ = ХОК / ППТ,$$

де ХОК — хвилинний об'єм кровотоку (мл/хв);

ППТ - площа поверхні тіла (м²),

загальний периферичний судинний опір (ЗПСО) за формулою:

$$ЗПСО = ((СісАТ — ЦВТ) * 80) / ХОК,$$

де СісАТ - систолічний артеріальний тиск (мм рт.ст.);

ЦВТ — центральний венозний тиск (мм вод. ст.);

ХОК — хвилинний об'єм кровотоку (мл/хв) [90].

4. Функціональні:

- 12-ти канална ЕКГ: ритм, елевації або депресії сегмента ST, наявність блокад та аритмій, тривалість інтервалу QT;
- ЕхоКГ: стеноз/недостатність клапанів, зони акінезів, гіпокінезів, кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка, фракція викиду лівого шлуночка.
- фазаграфія: середня симетрія зубця Т (β_T), СКВ симетрія зубця Т, LFn, HFn, LF/HF.
- рентгенографія органів грудної порожнини: до операції - фронтальна та бокова проекції, у відділенні інтенсивної терапії — обстеження за Флейшнером;
- коронарографія: об'єм та ступінь ураження вінцевих артерій;

- ультразвукова доплерографія: об'єм та ступінь ураження судин ший та нижніх кінцівок.

5. Відстежувані:

- частота виникнення ГЛШН в післяопераційному періоді;
- час відновлення стабільної гемодинаміки;
- загальна доза спожитого інотропного препарату;
- тривалість післяопераційної штучної вентиляції легень;
- частота виникнення порушень ритму (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь).

2.3. Статистична обробка даних

Для аналізу результатів використано програму MedStat v.5.2 та пакет EZR v. 1.54. Під час аналізу використано критерії порівняння для непов'язаних вибірок. Нормальність вибірок визначалася на підставі розрахунку критерію Шапіро-Вілка. Для нормального розподілу було проведено порівняння «середніх» двох вибірок – критерій Стьюдента. Дані подавалися у вигляді $M \pm SD$, де M – середнє, а SD — СКВ (середнє квадратичне відхилення). Для розподілу, відмінного від нормального проводилося порівняння центральних тенденцій для двох незалежних вибірок - розрахунок виконувався за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Дані подавалися у вигляді $Me (Q_1:Q_3)$, де Me – медіана, а Q_1, Q_3 — перший та третій квартиль. Критичний рівень значущості дорівнював 0,05.

Матеріали розділу висвітлені в наступних наукових роботах:

1. Cherniy V. I., Kurylenko Y. V. Metabolic component of acute left ventricular failure treatment in patients who underwent on-pump coronary artery bypass grafting. *Emerg Med Serv.* 2022. Vol. 9, №1. P. 5-12.

2. Черній В. І., Файнзільберг Л. С., Куриленко Я. В. Можливості використання методу фазаграфії в якості маркера ішемічних змін в міокарді у кардіохірургічних хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу. *Клінічна та профілактична медицина*. 2022. № 3(21). С. 19-27.

3. Черній В. І., Куриленко Я. В. Дослідження ефективності препарату Фруктозо-1,6-дифосфат у комплексному лікуванні кардіохірургічних хворих, які перенесли аорто-коронарне шунтування із застосуванням штучного кровообігу. *Медицина невідкладних станів*. 2022. Том 18, № 2. С. 39-44.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Побудова принципів “Диференційованого підходу до профілактики та лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів, після аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу”

Упродовж останніх десятиліть інтенсивно розвивається напрям серцевої хірургії. Ще 20-30 років тому операції з використанням штучного кровообігу відносили до операцій підвищеного ризику. За ці роки зазнали суттєвих змін хірургічні та анестезіологічні методики, штучний кровообіг став безпечним. Це належним чином позначилося на результатах оперативного лікування. Істотно знизилася як летальність, так і кількість післяопераційних ускладнень. Однак деякі ускладнення, як і раніше, трапляються. Одним із найбільш грізних ускладнень після операції аорто-коронарного шунтування з ШК залишається розвиток гострої лівошлуночкової недостатності. ГЛШН є провідною причиною збільшення термінів перебування у відділенні інтенсивної терапії, а отже, і загального терміну перебування на лікарняному ліжку. Для діагностики та лікування ГЛШН, в даний час, існує безліч підходів та методик. Проте ГЛШН продовжує займати «гідне місце» у структурі післяопераційних ускладнень у коронарній хірургії. Враховуючи вищевикладене, було ухвалено рішення розробити принципи диференційованого підходу до профілактики та лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів, після аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу.

Для першого етапу було визначено запровадження фазаграфії у повсякденну роботу анестезіолога. Від роботи з «Фазаграфом» передбачали одержати такі результати: прогнозування розвитку ГЛШН у післяопераційному періоді, додаткова діагностика та підтвердження факту розвитку ГЛШН, верифікація гемодинамічної стабілізації, детальніша діагностика ішемічних змін

оперованого міокарда, визначення показників здоров'я міокарда. Для другого етапу було визначено вивчення впливу гіпофосфатемії та її корекції на зустрічальність і ступінь тяжкості ГЛШН після операцій АКШ з ШК. Для третього етапу було визначено запровадження метаболічної складової корекції післяопераційної ГЛШН. Під метаболічною складовою розуміли призначення поєднання аргініну та тивортину на додаток до традиційного лікування ГЛШН інотропами. Передбачалося відслідковувати вплив метаболічної складової на терміни стабілізації гемодинаміки та загальну дозу спожитого інотропного препарату.

3.2. Первинний контакт із пацієнтом, організація психологічного контакту.

Психологічна реабілітація пацієнтів з ІХС починалася з передопераційного огляду анестезіолога, що проводилася за розробленим нами алгоритмом (таблиця 3.1). Після збору анамнезу та фізикального огляду він акцентував, що подібні операції проводяться «рутинно», всі методики відпрацьовані та мають мінімум наслідків. Детально інформував, що відбуватиметься з пацієнтом від моменту транспортування з палати до початку дії анестетиків, докладно описував і процес пробудження: де пацієнт перебуватиме, що з ним відбуватиметься і що робитиме медичний персонал. Перед видаленням дренажів пацієнт отримував докладну інформацію про те, що його очікує, яка техніка видалення і який вид знеболювання він отримає. Максимальна поінформованість пацієнта дозволяла пацієнтові спокійніше перенести переведення з відділення інтенсивної терапії (ВІТ) до палати. У ВІТ пацієнта формується почуття захищеності та психологічного комфорту, яке ми зберігали при переведенні до палати, залучали та інформували родичів пацієнта про стан, план лікування та післяопераційну реабілітацію. Отримавши докладний опис майбутніх подій, хворий, як правило, відчував зниження рівня емоційної напруги в найстресовіші відрізки часу для пацієнта – в

періопераційному періоді. Ефективність психологічної реабілітації оцінювалося в динаміці лікування за шкалою RASS (шкала збудження-седації Річмонда, Richmond Agitation-Sedation Scale) та вважалася досягнутою, якщо RASS становила 0 або -1 бал [15]. У той момент, коли описані анестезіологом події наступали, пацієнт переживав їх уже менш стресово, у разі неефективності проводилася додатково медикаментозна седація [91].

Таблиця 3.1 - Алгоритм психологічної реабілітації пацієнтів кардіохірургічного профілю у до- та післяопераційному періоді.

№ п/п	Етап
1	Психологічна реабілітація. Передопераційний етап.
1.1.	Психологічний контакт із пацієнтом. Обов'язковою є фраза: «Подібні операції проводяться «рутинно», всі методики відпрацьовані та мають мінімум наслідків».
1.2.	Інформування пацієнта.
1.2.1.	Опис процесу транспортування в операційну та «входу» в анестезію.
1.2.2.	Опис процесу переведення в ВІТ та «пробудження» після операції.
2.	Психологічна реабілітація. Післяопераційний етап.
2.1.	Організація психологічного контакту з пацієнтом упродовж усього часу перебування у ВІТ.
2.2.	Інформування пацієнта: його стан, план лікування та післяопераційної реабілітації.
2.2.1.	Опис процесу видалення дренажів: хірургічна техніка, вид анестезії, передбачувані відчуття.
2.2.2.	Опис процесу переведення з ВІТ до палати: процедура переведення, доступність персоналу, доступність викликової сигналізації.
2.3.	Інформування родичів пацієнта: стан пацієнта, план лікування та післяопераційної реабілітації.
3.	Оцінка ефективності психологічної реабілітації – шкала RASS (шкала збудження-седації Річмонда, Richmond Agitation-Sedation Scale), у разі виявлення її неефективності – медикаментозна седація.

Резюме розділу: Всебічне та повноцінне інформування хворого про стресові моменти для пацієнта в періопераційному періоді є потужним інструментом психологічної реабілітації.

3.3. Перший етап дослідження. Вивчення можливостей методу «Фазаграфія»

3.3.1. Дизайн першого етапу дослідження

На першому етапі дослідження було поставлено за мету дослідити можливості методу «Фазаграфія». З великої кількості параметрів, які обчислює апарат Фазаграф, для дослідження було відібрано варіаційну пульсометрію та показник β_T . Варіаційна пульсометрія відбиває переважання симпатичної чи парасимпатичної нервової системи. Для матеріалізації цієї переваги апарат Фазаграф розраховує показник LF/HF. Де LF (low frequency) – низькочастотні імпульси, що характеризують вплив симпатичного відділу вегетативної нервової системи на серцевий ритм. І HF (high frequency) – високочастотні імпульси, які відповідають показнику вагусної активності. Показник β_T – симетрія зубця Т, який відображає період ранньої реполяризації. Залежно від значення показника β_T , розраховується показник здоров'я міокарда. Так, значення показника до 0,7 відбивають «здоров'я», від 0,7 до 1,05 – «пороговий стан», а вище 1,05 – «патологія».

Для першого етапу було відібрано 80 пацієнтів, яких було госпіталізовано до Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами для проведення операції аорто-коронарного шунтування зі штучним кровообігом. Виконували фазаграфію на серійному апараті Фазаграф® (Україна). Дослідження проводили у стані спокою за допомогою монітора артеріального тиску та електрокардіосигналів добового SDM 23, виробництва ТОВ «ІКС-Техно»,

реєструючи електрокардіограму у першому стандартному відведенні з подальшою комп'ютерною обробкою сигналу. Обстеження проводилося до операції, відразу після закінчення операції та в ранньому післяопераційному періоді в динаміці.

Анестезія на всіх операціях аорто-коронарного шунтування зі штучним кровообігом проводилася відповідно до «протоколу безпеки пацієнта», який детально описаний у розділі 3.4. В доперфузійному та постперфузійному періодах використовувався фентаніл 0.1 мкг/кг/хв, севофлюран з пітриманням 1,4% etSev, атракуріуму бесілат 0,3 — 0,6 мг/кг/год. ШВЛ в режимі Volume control, TV 0,5 — 1 мл/кг, RR 10 – 12/’ , PEEP 5 з моніторингом EtCO₂. Інфузійний режим: 2,5 — 5 мл/кг кристалоїдних полііонних розчинів. В перфузійному періоді - фентаніл 0,1 мкг/кг/хв, пропофол 5 — 8 мкг/кг/год, атракуріуму бесілат 0,3 — 0,6 мг/кг/год. Перфузія проводилася із розрахунку 2,5 л/хв/м² з оксигенацією 4 л/хв.

Пацієнти були поділені на дві групи. До основної групи увійшло 26 чоловіків та 9 жінок віком від 37 до 74 років, середня фракція викиду лівого шлуночка склала 53,69±11,24%, середня кількість шунтів – 3,16±0,67. Це група пацієнтів, у яких на ранньому післяопераційному періоді виникли гемодинамічні розлади. Для стабілізації гемодинаміки застосовувалася інотропна підтримка добутаміном та метаболічна підтримка поєднанням левокарнітину та аргініну. Дозування добутаміну проводилося (відповідно до інструкції виробника) в діапазоні від 2 мкг/кг/хв до 15 мкг/кг/хв, під контролем гемодинаміки та показників газів крові; дозування левокарнітину та аргініну – препарат Тіворель (також відповідно до інструкції) – по 2000/4200 мг на 24 години лікування.

До контрольної групи увійшло 36 чоловіків та 9 жінок віком від 40 до 75 років, середня фракція викиду лівого шлуночка склала 52,89±7,58%, середня кількість шунтів – 3,26±0,49. У цій групі пацієнтів з гемодинамічними розладами не було. Статистично значущих відмінностей у групах (за статтю,

віком, фракцією викиду, кількістю шунтів, що накладаються) не виявлено, $p > 0,05$.

Визначено наступні кінцеві точки контролю: динаміка співвідношення LF/HF і показника β_T в основній та контрольній групах у наступних часових ділянках: до операції, після операції, ранній післяопераційний період.

3.3.2. Результати першого етапу дослідження

У досліджуваних групах пацієнтів одержано наступні показники співвідношення LF/HF (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2 - Показники LF/HF в основній та контрольній групах.

	До операції	Після операції	Стабілізація
Основна група (n=35)	1,14 (0,52:1,72)	0,5 (0,18:1,05)	0,69 (0,43:1,2)
Контрольна група (n=45)	0,62 (0,31:1,7)	0,7 (0,23:1,2)	-

У контрольній групі до операції показник LF/HF склав 0,62 (0,31:1,7) і статистично не змінився після операції, 0,7 (0,23:1,2), $p > 0,05$ (рисунок 3.1).

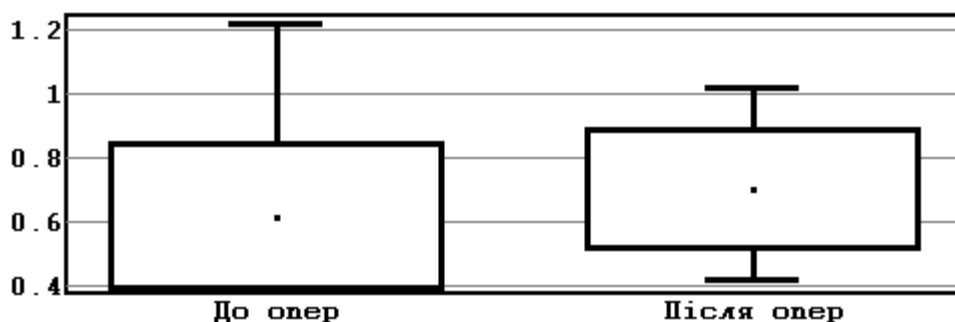


Рисунок 3.1 - Довірчий інтервал показника LF/HF до та після операції у контрольній групі.

Він характеризувався практично балансным тонусом з неясково вираженим переважанням парасимпатичної нервової системи.

В основній групі (у групі, в якій спостерігалися гемодинамічні розлади після АКШ з ШК) показник LF/HF до операції склав 1,14 (0,52:1,72), що відрізняється від такого в контрольній групі до операції - 0,62 (0,31:1,7) (рисунок 3.2).

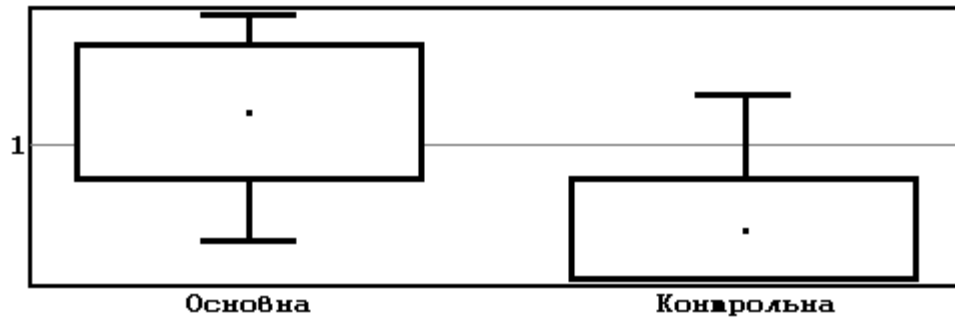


Рисунок 3.2 - Довірчий інтервал показника LF/HF до операції в основній та контрольній групах.

Тут можна назвати явне переважання іритації симпатичної нервової системи у пацієнтів основної групи. У той час як у пацієнтів контрольної групи простежується вплив парасимпатичної нервової системи. З цього можна припустити, що підвищений показник LF/HF у доопераційному періоді може опосередковано свідчити про потенційний ризик розвитку гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) після АКШ з ШК.

У другому часовому інтервалі (по завершенню операції) показник LF/HF у пацієнтів основної групи знижувався до 0,5 (0,18:1,05). Це може спричинити думку, що у цей період ауторегуляція знижує вплив симпатичної нервової системи. Проте, найімовірніший сценарій розвитку подій — це пригнічення симпатичної нервової системи за рахунок надходження великої кількості симпатичних впливів ззовні. А саме, в основній групі після операції 100% пацієнтів отримували адреноміметичну підтримку. А адреноміметики в цілому і добутамін, зокрема, мають виражений «симпатичний» ефект.

У період стабілізації, коли використання адреноміметичної підтримки в основній групі закінчено, показник LF/HF досягає 0,69 (0,43:1,2) і наближається

до такого в контрольній групі після операції. При розрахунку U-критерію Манна-Уїтні статистичних відмінностей у цих двох вибірках не виявлено ($p > 0,05$). Таким чином, фаза гемодинамічної нестабільності у пацієнтів основної групи закінчилася у той момент, коли показники LF/HF в обох групах зрівнялися (рисунок 3.3).

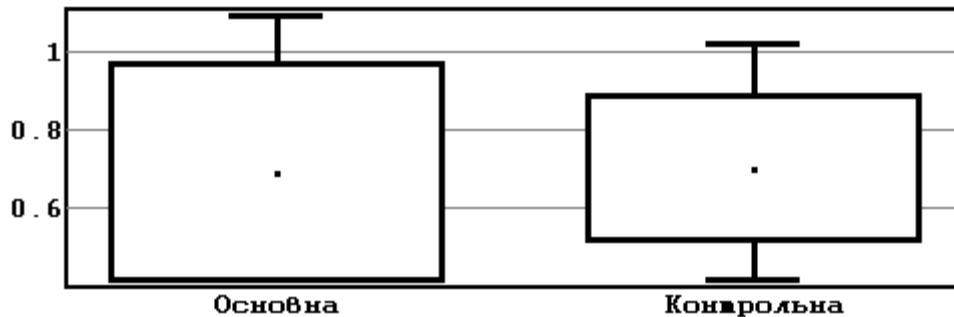


Рисунок 3.3 - Довірчий інтервал показника LF/HF у період стабілізації в основній групі та після операції у контрольній групі.

У досліджуваних групах пацієнтів отримано такі показники фазаграфії (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3 - Показники β_T в основній та контрольній групах.

	До операції	Після операції	Стабілізація
Основна група (n=35)	0,98 (0,8:1,14)	0,94 (0,72:1,31)	0,63 (0,44:0,92)
Контрольна група (n=45)	0,96 (0,78:1,13)	0,95 (0,74:1,12)	-

У контрольній групі до операції показник β_T становив 0,96 (0,78:1,13) і статистично не змінився після операції, 0,95 (0,74:1,12), $p > 0,05$ (рисунок 3.4).

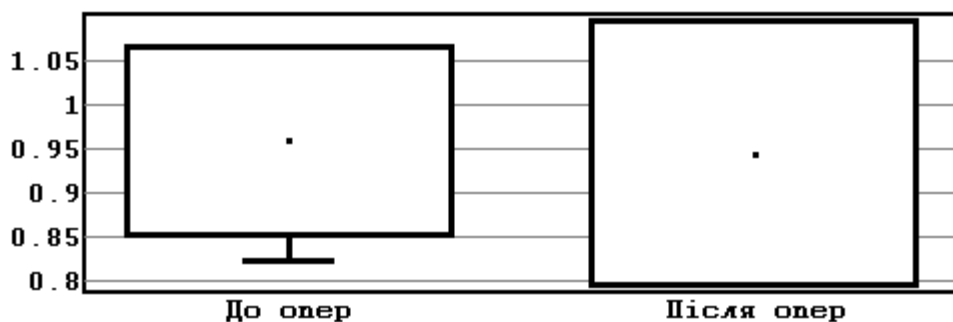


Рисунок 3.4 - Довірчий інтервал показника β_T контрольної групи пацієнтів у двох часових періодах: до та після операції.

Такі значення показника відповідають «пороговому значенню» показника здоров'я міокарда. Таким чином, у контрольній групі стан кардіоміоцитів відповідав хронічній ішемічній хворобі серця та суттєво не змінився у ранньому післяопераційному періоді. Однак, виникло питання, чи не зміниться показник T через кілька днів після операції. Було підраховано, що гемодинамічні розлади пацієнтів основної групи закінчувалися через 25 (17:38) годин після операції. З бази даних периопераційного обстеження пацієнтів контрольної групи було відібрано показники β_T , зафіксовані через 24 та 48 годин після операції. Після статистичної обробки з'ясувалося, що показник знизився до 0,81 (0,63:1,03), але, як і раніше, залишався в «пороговій зоні» і не відрізнявся ($p > 0,05$) від показника β_T пацієнтів контрольної групи, зареєстрованого після закінчення операції.

В основній групі показник β_T до операції становив 0,98 (0,8:1,14), що, як і в контрольній групі, відповідає «пороговому» значенню показника здоров'я міокарда. Тобто стан серцевого м'яза у пацієнтів обох груп до операції знаходився в ідентичній кондиції. У ранньому післяопераційному періоді β_T суттєво не змінився і в основній групі становив 0,94 (0,72:1,31). Така сама тенденція простежувалася й у пацієнтів контрольної групи. З тією відмінністю, що цей період в основній групі відповідає маніфесту ГЛШН та початку адреноміметичної підтримки. Надалі, через кілька годин від призначення інотропів та фіксації показників фазаграфії, пацієнти починали отримувати метаболічну терапію поєднанням левокарнітину та аргініну, при цьому міметична підтримка не припинялася до моменту стабілізації гемодинаміки. На

момент виходу пацієнтів основної групи з ГЛШН, показник β_T становив 0,63 (0,44:0,92), що вже відповідало здоровому міокарду (рисунок 3.5).

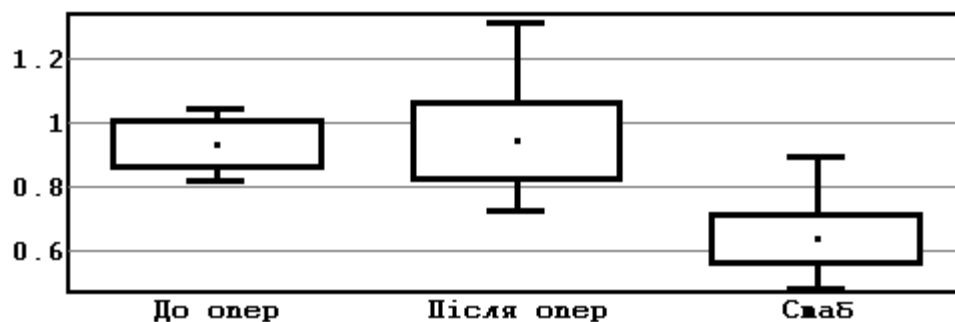


Рисунок 3.5 - Довірчий інтервал показника β_T основної групи пацієнтів у трьох часових періодах: до операції, після операції, у період стабілізації гемодинаміки.

Таким чином, додавання поєднання левокарнітину та аргініну до традиційної терапії ГЛШН істотно покращило метаболізм міокарда, що відбилося в показниках фазаграфії.

У процесі обробки матеріалу багаторазово записувалися показники комплексу Фазаграф®. Розглянемо динаміку фазаграфії на прикладі вимірів показників пацієнта М, 78 років, з діагнозом ІХС. Стенокардія напруги ФК ІІІ. Атеросклеротичний кардіосклероз. Стенозуючий атеросклероз КА (КВГ 29.01.2021р: Гирло ЛКА - стеноз 60%, ПМШГ ЛКА - стеноз 1 порції 60%, стеноз 2 порції 80%. ОГ ЛКА - стеноз 1 порції 80%. ПКА - Стеноз 2 порції порції 99%. ГХ ІІІст., 2ст., ризик 4, СН ІІА (ФВ ЛШ 63%), якому було виконано операцію АКШ 3 з ШК. У доопераційному періоді показник β_T становив 1.01 ± 0.027 , що відповідає «пороговому» показнику здоров'я міокарда (рисунок 3.6).

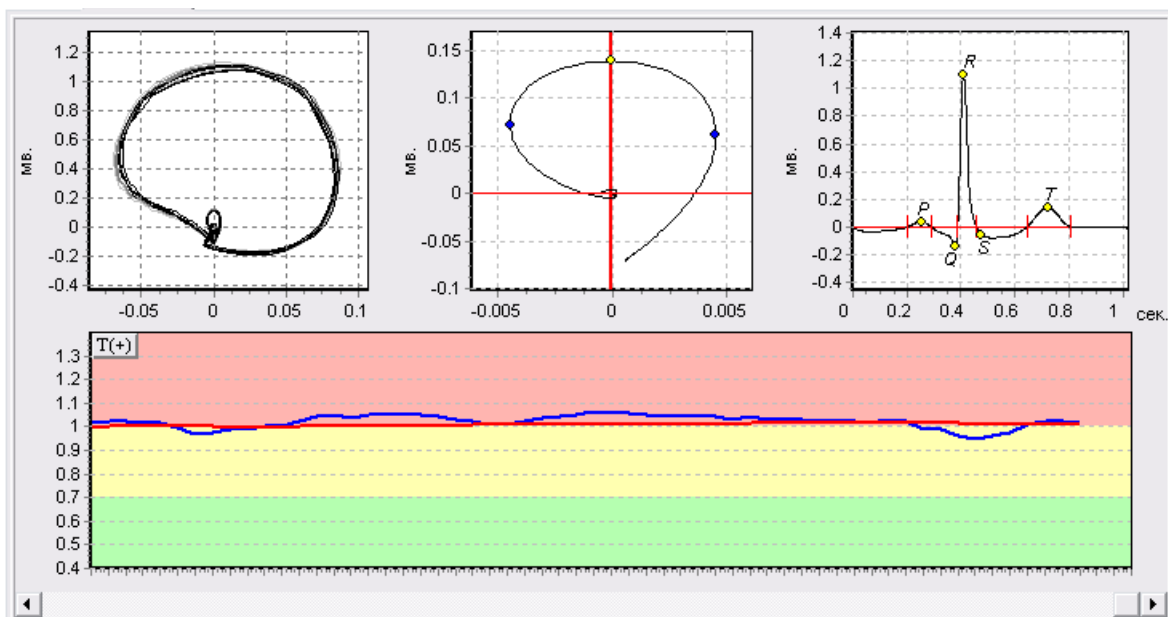


Рис 3.6 - Показник β_T у передопераційному періоді.

У післяопераційному періоді у пацієнта розвинулися гемодинамічні розлади, що потребувало призначення інотропної підтримки. Показник β_T становить $1,21 \pm 0,019$, що відповідає «патології» (рисунок 3.7).

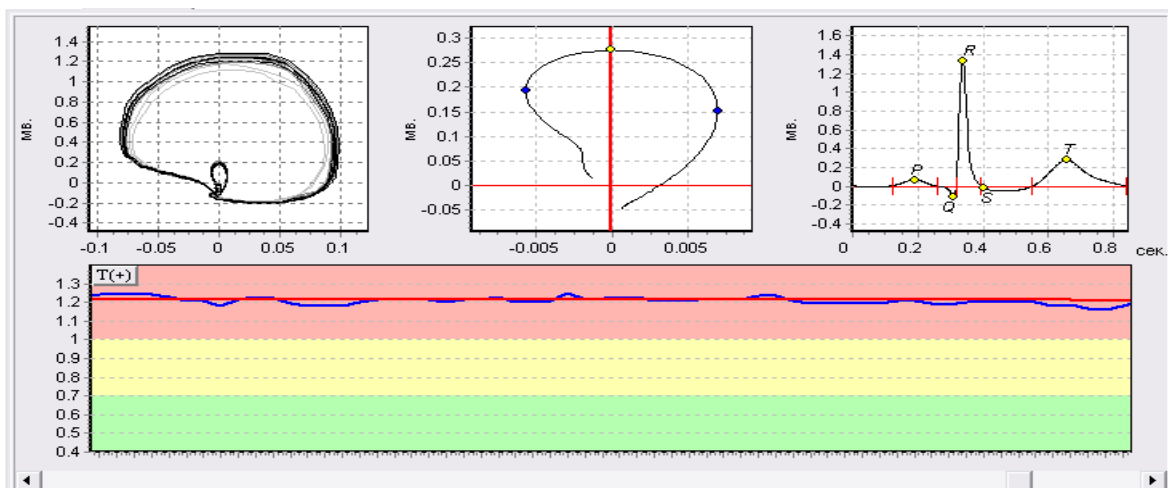


Рис 3.7 - Показник β_T у післяопераційному періоді.

Внаслідок застосування метаболічної терапії поєднанням Левокарнітину та Аргініну на фоні інотропної підтримки, у період стабілізації гемодинаміки, показник β_T становив $0,63 \pm 0,017$, що відповідає «здоров'ю» міокарда (рисунок 3.8).

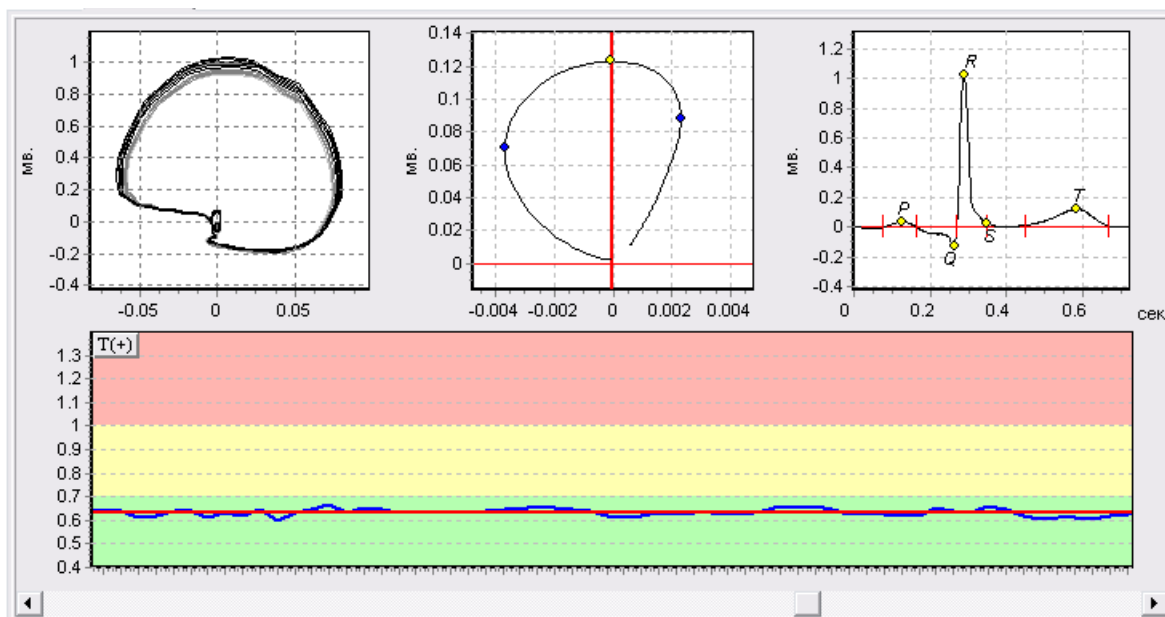


Рисунок 3.8 - Показник β_T в період стабілізації гемодинаміки

У загальній практиці зміни показників варіаційної пульсометрії вказують на вираженість вегетативної реакції на операційний стрес. Проте на етапах даного дослідження зафіксовано стабільність значень показника LF/HF, що свідчить про адекватність періопераційної анестезії та аналгезії.

Показник LF/HF у доопераційному періоді основної групи відрізнявся від показника контрольної групи, що свідчить про ризик розвитку ГЛШН після операції. Після стабілізації гемодинаміки показник LF/HF досягав референтних значень.

За допомогою фазаграфії встановлено, що в основній та контрольній групах до операції стан кардіоміоцитів відповідав хронічній ішемічній хворобі серця та суттєво не змінювався у ранньому післяопераційному періоді. Однак після корекції ГЛШН із застосуванням добутаміну та метаболічної терапії поєднанням левокарнітину та аргініну у пацієнтів основної групи, показник β_T змістився в зону, яка відповідає «здоров'ю» міокарда. Таким чином, метод фазаграфії є надійним маркером подолання ГЛШН та відновлення функції міокарда. Необхідно зазначити, що метод фазаграфії має обмеження у використанні: 10-15% вимірів можуть виявитися неінформативними у зв'язку з негативним зубцем T.

3.3.3. Висновки першого етапу дослідження

1. Доведено ефективність використання комплексу Фазаграф®, зокрема аналізу показників співвідношення симпатичної та парасимпатичної нервової системи для прогнозування післяопераційних гемодинамічних розладів. Підвищення співвідношення LF/HF (група з післяопераційними гемодинамічними розладами - 1,14 (0,52:1,72); група без гемодинамічних розладів - 0,62 (0,31:1,7) ($p=0,045$) в доопераційному періоді вказує на ризик розвитку ГЛШН після ШК.

2. Зниження LF/HF (група з післяопераційними гемодинамічними розладами - 0,69 (0,43:1,2); група без гемодинамічних розладів - 0,7 (0,23:1,2) ($p>0,05$) у післяопераційному періоді на фоні закінчення гемодинамічних розладів свідчить про стабілізацію стану пацієнтів, які перенесли АКШ з ШК.

3. Показник β_T методу фазаграфії, що є маркером ішемічних змін міокарда у хворих на ІХС, перевищував норму (0,7) і становив у групі без гемодинамічних розладів до операції (0,96 (0,78:1,13)), після операції (0,95 (0,74:1,12)) та в ранньому післяопераційному періоді (0,81 (0,63:1,03)) ($p>0,05$).

4. В групі з післяопераційними гемодинамічними розладами встановлено наступну динаміку показника β_T : до операції - 0,98 (0,8:1,14), після операції - 0,94 (0,72:1,31) ($p>0,05$). Тобто обидва показники, як і у пацієнтів групи без гемодинамічних розладів знаходилися в зоні, яка спостерігається у хворих з хронічною ІХС. Призначення інотропів та метаболічної терапії поєднанням левокарнітину та аргініну знижувало показник β_T до 0,63 (0,44:0,92), що свідчило про нормалізацію кровообігу і покращення метаболізму міокарда.

3.4. Протокол проведення анестезії, що базується на засадах безпеки пацієнта.

1. Підготовка хворого до оперативного втручання на серці.

Напередодні операції пацієнту дозволяється прийом їжі до 18.00, води — до 4.00. Ввечері призначається очисна клізма. На ранок в день операції - відмова від прийому їжі, води та медикаментів. Для премедикації внутрішньом'язово вводиться діазепам 10 мг о 22.00 та о 7.00.

2. Подача хворого в операційну.

Трансфер пацієнта до операційної здійснюється медичним персоналом на сидячому візку.

3. Моніторинг:

Після позиціювання пацієнта на операційному столі, розпочинається моніторинг ЕКГ у відведеннях II, V5, сатурації, неінвазивного артеріального тиску.

4. Премедикація:

Премедикація на столі полягає у внутрішньовенному введенні суміші діазепаму (2,5 — 5 мг) та фентанілу (0,025 — 0,05 мг). Доза залежить від початкового психоемоційного стану пацієнта та показників гемодинаміки.

5. Моніторинг інвазивного артеріального тиску (ІАТ).

З метою вимірювання ІАТ, проводиться катетеризація променевої артерії. В деяких випадках (відсутність пульсу в проекції обох променевих артерій внаслідок стенозу підключичної артерії або гематом після коронарографій/стентувань коронарних артерій) виконується катетеризація ліктьової або стегнової артерій.

6. Індукція.

Вводна анестезія проводиться пропофолом із розрахунку 1,5 — 2,5 мг/кг маси, титруючи дозу по 30-40 мг, релаксація - атракуріуму бесілатом в дозі 0,5 — 0,6 мг/кг маси.

7. Інтубація трахеї, ШВЛ.

Після преоксигенації/гіпервентиляції 100% киснем крізь лицеву маску, проводиться оротрахеальна інтубація трубкою з манжетою без провідника. У разі розрахованого високого ризику важкої інтубації, використовується

інтубаційний бронхоскоп. Розпочинається ШВЛ в режимі Volumecontrol наступними параметрами: TV 0,5 — 1 мл/кг, RR 10 – 12/’, PEEP 5 з моніторингом EtCO₂. Після денітрогенації стовідсотковим киснем упродовж 10 хвилин, розпочинається низькопотокова (до 1 л/хв) анестезія з контролем концентрації севофлюрана на видиху;

8. Катетеризація центральної вени.

Виконується катетеризація правої внутрішньої яремної вени “верхнім” доступом, за відсутності вени в анатомічному орієнтирі — катетеризація цієї ж вени “нижнім” доступом. За відсутності правої яремної вени в належному знаходженні, виконується катетеризація лівої внутрішньої яремної вени “верхнім/нижнім” доступом. Використовується катетер: 7-8 Fr, 2 просвіти, 15 см. Розпочинається моніторинг ЦВТ монітором наркозної станції.

9. Сечовий міхур.

За допомогою стерильного гелю, проводиться катетеризація сечового міхура катетером Foley 14 – 18 Fr з відведенням сечі в сечоприймач.

10. Стравохід.

В стравохід вводяться орогастральний зонд та термодатчик. Розпочинається моніторинг температури.

11. Анестезія до штучного кровообігу (ШК).

Для аналгезії використовується фентаніл 0,1 мкг/кг/хв дискретно. Для анестезії — севофлюран 2-3 об% на середньому потоці (2 л/хв O₂) до досягнення 1.4% etSev. Надалі — низький потік (0,8 — 1,0 л/хв O₂) з підтриманням тієї ж концентрації севофлюрану на видиху (за наявності можливостей з боку гемодинаміки). Для міорелаксації - атракуріуму бесілат 0,3 — 0,6 мг/кг/год дискретно. Інфузійний режим: 2,5 — 5 мл/кг кристалоїдних розчинів. Перевага віддається полііонним розчинам.

12. Гемодинаміка до ШК:

ЧСС підтримується в діапазоні 60 — 80 за хвилину. За наявності синусової брадікардії розпочинається епікардіальна передсердна стимуляція (режим AAI), за наявності брадікардії на фоні фібриляції передсердь (ФП) — епікардіальна

шлуночкова стимуляція (режим VVI) за наявності минутної АВ блокади - епікардіальна двокамерна стимуляція (режим DDD). У випадках виникнення синусової тахікардії проводиться подолання гіповолемії, болю, тощо. У деяких випадках застосовуються внутрішньовенні бета-блокатори. У разі виникнення передсердних тахікардій (ФП, трепотіння передсердь, тощо) застосовується синхронізована електроімпульсна терапія. Сістолічний артеріальний тиск підтримується в діапазоні 100 — 130 мм рт.ст. Корекція виконується за рахунок переведення операційного столу в положення Тренделенбурга, введення болюсів норадреналіну по 2,5 мкг до досягнення відповідних показників. Введення добутаміну/адреналіну на нереваскуляризованому міокарді не рекомендовано.

13. Метаболізм.

На етапі до ШК проводиться забір проб КЛС з артерії та вени з метою контролю SO_2 , pCO_2 , pO_2 , pH, BE, BB, K, Hb, $COHb$, O_2Hb , $metHb$. За наявності відхилень проводиться корекція.

14. Гепаринізація.

Для зниження згортання крові, внутрішньовенно вводиться гепарин в дозі 300 ОД/кг.

Контроль активованого часу згортання (АЧЗ) проводиться упродовж 10 хв. У випадку, якщо АЧЗ нижче 600 секунд, проводиться введення додаткової дози гепарину, контроль АЧЗ повторюється.

15. Період ШК.

Перфузія проводиться із розрахунку $2,5 \text{ л/хв/м}^2$ з оксигенацією 4 л/хв. Для анестезії використовується пропофол 5 — 8 мкг/кг/год інфузійно, для анальгезії - фентаніл 0,1 мкг/кг/хв дискретно, для міорелаксації - атракуріуму бесілат 0,3 — 0,6 мг/кг/год дискретно;

Під час ШК здійснюється контроль та корекція SvO_2 , pCO_2 , pO_2 , pH, BE, BB, K, Hb, температури тіла. З метою профілактики ателектазування легень, проводиться ШВЛ в режимі Man/Spont, FiO_2 0.21, PEEP4.

16. Нейтралізація гепарину.

Нейтралізація гепарину проводиться внутрішньовенним введенням протаміну сульфату в дозі 3 мг/кг під контролем АЧЗ упродовж 10 хв. У випадку, якщо АЧЗ вище 120 с, проводиться введення додаткової дози протаміну сульфату, контроль АЧЗ повторюється. Повторне введення припиняється за досягнення АЧЗ 80 — 120 секунд.

17. Анестезія після ШК:

Для аналгезії використовується фентаніл 0,1 мкг/кг/хв дискретно. Для анестезії — севофлюран 2-3 об% на середньому потоці (2 л/хв O₂) до досягнення 1,4% etSev. Надалі — низький потік (0,8 — 1,0 л/хв O₂) з підтриманням тієї ж концентрації севофлюрану на видиху (за наявності можливостей з боку гемодинаміки). Для міорелаксації - атракуріуму бесілат 0,3 — 0,6 мг/кг/год дискретно. Інфузійний режим 15 — 20 мл/кг перфузату, 2,5 — 5 мл/кг кристалоїдного розчину. Відновлюється ШВЛ в режимі Volumecontrol, TV 0.5 — 1 мл/кг, RR 10 — 12/’ , PEEP 7 з подальшим поступовим підвищенням до 10-12. Продовжується контроль та корекція SvO₂, pCO₂, pO₂, pH, BE, BB, K, Hb, температури тіла. Гемотрансфузія проводиться при Hb нижче 90 г/л.

18. Гемодинаміка після штучного кровообігу.

ЧСС підтримується в діапазоні 80 — 100 за хвилину епікардіальною передсердною стимуляцією (режим AAI), за наявності брадікардії на фоні ФП, яка відновлюється після проведення синхронізованої електроімпульсної терапії (EIT) — епікардіальна шлуночкова стимуляція (режим VVI), за наявності минучої AV блокади - епікардіальна двокамерна стимуляція (режим DDD). Систоличне АТ підтримується в діапазоні 90 — 120 мм рт.ст. Корекція виконується під контролем вимірювання SvO₂. Якщо показник нижче 60 — 70 мм рт. ст., призначається добутамін в дозі 3 — 15 мкг/кг/хв (в дозі вище 8 мкг/кг/хв, як правило, додається норадреналін в дозі 0.05 — 0.1 мкг/кг/хв з метою нейтралізації вазодилатаційного ефекту середніх та великих доз добутаміну) або адреналін в дозі 0.05 — 0.5 мкг/кг/хв. Якщо SvO₂ вище 70 мм рт. ст., призначається норадреналін в дозі 0.05 — 0.5 мкг/кг/хв, помірно

збільшується інфузійне навантаження; ЦВТ підтримується в діапазоні 150 — 200 мм вод.ст.

19. Транспортування до ВАІТ:

Після операції хворого перекладають на функціональне ліжко. Під час транспортування до ВАІТ проводиться ШВЛ мішок Амбу з інсуфляцією кисню 5 л/хв, моніторинг ЕКГ у відведеннях II, V5, сатурації, інвазивних АТ та ЦВТ. Для седації використовується інфузія пропофолу в дозі 2 — 4 мкг/кг/год.

3.5. Другий етап дослідження. Діагностика та корекція гіпофосфатемії

3.5.1. Дизайн другого етапу дослідження

На другому етапі дослідження було поставлено за мету дослідити вплив гіпофосфатемії на періопераційний стан пацієнта. Під гіпофосфатемією розумілося зниження рівня фосфатів нижче за норму, або рівень, що наближаються до нижньої межі норми.

Для другого етапу було відібрано 60 пацієнтів, яких було госпіталізовано до Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами для проведення операції аорто-коронарного шунтування зі штучним кровообігом. У всіх цих пацієнтів на доопераційному етапі було діагностовано гіпофосфатемію. Було проведено низку досліджень. Порівнювалися показники центральної гемодинаміки та кисневого транспорту в обох групах у різних часових проміжках: до операції, після операції та на ранньому післяопераційному періоді в динаміці. Дослідження рівня фосфатів також проводилося до операції, відразу після закінчення операції та в ранньому післяопераційному періоді в динаміці.

Анестезія на всіх операціях аорто-коронарного шунтування зі штучним кровообігом проводилася відповідно до «протоколу безпеки пацієнта», який докладно описаний у розділі 3.4. На доперфузійному та постперфузійному етапах використовувався фентаніл 0,1 мкг/кг/хв, севофлюран з підтриманням 1,4%

etSev, атракуріуму бесілат 0,3 — 0,6 мг/кг/год. ШВЛ в режимі Volume control, TV 0,5 — 1 мл/кг, RR 10 – 12/’ , PEEP 5 з моніторингом EtCO₂. Інфузійний режим: 2,5 — 5 мл/кг кристалоїдних полііонних розчинів. В перфузійному періоді - фентаніл 0,1 мкг/кг/хв, пропофол 5 — 8 мкг/кг/год, атракуріуму бесілат 0,3 — 0,6 мг/кг/год. Перфузія проводилася із розрахунку 2,5 л/хв/м² з оксигенацією 4 л/хв.

Пацієнтів було поділено на дві групи по 30 осіб. До основної групи увійшло 25 чоловіків та 5 жінок віком від 40 до 81 років, середня фракція викиду лівого шлуночка склала $54,03 \pm 7,57\%$, середня кількість шунтів склала $3,2 \pm 0,61$. Для корекції рівня фосфатів використовувався ФДФ (препарат Езафосфіна®). Введення ФДФ проводилося (відповідно до інструкції виробника) у кількості 10 г у вигляді внутрішньовенної інфузії в період штучного кровообігу. До контрольної групи також увійшло 25 чоловіків та 5 жінок віком від 47 до 74 років, середня фракція викиду лівого шлуночка склала $53,17 \pm 8,46\%$, середня кількість шунтів становила $3,2 \pm 0,55$. Корекція рівня фосфатів не проводилася. Статистично значущих відмінностей у групах (за статтю, віком, фракцією викиду, кількістю шунтів, що накладаються) не виявлено, $p > 0,05$.

Визначено наступні кінцеві точки контролю: динаміка фосфатемії в основній та контрольній групах пацієнтів у наступних часових ділянках: до операції, після операції, ранній післяопераційний період; частота розвитку ГЛШН в післяопераційному періоді, час стабілізації гемодинаміки, загальна доза спожитого інотропного препарату, тривалість післяопераційної штучної вентиляції легень, частота виникнення порушень ритму (фібриляція передсердь, трепотіння передсердь).

3.5.2 Результати другого етапу дослідження

Верифікація підвищення рівня фосфатів фруктозо-1,6-дифосфатом проводилася за допомогою статистичної обробки цього показника в основній групі до та після введення ФДФ. До введення, рівень фосфатів у пацієнтів цієї

групи становив $1,18 \pm 0,21$ ммоль/л, а після введення ФДФ – $1,74 \pm 0,28$ ммоль/л (рисунок 3.9). На малюнку показано інтервальну оцінку показників фосфатемії до та після введення ФДФ в основній групі. Представлено середнє значення (точка), середнє відхилення (прямокутник) та 95% довірчий інтервал (вуса розподілу). При розрахунку критерію Стюдента – порівняння середніх двох незалежних вибірок – отримано відмінності на рівні значущості $p < 0,001$.

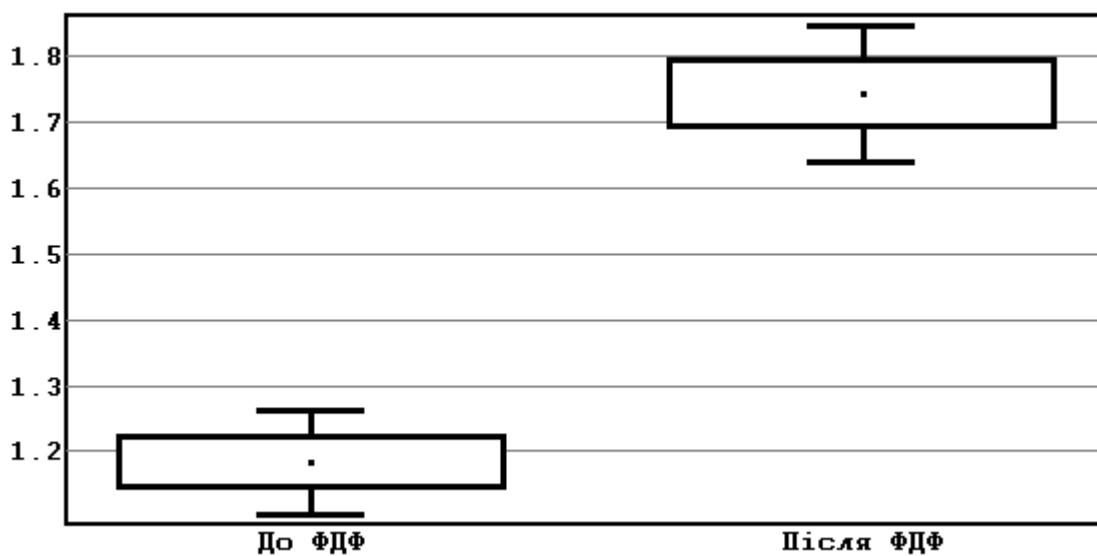


Рисунок 3.9 - Рівень фосфатів, ммоль/л. Довірчий інтервал рівня фосфатів до та після введення ФДФ в основній групі.

В контрольній групі, навпаки, спостерігалось статистично значуще зниження ($p < 0,05$) фосфатів після проведення ШК. Так, на початку штучного кровообігу, рівень фосфатів склав $1,28 \pm 0,22$ ммоль/л, а при завершенні ШК — $1,08 \pm 0,18$ ммоль/л. (рисунок 3.10). На малюнку показано інтервальну оцінку показників фосфатемії до та після ШК в контрольній групі. Представлено середнє значення (точка), середнє відхилення (прямокутник) та 95% довірчий інтервал (вуса розподілу).

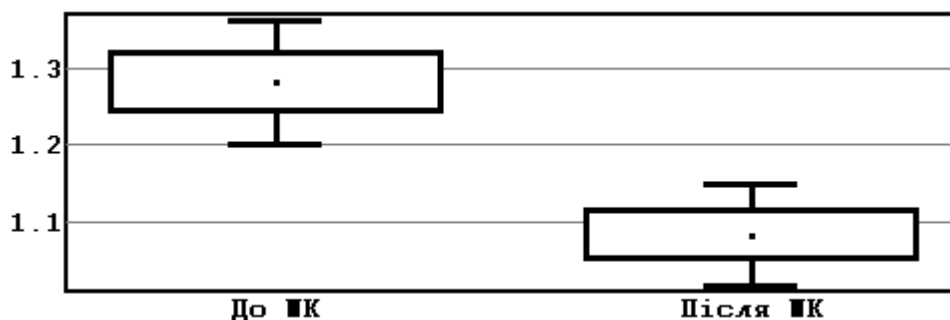


Рисунок 3.10 - Рівень фосфатів, ммоль/л. Довірчий інтервал рівня фосфатів до і після ШК в контрольній групі.

Для оцінки центральної гемодинаміки оцінювалися такі показники: середній артеріальний тиск (СрАТ), частота серцевих скорочень (ЧСС), ударний індекс (УІ), серцевий індекс (СІ), загальний периферичний судинний опір (ЗПСО). Для оцінки кисневого транспорту - венозна сатурація (SvO_2), парціальний тиск у венозній крові (PvO_2), доставка кисню (DO_2), споживання кисню (VO_2). Для оцінки частоти розвитку гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) розраховувалося співвідношення пацієнтів, у яких розвинулися порушення гемодинаміки після АКШ з ШК до загальної кількості пацієнтів у групі. Далі, розрахований показник порівнювався в основній та контрольній групі. Для оцінки темпу стабілізації використовували час відновлення гемодинаміки (год) та загальну дозу інотропного препарату (мкг/кг).

Для оцінки відмінностей показників за окремо взятим параметром у певний часовий проміжок (до, після операції) було проведено порівняння «середніх» («медіан», для розподілу, відмінного від нормального) двох вибірок «Основна група» та «Контрольна група» (критерій Стюдента, U-критерій Манна-Уїтні для розподілу, відмінний від нормального), тобто, порівнювався показник «серцевий індекс» до операції в основній групі з показником «серцевий індекс» до операції у контрольній групі тощо. Таку процедуру пройшов кожен показник центральної гемодинаміки (таблиця 3.4) та кисневого транспорту (таблиця 3.5) у порівнянні основної та контрольної груп у кожному з часових інтервалів.

Таблиця 3.4 - Показники центральної гемодинаміки в основній та контрольній групах до та після операції.

	До операції		
	основна група (n=30)	контрольна група (n=30)	значення p
СрАТ, мм рт.ст.	108,4±15,4	112,3±10,76	>0,05
ЧСС, уд/хв	75 (70:80)	80 (75:80)	0,006
УІ, мл/м ²	19,9 (15.5:25.2)	19,15 (15.8:21.4)	>0,05
СІ, л/(хв*м ²)	1,4095 (1,108:1,838)	1,4425 (1,295:1.293)	>0,05
ЗПСО, дін*см ⁻⁵	4,162±1,334	3,855±0,7463	>0,05
	Після операції		
СрАТ, мм рт.ст.	81,82±8.23	83,49±8,98	>0,05
ЧСС, уд/мін	77,97±6,31	77,97±7,03	>0,05
УІ, мл/м ²	23,35 (32,8:26,2)	22,4 (19,1:25,3)	>0,05
СІ, л/(хв*м ²)	1,797 (1,647:2,018)	1,727 (1,439:2.028)	>0,05
ЗПСО, дін*см ⁻⁵	2,342±0,6153	2,398±0,6727	>0,05

Таблиця 3.5 - Показники кисневого транспорту в основній та контрольній групах до та після операції

	До операції		
	основна група (n=30)	контрольна група (n=30)	значення p
1	2	3	4
SvO ₂ , %	76,17±8,41	78,29±6,38	>0,05
PvO ₂ , мм рт.ст.	44,45 (40:48)	43,3 (41:46,8)	>0,05
DO ₂ , мл/(хв*м ²)	511,49 (399,47:592,43)	514,84 (458,7:609,43)	>0,05
VO ₂ , мл/(хв*м ²)	117 (69,45:141,9)	113,6 (93,54:146,2)	>0,05

Продовження таблиці 3.5

1	Після операції		
	2	3	4
SvO ₂ , %	74,06±8,18	71,27±7,76	>0,05
PvO ₂ , мм рт.ст.	44,18±7,5	41,34±5,44	>0,05
DO ₂ , мл/(хв*м ²)	504±141,9	514,2±153,1	>0,05
VO ₂ , мл/(хв*м ²)	123,3±46,64	139,8±60,81	>0,05

Розрахунок показав, що статистично значимих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$) у жодній вибірці, крім «ЧСС» до операції в основній та контрольній групах. 75 (70:80) уд/хв і 80 (75:80) уд/хв відповідно. Але, відмінність 5 уд/хв не має клінічного значення.

У разі виникнення ГЛШН після АКШ з ШК, час відновлення в основній групі становив $13,29 \pm 6,34$ години. У той час, як у контрольній групі – $27,29 \pm 10,55$ години (рисунок 3.11). На малюнку показано інтервальну оцінку показників часу відновлення гемодинаміки від закінчення операції до стабілізації. Представлено середнє значення (точка), середнє відхилення (прямокутник) та 95% довірчий інтервал (вуса розподілу). Таким чином, гемодинаміка відновлювалася вдвічі ($p = 0,011$) швидше в основній групі.

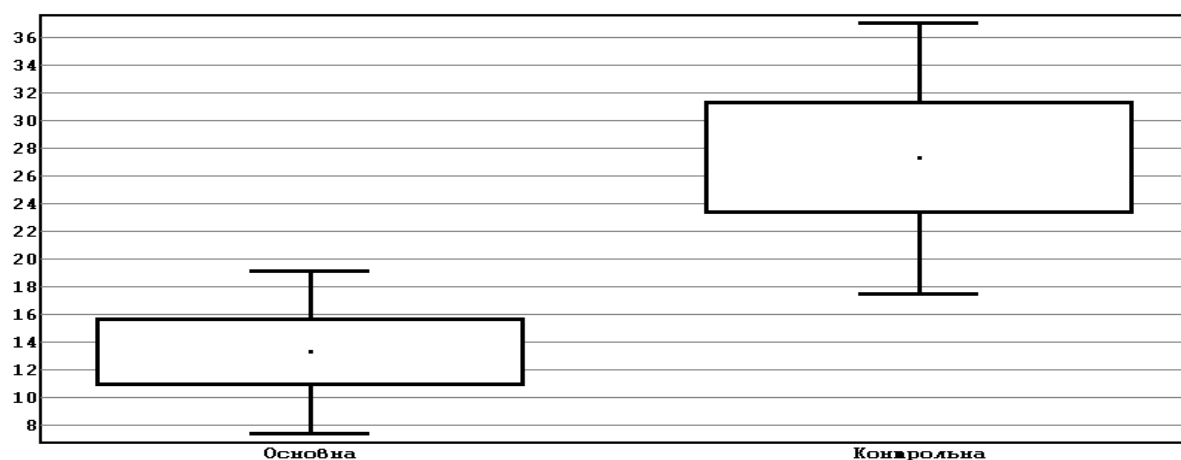


Рисунок 3.11 - Час відновлення, год. Довірчий інтервал часу відновлення гемодинаміки в обох групах.

У разі виникнення ГЛШН після АКШ з ШК, загальна доза спожитого інотропу в основній групі склала $20,43 \pm 11,04$ мкг/кг добутаміну. У той час, як у контрольній групі – $53,29 \pm 23,88$ мкг/кг (рисунок 3.12). На малюнку показано інтервальну оцінку показників загальної дози інотропного препарату від закінчення операції до стабілізації. Представлені медіана (точка), похибка медіани (прямокутник) та 95% ВІ (вуса розподілу). Таким чином, для відновлення гемодинаміки в основній групі знадобилося в 2,6 рази ($p=0,017$) менше добутаміну, ніж у контрольній групі.

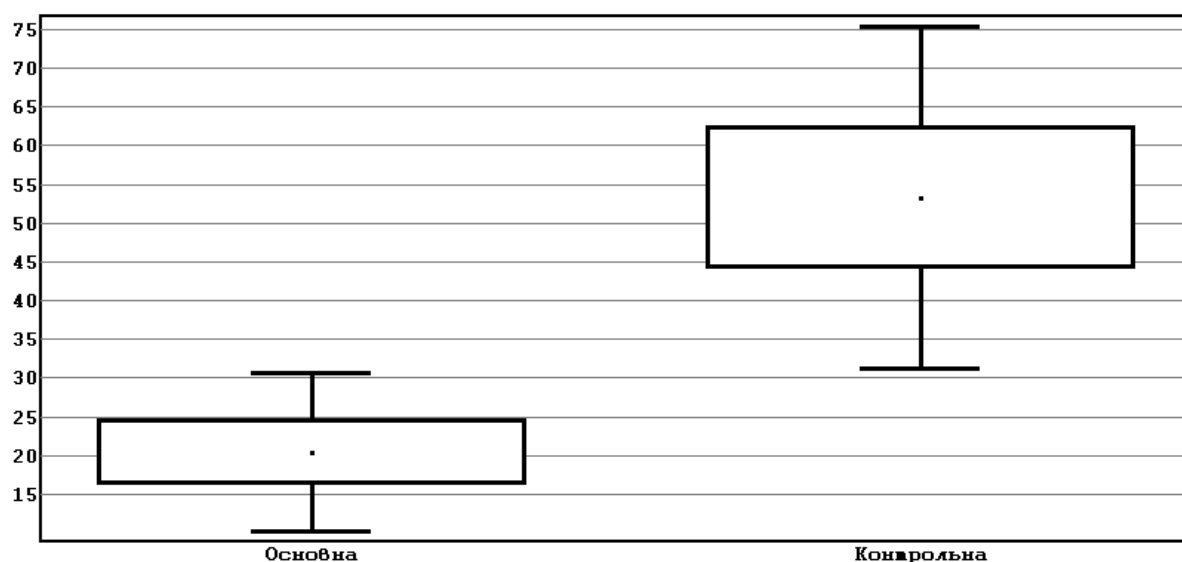


Рисунок 3.12 - Загальна доза інотропного препарату, мкг/кг. Довірчий інтервал дози інотропного препарату в обох групах.

Тривалість післяопераційної штучної вентиляції легень, тобто період з моменту переведення пацієнта з операційної до екстубації, в основній групі склав 247,5 (210:320) хвилин, в контрольній - 265 (205:350) хвилин. Статистично значущої різниці між показниками виявлено не було, $p > 0,05$.

Порушень ритму (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь) після АКШ з ШК ані в основній, ані в контрольній групах відмічено не було.

Це клінічне дослідження ефективності застосування Фруктозо-1,6-дифосфату мало на меті вивчення введення ФДФ для запобігання виникнення та зниження ступеня тяжкості гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання – аорто-коронарне шунтування зі штучним кровообігом. Дослідження проводилося в популяції пацієнтів, у яких до операції була виявлена гіпофосфатемія.

Відомо, що гіпофосфатемія обтяжує перебіг основного захворювання: викликає зниження скорочувальної здатності міокарда, розвиток серцевої недостатності, аритмії, фібриляції, гіпотонії. Гіпофосфатемія порушує оксигенацію та перфузію тканин, дисоціацію оксигемоглобіну та спричиняє розвиток тканинної гіпоксії. Виникає електролітний дисбаланс з підвищенням концентрації Na^+ та Ca^{2+} у клітинах та K^+ у плазмі. Розвивається деполяризація мембран, набряк клітин, клітинний ацидоз, порушення толерантності до глюкози, інсулінорезистентність [82].

Корекція гіпофосфатемії препаратом фруктозо-1.6-дифосфат призводить до зниження кількості післяопераційних гемодинамічних розладів. А у разі виникнення таких розладів, застосування ФДФ у період ШК призводить до скорочення термінів відновлення гемодинаміки та зниження загальної дози інотропного препарату. Ці переваги, з високою ймовірністю, отримані завдяки властивості самого препарату. Основний механізм дії ФДФ – відновлення рівня фосфатів у крові та стимуляція активності ферментів гліколізу (фосфофруктокінази, піруваткінази та лактаткінази) з підвищенням внутрішньоклітинного високоенергетичного фосфатного пулу. При цьому відбувається підвищення рівня АТФ у здорових та ішемізованих тканинах міокарда, а АТФ є універсальним джерелом енергії для всіх біохімічних процесів. Біологічна роль ФДФ полягає в тому, що він впливає на спорідненість гемоглобіну до кисню, зменшуючи його для полегшення віддачі кисню із оксигемоглобіну тканинам. Таким чином, у проблемі пошуку ефективної медикаментозної терапії для захисту клітин від ішемічних змін міокарда звертає

на себе увагу застосування в лікувальних цілях ФДФ, що безпосередньо підвищує рівень АТФ [83].

Відсутність впливу корекції гіпофосфатемії Фруктозо-1,6-дифосфатом на тривалість післяопераційної штучної вентиляції легень можна пояснити наступним. Термін ШВЛ в післяопераційному періоді детерміновано протоколом післяопераційного ведення пацієнта та залежить від досягнення його вимог. Застосування ФДФ дозволяє скоротити терміни та дози застосування катехоламінів. І, логічно було б припустити, що швидша гемодинамічна стабілізація пацієнтів основної групи повинна призвести до більш ранньої екстубації. Але, якщо досягнуто параметрів мінімальної вентиляційної підтримки, пацієнт може бути екстубований навіть у разі продовження введення адреноміметиків. Отже, на ухвалення рішення про екстубацію більш впливав факт мінімізації вентиляційної підтримки, ніж факт наявності гемодинамічної нестабільності та, відповідно, продовження адреноміметичної підтримки.

Включаючи вивчення частоти виникнення порушень ритму в післяопераційному періоді в контрольні точки другого етапу дослідження, передбачалося відстеження впливу як безпосередньо рівня фосфатів крові, так і опосередкованого впливу ФДФ на стабільність міокарда. Проведене дослідження показало, що корекція гіпофосфатемії Фруктозо-1,6-дифосфатом не впливає на частоту розвитку порушень ритму в післяопераційному періоді. По-перше, у ФДФ не виявлено безпосередніх антиаритмічних ефектів. По-друге, зниження стечності ГЛШН після застосування ФДФ також не вплинуло на частоту виникнення порушень ритму. Таким чином, частота виникнення порушень ритму серця у післяопераційному періоді не корелює ні з рівнем фосфатів крові, ні зі стабільністю/нестабільністю гемодинаміки.

3.5.2 Висновки другого етапу дослідження

1. Застосування препарату Фруктозо-1,6-дифосфату в комплексному лікуванні кардіохірургічних хворих, які перенесли аорто-коронарне шунтування із застосуванням штучного кровообігу, достовірно коригує гіпофосфатемію (підвищує рівень фосфатів).
2. У разі розвитку ГЛШН після операції АКШ з ШК у пацієнтів з доопераційною гіпофосфатемією, призначення Фруктозо-1,6-дифосфату призводить до скорочення термінів відновлення гемодинаміки та зниження загальної дози інотропного препарату (добутаміну), необхідного для досягнення стабілізації.
3. Корекція гіпофосфатемії Фруктозо-1,6-дифосфатом не впливає на тривалість штучної вентиляції легень та частоту виникнення порушень ритму серця в післяопераційному періоді.

3.6. Третій етап дослідження. Метаболічний компонент корекції гострої лівошлуночкової недостатності.

3.6.1. Дизайн третього етапу дослідження

На третьому етапі дослідження було поставлено за мету дослідити вплив метаболічної складової на корекцію гострої лівошлуночкової недостатності, яка розвивалася після оперативного втручання - аорто-коронарне шунтування зі штучним кровообігом. Під метаболічною складовою малося на увазі введення в схему корекції ГЛШН препаратів, які мають позитивний вплив на енергетичний та метаболічний стан міокарда.

Для третього етапу було відібрано 60 пацієнтів, яких було госпіталізовано до Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами для проведення операції аорто-коронарного шунтування зі штучним кровообігом. У всіх цих пацієнтів на післяопераційному етапі було діагностовано гостру лівошлуночкову недостатність. Було проведено низку досліджень. Як і на другому етапі,

порівнювалися показники центральної гемодинаміки та кисневого транспорту в обох групах у різних часових проміжках: до операції, після операції та в ранньому післяопераційному періоді в динаміці.

Анестезія на всіх операціях аорто-коронарного шунтування зі штучним кровообігом проводилася відповідно до «протоколу безпеки пацієнта», який докладно описаний у розділі 3.4. В доперфузійному та постперфузійному періодах використовувався фентаніл 0,1 мкг/кг/хв, севофлюран з підтриманням 1.4% etSev, атракуріуму бесілат 0,3 — 0,6 мг/кг/год. ШВЛ в режимі Volume control, TV 0,5 — 1 мл/кг, RR 10 – 12/’ , PEEP 5 з моніторингом EtCO₂. Інфузійний режим: 2,5 — 5 мл/кг кристалоїдних полііонних розчинів. В перфузійному періоді - фентаніл 0,1 мкг/кг/хв, пропофол 5 — 8 мкг/кг/год, атракуріуму бесілат 0,3 — 0,6 мг/кг/год. Перфузія проводилася із розрахунку 2,5 л/хв/м² з оксигенацією 4 л/хв.

Пацієнтів було поділено на дві групи по 30 осіб. До основної групи увійшли 22 чоловіки та 8 жінок віком від 37 до 78 років, середня фракція викиду лівого шлуночка склала $53,85 \pm 11,61\%$, середня кількість шунтів склала $3,17 \pm 0,65$. Для стабілізації гемодинаміки застосовувалася інотропна підтримка добутаміном та метаболічна підтримка поєднанням левокарнітину та аргініну. Дозування добутаміну, як і на першому етапі, проводилося (відповідно до інструкції виробника) в діапазоні від 2 мкг/кг/хв до 15 мкг/кг/хв, під контролем гемодинаміки та показників газів крові; дозування левокарнітину та аргініну – препарат Тіворель®, як і на першому етапі, (також відповідно до інструкції) – по 2000/4200 мг на 24 години лікування. До контрольної групи також увійшли 22 чоловіки та 8 жінок віком від 37 до 81 року, середня фракція викиду лівого шлуночка склала $50,27 \pm 11,27\%$, середня кількість шунтів склала $3,3 \pm 0,54$. Стабілізація проводилася лише добутаміном. Статистично значущих відмінностей у групах (за статтю, віком, фракцією викиду, кількістю шунтів, що накладаються) не виявлено, $p > 0,05$.

Визначено наступні кінцеві точки контролю: динаміка показників центральної гемодинаміки та кисневого транспорту в основній та контрольній

групах пацієнтів у наступних часових ділянках: до операції, після операції, ранній післяопераційний період; час стабілізації гемодинаміки, загальна доза спожитого інотропного препарату, тривалість післяопераційної штучної вентиляції легень, частота виникнення порушень ритму (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь).

3.6.2. Результати третього етапу дослідження

Для оцінки відмінностей показників за окремо взятим параметром у певний часовий проміжок (до, після операції, період стабілізації) було проведено порівняння «середніх» («медіан», для розподілу, відмінного від нормального) двох вибірок «Основна група» та «Контрольна група» (критерій Стюдента, U-критерій Манна-Уїтні для розподілу, відмінного від нормального), тобто. порівнювався показник «серцевий індекс» до операції в основній групі з показником «серцевий індекс» до операції у контрольній групі тощо. Такій процедурі був підданий кожен показник центральної гемодинаміки (таблиця 3.6) та кисневого транспорту (таблиця 3.7) у порівнянні основної та контрольної груп у кожному з часових інтервалів.

Таблиця 3.6 - Показники центральної гемодинаміки в основній та контрольній групах до та після операції, у період стабілізації.

	До операції		
	основна група (n=30)	контрольна група (n=30)	значення p
1	2	3	4
СерАД, мм рт.ст.	113,33 (101,67:120)	101,67 (91,67:110)	0,021
ЧСС, уд/хв	75,97±8,71	77,83±8,37	>0,05
УІ, мл/м ²	20,94±5,2	21,96±5,5	>0,05
СІ, л/(хв*м ²)	3,086±0,7775	3,238±0,7849	>0,05
ЗПСО, дін*см ⁻⁵	4,056±1,545	3,491±0,9673	>0,05

Продовження таблиці 3.6.

	Після операції		
1	2	3	4
СерАД, мм рт.ст.	81,16 (78,67:83,33)	79,16 (74,67:83,67)	>0,05
1	2	3	4
ЧСС, уд/хв	79,5 (76:81)	82 (78:88)	>0,05
УІ, мл/м ²	24,18±5,7	25,01±8,1	>0,05
СІ, л/(хв*м ²)	1,972±0,5666	2,083±0,6813	>0,05
ЗПСО, дін*см ⁻⁵	2,194±0,6318	2,228±0,8616	>0,05
	Стабілізація		
СерАД, мм рт.ст.	86,93±8,38	82,19±8,99	0,039
ЧСС, уд/хв	80 (76:96)	80 (74:84)	>0,05
УІ, мл/м ²	24,48±6,3	26,75±7,0	>0,05
СІ, л/(хв*м ²)	2,069±0,5767	2,087±0,4753	>0,05
ЗПСО, дін*см ⁻⁵	2,293±0,5171	2,269±0,6991	>0,05

Таблиця 3.7 - Показники кисневого транспорту в основній та контрольній групах до та після операції, у період стабілізації.

	До операції		
	основна група (n=30)	контрольна група (n=30)	значення р
1	2	3	4
SvO ₂ , %	74,38±9,09	74,23±6,32	>0,05
PvO ₂ , мм рт.ст.	42,16±5,68	43,91±7,47	>0,05
DO ₂ , мл/(хв*м ²)	528±152,7	541±148,8	>0,05
VO ₂ , мл/(хв*м ²)	130.8±56.33	132.9±45.98	>0.05

Продовження таблиці 3.7.

	Після операції		
1	2	3	4
SvO ₂ , %	71,9±6,65	72,71±7,67	>0,05
PvO ₂ , мм рт.ст.	41,95± 5,12	44,49±8,01	>0,05
DO ₂ , мл/(хв*м ²)	499,8±135,9	471,7±143,4	>0,05
VO ₂ , мл/(хв*м ²)	134,8±59,51	122,7±49,18	>0,05
	Стабілізація		
SvO ₂ , %	66,71±5,26	63,98±5,26	0,045
PvO ₂ , мм рт.ст.	38,04±3,38	36,44±3,31	>0,05
DO ₂ , мл/(хв*м ²)	546,9±118,1	523,4±126,9	>0,05
VO ₂ , мл/(хв*м ²)	164,4±49,15	176,5±48,39	>0,05

Розрахунок показав, що статистично значимих відмінностей не виявлено ($p>0,05$) в жодній вибірці, крім «СрАД» до операції та в період стабілізації у показниках центральної гемодинаміки, а також «SvO₂» у період стабілізації гемодинаміки у показниках кисневого транспорту.

Виявлено статистично значущу відмінність середнього артеріального тиску в період стабілізації гемодинаміки ($p=0,039$). Так, СрАД в основній групі становило $86,93\pm 8,38$ мм рт.ст., проти $82,19\pm 8,99$ мм рт.ст. у контрольній групі. Проте, це не мало значення, так як відповідний показник до операції, також був вищим в основній групі — $113,33$ ($101,67:120$) мм рт.ст. проти $101,67$ ($91,67:110$) мм рт.ст. у контрольній.

Щодо венозної сатурації в період стабілізації гемодинаміки, також виявлено статистично значущу відмінність ($p=0,045$). SvO₂ в основній групі склала $66,71\pm 5,26\%$, а в контрольній — $63,98\pm 5,26\%$ (рисунок 3.13). На рисунку показана інтервальна оцінка венозної сатурації. Представлено середнє значення (точка), похибку середнього (прямокутник) та 95%ВІ (вуса розподілу).

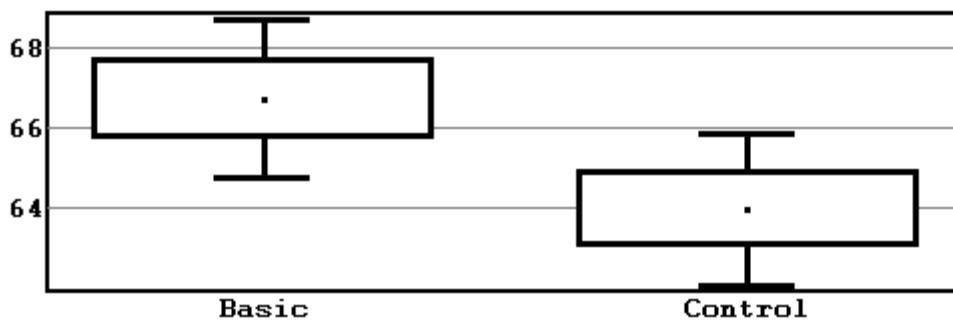


Рисунок 3.13 - Венозна сатурація, %. Довірчий інтервал SvO2 в період стабілізації гемодинаміки.

В основній групі час відновлення гемодинаміки склав 25 (17:38) годин, а в контрольній – 32.5 (28:48) години, (рисунок 3.14). На малюнку показана інтервальна оцінка показників часу відновлення гемодинаміки від закінчення операції до стабілізації. Представлено медіану (точка), похибку медіани (прямокутник) та 95%ВІ (вуса розподілу).

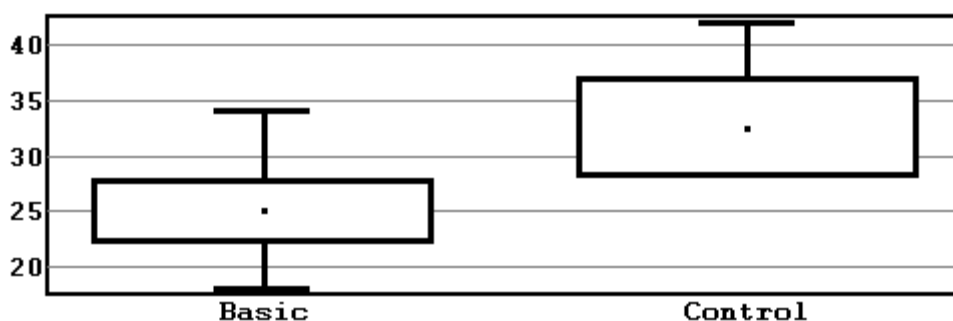


Рисунок 3.14 - Час відновлення, ч. Довірчий інтервал відновлення гемодинаміки.

Для верифікації статистичних відмінностей було проведено низку розрахунків. На підставі розрахунку критерію Шапіро-Вілка було виявлено розподіл вибірки, відмінний від нормального. Було проведено порівняння центральних тенденцій двох незалежних вибірок; розрахунок виконаний за допомогою U-критерію Манна-Уїтні, центральні тенденції відрізняються лише на рівні значимості $p = 0,001$. Методи обробки даних підтвердили статистично значущу відмінність часу відновлення гемодинаміки в основній та контрольній групах ($p = 0,001$).

У основній групі загальна доза інотропного препарату становила 40 (22:65) мкг/кг, а контрольній - 53 (42:72) мкг/кг, (рисунок 3.15). На малюнку показана інтервальна оцінка загальної дози спожитого інотропного препарату. Представлено медіану (точка), похибку медіани (прямокутник) та 95%ВІ (вуса розподілу).

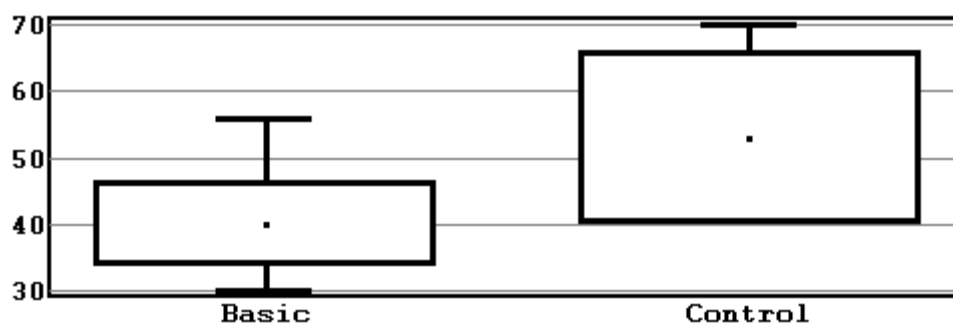


Рисунок 3.15. Загальна доза інотропного препарату, мкг/кг. Довірчий інтервал загальної дози препарату.

Для верифікації статистичних відмінностей також було проведено низку розрахунків. Критерій Шапіро-Вілка також показав розподіл вибірки, відмінний від нормального. Порівняння центральних тенденцій для двох незалежних вибірок, за методикою Манна-Уїтні показало, що центральні тенденції відрізняються лише на рівні значимості $p = 0,013$. Методи обробки даних також підтвердили статистично значущу відмінність загальної дози інотропного препарату в основній та контрольній групах ($p = 0,013$).

Тривалість післяопераційної штучної вентиляції легень, тобто період з моменту переведення пацієнта з операційної до екстубації, в основній групі складав 260 (210:345) хвилин, в контрольній — 240 (180:355) хвилин. Статистично значущої різниці між показниками виявлено не було, $p > 0,05$.

Частота виникнення порушень ритму (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь) після АКШ з ШК в основній та контрольній групах не відрізнялася, (13% в основній групі та 16% в контрольній) $p > 0,05$.

Це клінічне дослідження ефективності застосування поєднання аргініну та тівортину мало на меті вивчення введення цього поєднання для прискорення

подолання гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання – аорто-коронарне шунтування зі штучним кровообігом.

У момент діагностування ГЛШН у пацієнта, який переніс АКШ з ШК у анестезіолога, виникає бажання якнайшвидше надати інотропну підтримку міокарду. Саме тут препаратом вибору залишається добутамін. Завдяки вираженому впливу на β_1 рецептори, добутамін швидко чинить кардіостимулюючий ефект. Відразу після потраплення препарату в кровотік можна побачити збільшення сили серцевих скорочень, невелике підвищення частоти серцевих скорочень. Результатом інфузії добутаміну стає підвищення середнього артеріального тиску, зниження центрального венозного тиску. У більшості випадків на цьому екстрена допомога закінчується, показники гемодинаміки стабілізуються, пацієнт транспортується у відділення інтенсивної терапії. Однак, у разі виникнення тяжчої ГЛШН виникає необхідність підключення препаратів інших груп. Якщо інотропний ефект добутаміну недостатній, зазвичай до лікування додають адреналін. У разі зниженого загального периферичного опору показано призначення норадреналіну. Іноді цього буває недостатньо. В резерві залишаються інгібітори фосфодіестерази та сенсibiliзатори кальцію. У разі неефективності медикаментозної корекції ГЛШН, переходять до механічних видів підтримки кровообігу.

Пацієнт стабілізований, перебуває у відділенні інтенсивної терапії. Лікар-анестезіолог спостерігає за гемодинамікою та гемогазами та приймає рішення про зниження інотропної підтримки та її припинення. Здавалося б, усі питання закриті. У міру стабілізації гемодинаміки знижуються дози адреноміметиків і пацієнт рано чи пізно буде відлучений від підтримки зовсім. Але, розглядаючи результати третього етапу дослідження, виникає питання: під час ГЛШН, міокард потребує лише інотропної підтримки? Можна сміливо відповісти: ні, не лише. Чи можемо ми вплинути на терміни подолання ГЛЖН? Виявляється, можемо. Відповіддю на обидва ці питання буде введення метаболічного компонента корекції ГЛШН. За результатами нашого дослідження можна зробити висновок, що міокард, який переживає ГЛШН, крім інотропної,

потребує ще й метаболічної підтримки. Двоспрямований енергетично-метаболічний вплив аргініну-тївортину дає міокарду саме те, що дозволяє йому швидше подолати гостру недостатність. А, крім того, стабілізуватись, вживши меншу дозу інотропів.

Відсутність впливу призначення метаболічної підтримки поєднанням аргініна та тївортину на тривалість післяопераційної штучної вентиляції легень можна пояснити аналогічно ситуації на другому етапі дослідження. Знов повертаємося до протоколу післяопераційного ведення хворого й бачимо, що показом до екстубації є відсутність вентиляційної залежності. І знов розуміємо, що факт гемодинамічної нестабільності не впливав на анестезіолога щодо прийняття рішення про припинення ШВЛ.

Картина, аналогічна другому етапу дослідження, простежується й щодо частоти виникнення порушень ритму. Дослідження, що було проведене показало, що призначення поєднання аргінін-тївортину не впливає на частоту розвитку порушень ритму у післяопераційному періоді. У цього поєднання, як і у ФДФ не виявлено безпосередніх антиаритмічних ефектів. Таким чином, зниження частоти виникнення порушень ритму серця у післяопераційному періоді не корелює з призначенням метаболічної підтримки міокарда.

3.6.3. Висновки третього етапу дослідження

1. На підставі факту відсутності статистичних відмінностей більшості показників центральної гемодинаміки та кисневого транспорту, можна зробити висновок про те, що групи пацієнтів однорідні та процес стабілізації гемодинаміки було досягнуто в обох групах.
2. Враховуючи статистично значуще підвищення показника венозної сатурації у пацієнтів основної групи в період стабілізації гемодинаміки, поєднання Левокарнітину та Аргініну має виражений антигіпоксичний ефект щодо міокарда, що переніс операцію в умовах ШК.

3. Введення поєднання Лєвокарнітину та Аргініну в схему лікування ГЛШН у пацієнтів, які перенесли АКШ з ШК, дозволяє скоротити час відновлення гемодинаміки в 1,3 рази ($p = 0,001$) та знизити загальну дозу інотропного препарату (добутаміну) у 1,33 рази ($p = 0,013$).

4. Метаболічна корекція ГЛШН поєднанням Лєвокарнітину та Аргініну не впливає на тривалість штучної вентиляції легень та частоту виникнення порушень ритму серця в післяопераційному періоді.

3.7. Протокол ведення пацієнта в післяопераційному періоді

1. Респіраторна підтримка.

А. Режим ШВЛ:

- PRVC FiO₂ 0,7, PEEP 7,
- PSIMV PI 10 – 15, FiO₂ 0,5, PEEP 7,
- PSV PI 10 – 15, FiO₂ 0,5, PEEP 5,
- PSV PI 7 - 8, FiO₂ 0,45, PEEP 5,
- екстубація з подальшою інсуфляцією кисню 2 – 4 л/хв;

Б. Тривалість ШВЛ від 2-х до 4-х годин;

В. Рентгенконтроль – в першу годину після поступлення пацієнта до ВАІТ, надалі – за потребою;

В. Профілактика ателектазів: дихання з опором (до 10 р/добу). Якщо є клінічні та рентгенологічні прояви ателектазування - CPAP-терапія, санаційна фібробронхоскопія;

Г. Інгаляція муколітиків: амброксол 2 р/добу.

2. Гемодинаміка.

А. ЧСС в діапазоні 80 — 100 за хвилину — епікардіальна передсердна стимуляція (режим AAI), за наявності брадикардії на фоні ФП — епікардіальна шлуночкова стимуляція (режим VVI), за наявності минучої AV блокади - епікардіальна двокамерна стимуляція (режим DDD), тобто продовження режиму електрокардіостимуляції, розпочатого в операційній. Якщо ЧСС вище

70' і цього достатньо для досягнення потрібного кровообігу, електрокардіостимуляція не проводиться.

Б. СісАТ в діапазоні 100 — 130 мм рт.ст. Якщо пацієнт в операційній отримувал інотропну підтримку, продовжується попередня доза того ж препарату. Корекція виконується під контролем вимірювання SvO₂. Якщо показник нижче 60 — 70 мм рт. ст., призначається добутамін в дозі 3 — 15 мкг/кг/хв (в дозі вище 8 мкг/кг/хв, як правило, додається норадреналін в дозі 0,05 — 0,1 мкг/кг/хв з метою нейтралізації вазодилатаційного ефекту середніх та великих доз добутаміну) або адреналін в дозі 0,05 — 0,5 мкг/кг/хв. Якщо SvO₂ вище 70 мм рт. ст., призначається норадреналін в дозі 0,05 — 0,5 мкг/кг/хв, помірно збільшується інфузійне навантаження.

За мірою відновлення скорочувальної здатності міокарда проводиться зниження інотропної підтримки (під контролем SvO₂, 2 – 4 р/добу). За мірою відновлення судинного тонусу, знижується вазопресорна підтримка (під контролем АТ, ЦВТ).

В. ЦВТ відтримується в діапазоні 80 — 150 мм вод.ст.

3. Інфузійний режим:

0,5 — 1 мл/кг/добу кристалоїдних розчинів, поляризуючої суміші. Колоїди – за потребою: препарати желатину (5 – 10 мг/кг). У випадках гіпоальбумінемії – альбумін 20% (1 – 2 мл/кг). У випадках анемії/крововтрати – еритроцитарна маса з доведенням гемоглобіну до 90 г/л.

За мірою відновлення здатності засвоювати ентеральне харчування, інфузійне навантаження зменшується з доведенням суми об'ємів ентеральної та парентеральної рідини до 1 – 1,5 мл/кг/добу.

4. Гемостаз:

А. інактивація залишкового гепарину протаміном з доведенням АЧЗ до 80 – 120 с;

Б. транексамова кислота 15 мг/кг;

В. СЗП 3 – 9 мл/кг у випадку неефективності пунктів 4А та 4Б;

Г. Рестернотомія згідно таблиці (таблиця 3.8).

Таблиця 3.8. Таблиця Кіркліна:

Час після операції	Крововтрата, мл
1-ша година	500
За 2 години	800
За будь-які 3 години	1000

Якщо темп приросту крововтрати підвищується, то рестернотомія може бути призначена до досягнення показників таблиці.

5. Антикоагулянти:

А. НМГ в профілактичній дозі через 6-12 годин після операції за наявності адекватного хімічного та хірургічного гемостазу;

Б. Надалі, НМГ в попередній дозі 1 р/добу впродовж всього періоду перебування в ВАІТ.

6. Аналгетики:

А. Наркотичні аналгетики: морфіну гідрохлорид 0,125 – 0,5 мг/кг/добу або тримепередину гідрохлорид 0,5 – 1 мг/кг/добу;

Б. Ненаркотичні аналгетики (НПЗП): декскетопрофен 1 – 2 мг/кг/добу, але не вище 150 мг/добу або лорноксикам 0,1 – 0,2 мкг/кг/добу, але не вище 16 мг/добу;

В. Парацетамол 1 – 2 мг/кг/добу у випадку неефективності пунктів 6А та 6Б;

7. Лабораторні показники:

SvO₂, pCO₂, pO₂, pH, BE, BV, K, Hb, глюкоза - кожні 6 – 12 годин.

8. Електрокардіографія.

Контроль ритму, елевацій/депресій, блокад, інтервалу QT кожні 12 – 24 годин.

9. Антибіотикопрфілактика.

Цефуроксим 1,5 г, 3 р/д упродовж 3-х діб.

10.Гастропротектори.

Пантопразол 40 мг в/в, перші 2 доби, надалі – всередину в попередній дозі.

11.Антитромбоцитарні препарати.

А. Клопідогрель 75 мг/добу;

Б. Кислота ацетілсаліцилова 75-100 мг/добу.

Прийом розпочинається через 6-12 годин після операції. Надалі, в попередніх дозах 1 р/добу.

12. Діуретики.

А. Фуросемід 0,5 – 3 мг/добу в/в з метою досягнення діурезу 1 мл/кг/год;

Б. Дофамін 1 – 3 мкг/кг/хв через 12 – 24 годин після операції;

В. Маніт 0,25 – 1 г/кг у випадку неефективності пунктів 12А та 12Б;

Г. Торасемід 10 – 20 мг внутрішньо через 36 – 48 годин після операції;

В. Гідрохлортіазид, спіронолактон, еплеренон у випадках неефективності пунктів 12 А-Г.

13. Антиаритміки.

А. Аміодарон 5 – 15 мг/кг/добу під контролем QT (400 мс);

Б. Бета блокатори - з метою підтримання ЧСС в діапазоні 70 – 80/';

В. Препарати калію – з метою підтримання каліємії в діапазоні 4 – 5 ммоль/л.

14. Антигіпертензивні.

Інгібітори АПФ, сартани, блокатори Са каналів за потребою.

15. Пробиотики.

Лакто- та біфідобактерії у відповідних дозах.

16. Видалення дренажів.

Плевральні та перикардальні дренажі видаляються за відсутності кровотечі та значної ексудації через 36 – 48 годин після операції.

17. Активізація хворого.

Вертикалізація проводиться через 36 – 48 годин після операції, як правило, через 3 – 6 годин після видалення дренажів;

18. Відновлення роботи кишківника.

Стимуляція кишківника проводиться макроголом 4000 0,25 г/кг. За відсутності ефекту впродовж 12 – 24 годин – очисна клізма.

19. Критерій переводу пацієнта з ВАІТ.

А. Відсутність порушень свідомості;

- Б. Адекватне самостійне дихання, сатурація без інсуфляції кисню 90% та вище;
- В. Стабільна гемодинаміка:
- синусовий ритм/ФП нормосістоля/стабільна зовнішня електрокардіостимуляція;
 - АТ без підтримки адреноміметиків;
- Г. Відсутність дренажів/відсутність кровотечі по дренажах;
- Д. Діурез 0,5 мл/кг/год та вище;
- Е. Відсутність гострої ішемії міокарду за даними ЕКГ, та/або тропонінового тесту;
- Є. Відсутність значущих змін на ЕхоКГ.

3.8. Фізична реабілітація пацієнта у післяопераційному періоді

Фізична реабілітація пацієнта складалася з дихальної фізіотерапії та аеробних тренувань (таблиця 3.9). Дихальну фізіотерапію розпочинали безпосередньо після закінчення операції та екстубації пацієнта. На першому етапі пацієнтові призначалася СРАР-терапія. Вона спрямована не тільки на дозвіл ателектазів, що сформувалися в періопераційному періоді, але і на профілактику подальшого ателектазування. СРАР-терапія проводилася 3-4 рази на добу по 30-60 хвилин упродовж усього терміну перебування пацієнта у ВІТ. За показаннями процедура могла бути продовжена і в хірургічному стаціонарі. На другому етапі запроваджувалися заняття на дихальному тренажері. Суть методу полягає у створенні опору видиху пацієнта водяним стовпом. Фізіологічна спрямованість аналогічна СРАР-терапії. Заняття на дихальному тренажері починали з 20-40 видихів на добу з поступовим збільшенням до 100 видихів на добу. Фізичні тренування розпочинали наступного дня після операції. У цей період навантаження були мінімальними: підняття головного кінця ліжка до 90°, переведення пацієнта в положення «сидячи». Наступної доби, коли, як правило, дренажі вже вилучені, навантаження збільшували. У цей період пацієнта вже могли перевести у положення «стоячи». Далі, безпосередньо

наставав період аеробних тренувань. Аеробні та анаеробні навантаження відрізняються способом утворення молекули АТФ - іншими словами, енергії в організмі. Головна різниця полягає в тому, чи ключову роль відіграє кисень в освіті енергії, яка необхідна нашому організму для тренувань, чи ні. Аеробні навантаження починали з найпростіших рухів, здійснених навіть астенозованими пацієнтами. Надалі, обсяг та навантаження зростали. При цьому окрема увага приділялася розширенню рухового режиму пацієнта. З таким розрахунком, щоб до виписки пацієнт повернувся до звичного режиму, повністю себе обслуговував, толерував аеробні навантаження середньої інтенсивності.

Таблиця 3.9. Алгоритм фізичної реабілітації пацієнтів кардіохірургічного профілю у післяопераційному періоді.

№ п/п	Етап
1.	Дихальна фізіотерапія.
1.1.	СРАР-терапія, 3-4 рази на добу по 30-60 хвилин упродовж усього часу перебування пацієнта у ВІТ.
1.2.	Заняття на дихальному тренажері – 20-40 видихів на добу з поступовим збільшенням до 100 видихів на добу.
2.	Фізичні тренування.
2.1.	Наступний день після операції: підняття головного кінця ліжка до 90°, переведення пацієнта в положення сидячи.
2.2.	Після видалення дренажів пункт 4.2.1. + Переведення в положення «стоячи».
2.3.	Після переведення з ВІТ: гімнастика, початок із найпростіших рухів з мінімальним навантаженням з поступовим розширенням обсягу рухів та збільшенням навантаження.
3.	Оцінка ефективності фізичної реабілітації: пацієнта повернуто до звичного рухового режиму, повністю себе обслуговує, толерує аеробні навантаження середньої інтенсивності. У разі виявлення її неефективності – направлення до реабілітаційного центру.

В результаті застосування алгоритму та індивідуально підібраних програм фізичної, психологічної та медикаментозної реабілітації, комплексної оцінки стану функціональних можливостей серцево-судинної системи, заснованих на сучасних методах діагностики та моніторингу, ступеня коронарної недостатності та стану пропульсивної здатності міокарда було досягнуто більш високого рівня ефективності лікування пацієнтів кардіохірургічного профілю.

Резюме розділу: 1. Аеробні тренування та дихальна фізіотерапія є обов'язковими елементами фізичної реабілітації, застосування яких потребує індивідуального підходу та надійних критеріїв ефективності.

2. Розроблений нами алгоритм психологічної та фізичної реабілітації пацієнтів кардіохірургічного профілю систематизує роботу анестезіолога та підвищує її ефективність.

Матеріали розділу висвітлені в наступних наукових роботах:

1. Анестезіологічний менеджмент у кардіохірургічних хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу / Черній В. І., Куриленко Я. В., Тополов П. О., Черній Т. В. *Медицина невідкладних станів*. 2020. Том 16, № 4. С. 101-109.

2. Cherniy V. I., Kurylenko Y. V. Diagnostics and intensive care of heart failure in patients who underwent coronary artery bypass graft surgery with artificial circulation. *Клінічна та профілактична медицина*. 2021. № 4(18). Р. 4-9.

3. Черній В. І., Куриленко Я. В. Діагностика та інтенсивна терапія серцевої недостатності у хворих, які перенесли операцію аорто-коронарне шунтування зі штучним кровообігом. *Екстрена та невідкладна допомога в Україні: організаційні, правові, клінічні аспекти: матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, 26 лютого 2021 р.* Полтава: УМСА, 2021. С. 21-22.

4. Cherniy V. I., Kurylenko Y. V. Metabolic component of acute left ventricular failure treatment in patients who underwent on-pump coronary artery bypass grafting. *Emerg Med Serv*. 2022. Vol. 9, №1. Р. 5-12.

5. Черній В. І., Куриленко Я. В. Диференційований підхід до профілактики та лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів після операції аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу. *Клінічна та профілактична медицина*. 2022. № 2(20). С. 16-25.

6. Черній В. І., Файнзільберг Л. С., Куриленко Я. В. Можливості використання методу фазаграфії в якості маркера ішемічних змін в міокарді у кардіохірургічних хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу. *Клінічна та профілактична медицина*. 2022. № 3(21). С. 19-27.

7. Черній В. І., Куриленко Я. В. Дослідження ефективності препарату Фруктозо-1,6-дифосфат у комплексному лікуванні кардіохірургічних хворих, які перенесли аорто-коронарне шунтування із застосуванням штучного кровообігу. *Медицина невідкладних станів*. 2022. Том 18, № 2. С. 39-44.

8. Cherniy V. I., Kurylenko Y. V. Comprehensive rehabilitation of cardiac surgery patients with acute left ventricular failure who underwent coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Acta Balneologica*. 2022. Vol. 64, № 5(171). P. 395-399.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Атеросклероз є основною причиною таких серцево-судинних захворювань, як інфаркт міокарда, серцева недостатність, інсульт. Ішемічна хвороба серця – це накопичення атеросклеротичних бляшок у кровоносних судинах, які забезпечують серце киснем та поживними речовинами. Серцево-судинні захворювання є причиною приблизно однієї третини смертей у всьому світі. Серед серцево-судинних захворювань ішемічна хвороба серця є найбільш поширеною. Причини ІХС добре встановлені, включаючи фактори ризику, такі як висококалорійна оброблена їжа, стрес, малорухливий спосіб життя та куріння сигарет, тому агресивні профілактичні заходи виправдані для контролю над цим лихом сучасного життя.

В звичайній практиці, АКШ розглядається як стратегія реваскуляризації, яка показана пацієнтам з багатосудинним ураженням коронарних артерій (три й більше), особливо у пацієнтів із складними ураженнями та високими показниками SYNTAX, у пацієнтів із цукровим діабетом і систолічною дисфункцією лівого шлуночка.

Незважаючи на колосальний розвиток моніторингу, діагностичної апаратури, хірургічної техніки та анестезіологічних методик у періопераційному періоді, як і раніше, виникають ускладнення. До 14% пацієнтів звертаються до відділення невідкладної допомоги впродовж 30 днів після виписки з післяопераційними ускладненнями. Серед них такі, як: інфекції груднини, пневмонія, тромбоемболічні явища, неспроможність шунта, фібриляція передсердь, легенева гіпертензія, перикардіальний випіт, гостре порушення мозкового кровообігу, ушкодження нирок, абдомінальний ішемічний синдром та гемодинамічна нестабільність. Враховуючи, що гостра серцева недостатність стала основною причиною смертності після операцій на серці в цілому та операції АКШ, зокрема, найгірнішим ускладненням після операції АКШ зі штучним кровообігом залишається розвиток гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН). Порушення функції лівого шлуночка

призводить до періопераційного синдрому низького серцевого викиду, внаслідок чого багатьом пацієнтам може знадобитися інотропна або механічна підтримка впродовж кількох годин або днів після операції. Для діагностики та лікування ГЛШН, в даний час, існує безліч підходів та методик. Проте ГЛШН продовжує займати «гідне місце» у структурі післяопераційних ускладнень у коронарній хірургії. Враховуючи вищевикладене, було розпочато роботу в двох напрямках. На першому напрямку було ухвалено рішення розробити принципи диференційованого підходу до профілактики та лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів після аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу, яке було розділено на три етапи. На другому напрямку було вирішено систематизувати та узагальнити протоколи періопераційного анестезіологічного ведення пацієнтів з тією ж патологією, який був розділений на два етапи.

Для першого етапу напрямку «диференційованого підходу» було визначено запровадження фазаграфії у повсякденну роботу анестезіолога. Від роботи з «Фазаграфом» передбачали одержати такі результати: прогнозування розвитку ГЛШН у післяопераційному періоді, додаткова діагностика та підтвердження факту розвитку ГЛШН, верифікація гемодинамічної стабілізації, детальніша діагностика ішемічних змін оперованого міокарда, визначення показників здоров'я міокарда. Для другого етапу було визначено вивчення впливу гіпофосфатемії та її корекції на зустрічальність і ступінь тяжкості ГЛШН після операцій АКШ з ШК. Для третього етапу було визначено запровадження метаболічної складової корекції післяопераційної ГЛШН. Під метаболічною складовою розуміли призначення поєднання левокарнітину та аргініну на додаток до традиційного лікування ГЛШН інотропами. Передбачалося відслідковувати вплив метаболічної складової на терміни стабілізації гемодинаміки та загальну дозу спожитого інотропного препарату.

Для першого етапу було відібрано 80 пацієнтів, яких було госпіталізовано до Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами для проведення операції

аорто-коронарного шунтування зі штучним кровообігом. Виконували фазаграфію на серійному апараті Фазаграф® (Україна). Обстеження проводилося до операції, відразу після закінчення операції та в ранньому післяопераційному періоді в динаміці.

Пацієнти були поділені на дві групи. До основної групи увійшло 26 чоловіків та 9 жінок віком від 37 до 74 років. Це група пацієнтів, у яких на ранньому післяопераційному періоді виникли гемодинамічні розлади. Для стабілізації гемодинаміки застосовувалася інотропна підтримка добутаміном та метаболічна підтримка поєднанням левокарнітину та аргініну. До контрольної групи увійшло 36 чоловіків та 9 жінок віком від 40 до 75 років. У цій групі пацієнтів гемодинамічних розладів не було. Статистично значущих відмінностей у групах не виявлено.

Визначено наступні кінцеві точки контролю: динаміка співвідношення LF/HF і показника β_T в основній та контрольній групах у наступних часових ділянках: до операції, після операції та на ранньому післяопераційному періоді.

У контрольній групі до операції показник LF/HF характеризувався практично балансным тонусом з неясково вираженим переважанням парасимпатичної нервової системи.

В основній групі, показник LF/HF до операції значно перевищував такий показник у контрольній групі, що свідчить про явне переважання ірритації симпатичної нервової системи у основній групі. З цього можна припустити, що підвищений показник LF/HF у доопераційному періоді може опосередковано свідчити про потенційний ризик розвитку ГЛШН після АКШ з ШК.

Після завершення операції показник LF/HF у пацієнтів основної групи показово знижувався — це пригнічення симпатичної нервової системи за рахунок надходження великої кількості симпатичних впливів ззовні. Адреноміметики в цілому і добутамін, зокрема, мають виражений «симпатичний» ефект.

У період стабілізації, коли використання адреноміметичної підтримки в основній групі закінчено, показники LF/HF в обох групах стали майже

однаковими. Таким чином, фаза гемодинамічної нестабільності у пацієнтів основної групи закінчилася у той момент, коли показники LF/HF в обох групах зрівнялися.

У контрольній групі показник β_T до та після операції статистично не змінився та відповідав «пороговому значенню» показника здоров'я міокарда. Таким чином, у контрольній групі стан кардіоміоцитів відповідав хронічній ішемічній хворобі серця та суттєво не змінився у ранньому післяопераційному періоді.

В основній групі показник β_T до операції теж відповідав «пороговому» значенню показника здоров'я міокарда. Тобто стан серцевого м'яза у пацієнтів обох груп до операції знаходився в ідентичній кондиції. У ранньому післяопераційному періоді β_T суттєво не змінився. Така сама тенденція простежувалася й у пацієнтів контрольної групи. З тією відмінністю, що цей період в основній групі відповідає маніфесту ГЛШН та початку адреноміметичної підтримки. Надалі, через кілька годин від призначення інотропів та фіксації показників фазаграфії, пацієнти починали отримувати метаболічну терапію за допомогою поєднання левокарнітину та аргініну, при цьому міметична підтримка не припинялася до моменту стабілізації гемодинаміки. На момент виходу пацієнтів основної групи з ГЛШН, показник β_T вже відповідав «здоровому» міокарду.

Таким чином, додавання поєднання левокарнітину та аргініну до традиційної терапії ГЛШН істотно покращило метаболізм міокарда, що відбилося в показниках фазаграфії.

Для другого етапу було відібрано 60 пацієнтів, яких було госпіталізовано до Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами для проведення операції аорто-коронарного шунтування зі штучним кровообігом. У всіх цих пацієнтів на доопераційному етапі було діагностовано гіпофосфатемію. Було проведено низку досліджень. Порівнювалися показники центральної гемодинаміки та кисневого транспорту в обох групах у різних часових проміжках: до операції,

після операції та в ранньому післяопераційному періоді в динаміці. Дослідження рівня фосфатів також проводилося до операції, відразу після закінчення операції та в ранньому післяопераційному періоді в динаміці.

Пацієнтів було поділено на дві групи по 30 осіб. До основної групи увійшло 25 чоловіків та 5 жінок віком від 40 до 81 років. Для корекції рівня фосфатів використовувався ФДФ (препарат Езафосфіна®). До контрольної групи також увійшло 25 чоловіків та 5 жінок віком від 47 до 74 років. Корекція рівня фосфатів не проводилася. Статистично значущих відмінностей у групах не виявлено.

Визначено наступні кінцеві точки контролю: динаміка фосфатемії в основній та контрольній групах пацієнтів у наступних часових ділянках: до операції, після операції, ранній післяопераційний період; частота розвитку ГЛШН в післяопераційному періоді, час стабілізації гемодинаміки, загальна доза спожитого інотропного препарату, тривалість післяопераційної штучної вентиляції легень, частота виникнення порушень ритму (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь).

Введення фруктозо-1,6-дифосфату підвищувало рівень фосфатів в основній групі. У контрольній групі, навпаки, спостерігалось статистично значуще зниження фосфатів після проведення ШК.

Розрахунок показав, що статистично значимих відмінностей не виявлено у жодній вибірці, крім «ЧСС» до операції в основній та контрольній групах. Але, відмінність була малою та не мала клінічного значення.

У разі виникнення ГЛШН після АКШ з ШК, час відновлення в основній групі був у двічі коротший, ніж у контрольній групі; а загальна доза спожитого інотропу була в 2.6 разів меншою. Тривалість післяопераційної штучної вентиляції легень та частота виникнення порушень ритму не відрізнялися в дослідницьких групах.

Корекція гіпофосфатемії препаратом фруктозо-1.6-дифосфат призводить до зниження кількості післяопераційних гемодинамічних розладів, а у разі виникнення таких розладів, застосування ФДФ у період ШК призводить до

скорочення термінів відновлення гемодинаміки та зниження загальної дози інотропного препарату.

На третьому етапі дослідження було поставлено за мету дослідити вплив метаболічної складової на корекцію гострої лівошлуночкової недостатності, яка розвивалася після оперативного втручання - аорто-коронарне шунтування зі штучним кровообігом. Під метаболічною складовою малося на увазі введення в схему корекції ГЛШН препаратів, які мають позитивний вплив на енергетичний та метаболічний стан міокарду.

Для третього етапу було відібрано 60 пацієнтів, яких було госпіталізовано до Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами для проведення операції аорто-коронарного шунтування зі штучним кровообігом. У всіх цих пацієнтів в післяопераційному етапі було діагностовано гостру лівошлуночкову недостатність. Було проведено низку досліджень. Як і на другому етапі, порівнювалися показники центральної гемодинаміки та кисневого транспорту в обох групах у різних часових проміжках: до операції, після операції та в ранньому післяопераційному періоді в динаміці.

Пацієнтів було поділено на дві групи по 30 осіб. До основної групи увійшло 22 чоловіків та 8 жінок віком від 37 до 78 років. Для стабілізації гемодинаміки застосовувалася інотропна підтримка добутаміном та метаболічна підтримка поєднанням левокарнітину та аргініну. До контрольної групи також увійшло 22 чоловіків та 8 жінок віком від 37 до 81 року. Стабілізація проводилася лише добутаміном. Статистично значущих відмінностей у групах не виявлено.

Визначено наступні кінцеві точки контролю: динаміка показників центральної гемодинаміки та кисневого транспорту в основній та контрольній групах пацієнтів у наступних часових ділянках: до операції, після операції та ранній післяопераційний період; час стабілізації гемодинаміки, загальна доза спожитого інотропного препарату, тривалість післяопераційної штучної

вентиляції легень, частота виникнення порушень ритму (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь).

Виявлено статистично значущу відмінність середнього артеріального тиску в період стабілізації гемодинаміки. Але це не мало клінічного значення, так як відповідний показник до операції, також був вищим в основній групі ніж у контрольній.

Для венозної сатурації в період стабілізації гемодинаміки, також виявлено статистично значущу відмінність. SvO_2 в основній групі була вище, ніж в контрольній.

В основній групі час відновлення гемодинаміки був в 1,3 рази менший, ніж у контрольній, а загальна доза вжитого інотропного препарату була в 1,33 рази меншою.

Тривалість післяопераційної штучної вентиляції легень та частота виникнення порушень ритму, як і на другому етапі дослідження, не відрізнялися в дослідницьких групах.

За результатами нашого дослідження можна зробити висновок, що міокард, який переживає ГЛШН, крім інотропної, потребує ще й метаболічної підтримки. Двоспрямований енергетично-метаболічний вплив аргініну-тивортину дає міокарду те, що дозволяє йому швидше подолати гостру недостатність. Крім того, стабілізуватись можна вживти меншу дозу інотропів.

Для остаточного аналізу результатів застосування протоколу диференціального підходу до діагностики, профілактики та корекції гострої лівошлуночкової недостатності у кардіохірургічних хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу було проаналізовано загальний термін госпіталізації пацієнтів основних (застосування протоколу) та контрольних груп (без протоколу) усіх трьох етапів першого напрямку. Підраховано, що пацієнти основних груп перебували у стаціонарі $6,5 \pm 1,6$ днів, а контрольних груп – $7,9 \pm 1,8$ днів. Таким чином, застосування протоколу диференціального підходу дозволило знизити загальний термін госпіталізації на 1,4 дні. З огляду на те, що хірургічний

стаціонар ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС належить до розряду центрів «малоінвазивної хірургії», то подібне зниження загального терміну госпіталізації має вагоме практичне значення.

На першому етапі напрямку «періопераційного менеджменту» було систематизовано та узагальнено підходи до інтраопераційного ведення кардіохірургічних пацієнтів:

1. Підготовка хворого до операції. Психологічний контакт із пацієнтом. Інформування пацієнта: детальний опис майбутніх подій. Прийом їжі до 18.00, води — до 4.00. Увечері призначається очисна клізма. Ранком у день операції - відмова від прийому їжі, води та медикаментів. Для премедикації внутрішньом'язово вводиться діазепам 10 мг о 22.00 та о 7.00.

2. Подача хворого в операційну здійснюється медичним персоналом на сидячому візку.

3. Моніторинг ЕКГ у відведеннях II, V5, сатурації, неінвазивного артеріального тиску.

4. Премедикація. Внутрішньовенне введення діазепаму (2.5 — 5 мг) та фентанилу (0.025 — 0.05 мг).

5. Моніторинг ІАТ. Катетеризація променевої артерії. В деяких випадках виконується катетеризація ліктьової або стегнової артерій.

6. Індукція. Пропофол 1.5 — 2.5 мг/кг, релаксація - атракуріуму бесілат 0.5 — 0.6 мг/кг.

7. Інтубація трахеї, ШВЛ. Після преоксигенації, оротрахеальна інтубація трубкою з манжетою без провідника. ШВЛ в режимі Volumecontrol: TV 0,5 — 1 мл/кг, RR 10 – 12/’, PEEP 5 з моніторингом EtCO₂. Денітрогенація, низькопотокова (до 1 л/хв) анестезія з контролем концентрації севофлюрана на видиху;

8. Катетеризація центральної вени.

Виконується катетеризація правої (лівої) внутрішньої яремної вени “верхнім” доступом. Використовується катетер: 7-8 Fr, 2 просвіти, 15 см. Моніторинг ЦВТ.

9. Катетеризація сечового міхура катетером Foley 14 – 18 Fr.

10. У стравохід вводяться орогастральний зонд і термодатчик, моніторинг температури.

11. Анестезія до штучного кровообігу (ШК). Фентаніл 0,1 мкг/кг/хв, севофлюран 1,4 – 1,6% etSev. Атракуріуму бесілат 0,3 — 0,6 мг/кг/год. Інфузійний режим: 2,5 — 5 мл/кг кристалоїдних полііонних розчинів.

12. Гемодинаміка до ШК. ЧСС підтримується в діапазоні 60 — 90/'. Синусова брадикардія - стимуляція ААІ, брадикардія на фоні ФП – VVI, AV блокада - DDD. СісАТ - 100 — 130 мм рт.ст. Корекція - положення Тренделенбурга, болюси норадреналіну по 2,5 мкг. Введення добутаміну/адреналіну на нереваскуляризованому міокарді не проводиться.

13. Метаболізм. Контроль та корекція SO_2 , pCO_2 , pO_2 , pH, BE, BB, K, Hb, COHb, O_2Hb , metHb.

14. Гепаринізація. Гепарин 300 ОД/кг. АЧЗ 600 секунд.

15. Період ШК. Перфузія — 2,5 л/хв/м² з оксигенацією 4 л/хв. Анестезія: пропофол 5 — 8 мкг/кг/год, фентаніл 0,1 мкг/кг/хв дискретно, атракуріуму бесілат 0,3 — 0,6 мг/кг/. Під час ШК - контроль та корекція SvO_2 , pCO_2 , pO_2 , pH, BE, BB, K, Hb, температури тіла. Профілактика ателектазування - Map/Spont, FiO_2 0,21, PEEP4.

16. Нейтралізація гепарину. Протаміну сульфат 3 мг/кг, АЧЗ 80 — 120 секунд.

17. Анестезія після ШК. Фентаніл 0,1 мкг/кг/хв. Севофлюран 1,4 – 1,6% etSev, атракуріуму бесілат 0,3 — 0,6 мг/кг/год. Інфузійний режим 15 — 20 мл/кг перфузату, 2,5 — 5 мл/кг кристалоїдного розчину. ШВЛ Volume control, TV 0,5 — 1 мл/кг, RR 10 – 12/’ , PEEP 7 з подальшим поступовим підвищенням до 10-12. Продовжується контроль та корекція SvO_2 , pCO_2 , pO_2 , pH, BE, BB, K, Hb, температури тіла. Гемотрансфузія - Hb нижче 90 г/л.

18. Гемодинаміка після ШК. ЧСС 80 — 100/’ ААІ. ФП – синхронізована EIT, AV блокада - DDD. СісАТ 90 — 120 мм рт.ст. під контролем вимірювання SvO_2 - нижче 60 — 70 мм рт. ст., добутамін в 3 — 15 мкг/кг/хв (норадреналін в дозі 0,05 — 0,1 мкг/кг/) або адреналін 0,05 — 0,5 мкг/кг/хв.

19. Транспортування до ВАІТ. ШВЛ, мішок Амбу, кисень 5 л/хв, моніторинг ЕКГ II, V5, сатурації, інвазивних АТ та ЦВТ. Седація пропофолом 2 — 4 мкг/кг/год.

На другому етапі напрямку «періопераційного менеджменту» було систематизовано та узагальнено підходи до післяопераційного ведення кардіохірургічних пацієнтів.

1. Респіраторна підтримка. Режим ШВЛ: від PRVC до PSV з поступовим зниженням FiO_2 та PEEP. Екстубація з інсуфляцією кисню 2 – 4 л/хв. Тривалість ШВЛ від 2-х до 4-х годин. Рентгенконтроль – першу годину після поступлення пацієнта до ВАІТ, надалі – за потребою. Профілактика ателектазів: дихання з опором (до 10 р/добу). Ателектазування - CPAP-терапія, санаційна фібробронхоскопія. Муколітики: амброксол 2 р/добу.

2. Гемодинаміка. ЧСС - 80 — 100/’, СісАТ - 100 — 130 мм рт.ст., ЦВТ - 80 — 150 мм вод.ст. Стимуляція та інотропи — аналогічно п. 18 операційного протоколу.

3. Інфузійний режим: 0,5 — 1 мл/кг/добу кристалоїдних розчинів, поляризуючої суміші. Колоїди – за потребою: желатин (5 – 10 мг/кг), альбумін 20% (1 – 2 мл/кг). Анемія/крововтрата – еритроцитарна маса з доведенням гемоглобіну до 90 г/л.

4. Гемостаз. Інактивація залишкового гепарину протаміном з доведенням АЧЗ до 80 – 120 с. транексамова кислота 15 мг/кг, СЗП 3 – 9 мл/кг.

5. Антикоагулянти. НМГ в профілактичній дозі через 6-12 годин після операції за наявності адекватного хімічного та хірургічного гемостазу. Надалі, НМГ - 1 р/добу.

6. Аналгетики. Наркотичні: морфіну гідрохлорид 0,125 – 0,5 мг/кг/добу або тримепердину гідрохлорид 0,5 – 1 мг/кг/добу. Ненаркотичні: декскетопрофен 1 – 2 мг/кг/добу, але не вище 150 мг/добу, лорноксикам 0,1 – 0,2 мкг/кг/добу, але не вище 16 мг/добу, парацетамол 1 – 2 мг/кг/добу.

7. Лабораторні показники: SvO_2 , pCO_2 , pO_2 , рН, ВЕ, ВВ, К, Нв, глюкоза - кожні 6 – 12 годин.

8. Електрокардіографія. Контроль ритму, елевацій/депресій, блокад, інтервалу QT кожні 12 – 24 годин.

9. Антибіотикопрофілактика. Цефуроксим 1,5 г, 3 р/д упродовж 3-х діб.

10. Гастропротектори. Пантопразол 40 мг в/в, перші 2 доби, надалі – всередину в попередній дозі.

11. Антитромбоцитарні препарати. Клопідогрель 75 мг/добу, кислота ацетилсаліцилова 75-100 мг/добу через 6-12 годин після операції.

12. Діуретики. Фуросемід 0,5 – 3 мг/добу в/в з метою досягнення діурезу 1 мл/кг/год. За потребою - дофамін 1 – 3 мкг/кг/хв, маніт 0,25 – 1 г/кг, торасемід 10 – 20 мг.

13. Антиаритміки. Аміодарон 5 – 15 мг/кг/добу під контролем QT (400 мс), бета блокатори - для підтримання ЧСС 70 – 80', препарати калію – з метою підтримання каліємії в діапазоні 4 – 5 ммоль/л.

14. Антигіпертензивні. Інгібітори АПФ, сартани, блокатори Са каналів за потребою.

15. Пробиотики. Лакто- та біфідобактерії у відповідних дозах.

16. Видалення дренажів за умов відсутності кровотечі через 36 – 48 годин після операції.

17. Активізація хворого. Вертикалізація - через 36 – 48 годин після операції.

18. Відновлення роботи кишківника. Макрогол 4000 0,25 г/кг. У разі відсутності ефекта – очисна клізма.

19. Критерій переводу пацієнта з ВАІТ. Відсутність порушень свідомості. Адекватне самостійне дихання, сатурація без інсуфляції кисню вище 90%. Стабільна гемодинаміка. Діурез вище 0,5 мл/кг/год. Відсутність гострої ішемії міокарду за даними ЕКГ, та/або тропонінового тесту. Відсутність значущих змін на ЕхоКГ.

Послідовне дотримання всіх пунктів обох протоколів систематизує роботу анестезіолога як в операційній, так і в інтенсивній терапії. Детермінованість

послідовності дій та номенклатури препаратів знижує вірогідність помилок та потенційно зменшує кількість і тяжкість ускладнень.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлений новий підхід до вирішення науково-практичного завдання в галузі знань «Охорона здоров'я» (спеціальність «Медицина», спеціалізація «Анестезіологія») – удосконалення технологій періопераційного моніторингу та інтенсивної терапії при аортокоронарному шунтуванні у хворих на ішемічну хворобу серця шляхом розробки протоколу періопераційного анестезіологічного менеджменту, протоколу реабілітації кардіохірургічних пацієнтів, аналізу даних електрокардіографії у фазовому просторі, вивчення переваг корекції гіпофосфатемії та введення метаболічного компонента корекції ГЛШН.

1. Стандартний моніторинг функціонального та гуморального статусу кардіохірургічного пацієнта з серцевою недостатністю в періопераційному періоді був доповнений аналізом ЕКГ у фазовому просторі в динаміці - «Фазаграфією» (дослідження симетрії – асиметрії зубця Т електрокардіограми, як маркера ішемічних змін міокарду) та варіаційної пульсометрії (варіабельності серцевого ритму), дослідженням фосфатів в плазмі крові.

2. Доведено ефективність використання комплексу Фазаграф®, зокрема аналізу показників співвідношення симпатичної та парасимпатичної нервової системи для прогнозування післяопераційних гемодинамічних розладів. Підвищення співвідношення LF/HF (група з післяопераційними гемодинамічними розладами - 1,14 (0,52:1,72); група без гемодинамічних розладів - 0,62 (0,31:1,7) ($p=0,045$) в доопераційному періоді вказує на ризик розвитку ГЛШН після ШК. Зниження LF/HF (група з післяопераційними гемодинамічними розладами - 0,69 (0,43:1,2); група без гемодинамічних розладів - 0,7 (0,23:1,2) ($p>0,05$) у післяопераційному періоді на фоні закінчення гемодинамічних розладів свідчить про стабілізацію стану пацієнтів, які перенесли АКШ з ШК.

3. Показник β_T методу фазаграфії, що є маркером ішемічних змін міокарда у хворих на ІХС, перевищував норму (0,7) і становив у групі без гемодинамічних розладів до операції (0,96 (0,78:1,13)), після операції (0,95 (0,74:1,12)) та в ранньому післяопераційному періоді (0,81 (0,63:1,03)) ($p > 0,05$).

4. В групі з післяопераційними гемодинамічними розладами встановлено наступну динаміку показника β_T : до операції - 0,98 (0,8:1,14), після операції - 0,94 (0,72:1,31) ($p > 0,05$). Тобто обидва показники, як і у пацієнтів групи без гемодинамічних розладів знаходилися в зоні, яка спостерігається у хворих з хронічною ІХС. Призначення інотропів та метаболічної терапії поєднанням левокарнітину та аргініну знижувало показник β_T до 0,63 (0,44:0,92), що свідчило про нормалізацію кровообігу і покращення метаболізму міокарда.

5. У процесі розробки та впровадження моніторингу функціонального та гуморального статусу кардіохірургічного пацієнта було сформовано принципи диференційованого підходу до профілактики та лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів після операції аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу шляхом комплексного аналізу динаміки показників ЕКГ у фазовому просторі, оцінки фосфатного обміну та застосування метаболічного компоненту корекції ГЛШН.

6. Застосування препарату Фруктозо-1,6-дифосфату достовірно коригує гіпофосфатемію ($p < 0,001$). Корекція фосфатемії призводить до скорочення термінів відновлення гемодинаміки у двічі ($p = 0,011$) та зниження загальної дози інотропного препарату (добутаміну), який необхідний для досягнення стабілізації в 2,6 рази ($p = 0,017$) у хворих з ГЛШН.

7. У пацієнтів, що перенесли операцію в умовах ШК, поєднання Левокарнітину та Аргініну має виражений антигіпоксичний ефект ($SvO_2 = 66,71 \pm 5,26\%$ в основній групі (корекція ГЛШН добутоміном та левокарнітін-аргініном), $SvO_2 = 63,98 \pm 5,26\%$ у контрольній групі (корекція ГЛШН добутоміном) ($p = 0,045$), дозволяє скоротити час відновлення гемодинаміки в 1,3

рази ($p=0,001$), та знизити загальну дозу інотропного препарату (добутаміну) в 1,33 рази ($p=0,013$).

8. Корекція гіпофосатемії Фруктозо-1,6-дифосфатом та метаболічна корекція ГЛШН поєднанням Левокарнітину та Аргініну не впливають ані на тривалість штучної вентиляції легень ($p>0,05$), ані на частоту виникнення порушень ритму серця в післяопераційному періоді ($p>0,05$).

9. Розроблено та впроваджено в повсякденну практику патогенетично обґрунтований «Протокол диференційованого підходу до профілактики та лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів після операції аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу», використання якого дозволяє знизити термін перебування в стаціонарі на 1,4 дні (пацієнти основних груп перебували у стаціонарі $6,5\pm 1,6$ днів, а контрольних груп – $7,9\pm 1,8$ днів, ($p=0,042$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою прогнозування розвитку ГЛШН після АКШ з ШК, слід досліджувати показник LF/HF комплексу Фазаграф® в доопераційному періоді, що є компонентом “Протоколу диференційованого підходу до профілактики та лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів після операції аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу”, додаток X.

2. Для оцінки кровообігу і метаболізму міокарда слід оцінювати показник β_T комплексу Фазаграф®, що також є компонентом “Протоколу диференційованого підходу до профілактики та лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів після операції аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу”, додаток Д.

3. У випадку виявлення гіпофосфатемії у хворого на ІХС перед операцією АКШ з ШК, слід проводити корекцію гіпофосфатемії Фруктозо-1,6-дифосфатом, що також описано в “Протоколі диференційованого підходу до профілактики та лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів після операції аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу”, додаток Д.

4. З метою прискорення подолання ГЛШН та зниження навантаження інотропами, слід застосовувати метаболічний компонент корекції ГЛШН поєднанням Левокарнітину та Аргініну. Цей аспект також висвітлений в “Протоколі диференційованого підходу до профілактики та лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів після операції аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу”, додаток Д.

5. З метою подолання негативних психологічних наслідків перебування пацієнта в кардіохірургічному стаціонарі, слід використовувати “Алгоритм психологічної реабілітації пацієнтів кардіохірургічного профілю у до- та післяопераційному періоді”, додаток Е.

6. Для прискорення відновлення фізичної активності після операцій на серці, слід застосовувати “Алгоритм фізичної реабілітації пацієнтів кардіохірургічного профілю у післяопераційному періоді”, додаток Е.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Vascular Macrophages in Atherosclerosis / Xu H. et al. *Journal of immunology research*. 2019. P. 4354786. <https://doi.org/10.1155/2019/4354786>
2. Pathophysiology of Atherosclerosis / Jebari-Benslaiman S. et al. *International journal of molecular sciences*. 2022. 23(6). P. 3346. <https://doi.org/10.3390/ijms23063346>
3. The Role of Gut Microbiota on Cholesterol Metabolism in Atherosclerosis / Vourakis M., et al. *International journal of molecular sciences*. 2021. 22(15). P. 8074. <https://doi.org/10.3390/ijms22158074>
4. Association of a Combined Measure of Adherence and Treatment Intensity With Cardiovascular Outcomes in Patients With Atherosclerosis or Other Cardiovascular Risk Factors Treated With Statins and/or Ezetimibe / Khunti K. et al. *JAMA network open*. 2018. 1(8). P. e185554. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.5554>
5. GLP-1RAs in type 2 diabetes: mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data / Sposito A. C. et al. *Cardiovascular diabetology*. 2018. 17(1). P. 157. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0800-2>
6. The arterial microenvironment: the where and why of atherosclerosis / Yurdagul A. et al. *The Biochemical journal*. 2016. 473(10). P. 1281–1295. <https://doi.org/10.1042/BJ20150844>
7. Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis / Ammirati E. et al. *Mediators of inflammation*. 2015. P. 718329. <https://doi.org/10.1155/2015/718329>
8. Inhibition of ferroptosis alleviates atherosclerosis through attenuating lipid peroxidation and endothelial dysfunction in mouse aortic endothelial cell / Bai T. et al. *Free radical biology & medicine*. 2020. 160. P. 92–102. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.026>
9. MicroRNA-214-3p: A link between autophagy and endothelial cell dysfunction in atherosclerosis / Wang J. et al. *Acta physiologica (Oxford, England)*. 2018. P. 222(3). [10.1111/apha.12973. https://doi.org/10.1111/apha.12973](https://doi.org/10.1111/apha.12973)

10. Metabolic Reprogramming of Macrophages in Atherosclerosis: Is It All about Cholesterol? / Yvan-Charvet L., et al. *Journal of lipid and atherosclerosis*. 2020. 9(2). P. 231–242. <https://doi.org/10.12997/jla.2020.9.2.231>
11. Cultured macrophages transfer surplus cholesterol into adjacent cells in the absence of serum or high-density lipoproteins / He C. et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020. 117(19). P. 10476–10483. <https://doi.org/10.1073/pnas.1922879117>
12. Computational analysis of the role of mechanosensitive Notch signaling in arterial adaptation to hypertension / van Asten J. et al. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. 2022. 133. P. 105325. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2022.105325>
13. Cardiomyocytes stimulate angiogenesis after ischemic injury in a ZEB2-dependent manner Gladka M. M., et al. *Nature communications*. 2021. 12(1). P. 84. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20361-3>
14. Wenzel P. Monocytes as immune targets in arterial hypertension. *British journal of pharmacology*. 2019. 176(12). P. 1966–1977. <https://doi.org/10.1111/bph.14389>
15. T cell subsets and functions in atherosclerosis / Saigusa R. et al. *Nature reviews. Cardiology*. 2020. 17(7). P. 387–401. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0352-5>
16. Atherosclerosis / Kobiyama K., et al. *Circulation research*. 2018. 123(10). P. 1118–1120. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313816>
17. Immune-Inflammation in Atherosclerosis: A New Twist in an Old Tale / Talepoor A. G. et al. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2020. 20(4). P. 525–545. <https://doi.org/10.2174/1871530319666191016095725>
18. Temple N. J. Fat, Sugar, Whole Grains and Heart Disease: 50 Years of Confusion. *Nutrients*. 2018. 10(1). 39. <https://doi.org/10.3390/nu10010039>
19. The Regulation of Reverse Cholesterol Transport and Cellular Cholesterol Homeostasis by MicroRNAs / DiMarco D. M. et al. *Biology*. 20154(3). P. 494–511. <https://doi.org/10.3390/biology4030494>
20. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28

- randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*. 2019. 393(10170). P. 407–415. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31942-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31942-1)
21. Efficacy and Safety of Further Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Starting With Very Low Levels: A Meta-analysis / Sabatine M. S. et al. *JAMA cardiology*. 2018. 3(9). P. 823–828. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.2258>
22. IL-17-differentiated macrophages secrete pro-inflammatory cytokines in response to oxidized low-density lipoprotein / de la Paz Sánchez-Martínez et al. *Lipids in health and disease*. 2017. 16(1). 196. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0588-1>
23. Susanne Sattler, Teresa Kennedy-Lydon. *The Immunology of Cardiovascular Homeostasis and Pathology*. Springer International Publishing AG, part of Springer Nature, 2017. Number XII. 283 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-57613-8>
24. Sterol carrier protein-2 deficiency attenuates diet-induced dyslipidemia and atherosclerosis in mice / He H. et al. *The Journal of biological chemistry*. 2018. 293(24). P. 9223–9231. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.002290>
25. Signalling mechanisms in the cardiovascular protective effects of estrogen: With a focus on rapid/membrane signalling / Niță A. R. et al. *Current research in physiology*. 2021. 4. P. 103–118. <https://doi.org/10.1016/j.crphys.2021.03.003>
26. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease / Dong, Y. et al. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2019. 136. P. 27–41. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.09.001>
27. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study / Khan M. A. *Cureus*. 2020. 12(7). e9349. <https://doi.org/10.7759/cureus.9349>
28. The Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). URL: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
29. Comparative cost-effectiveness of surgery, angioplasty, or medical therapy in patients with multivessel coronary artery disease: MASS II trial / Brandão S. et al. *Cost effectiveness and resource allocation: C/E*. 2018. 16. P. 55. <https://doi.org/10.1186/s12962-018-0158-z>

30. Utility and quality-adjusted life-years in coronary artery disease: Five-year follow-up of the MASS II trial / Brandão S. et al. *Medicine*. 2017. 96(50). P. e9113. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009113>
31. Cardiovascular and mortality outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis with the FREEDOM cardiovascular outcomes trial / Lee M. et al. *Diabetes & metabolic syndrom*. 2022. 16(1). P. 102382. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102382>
32. Long-Term Survival Following Multivessel Revascularization in Patients With Diabetes: The FREEDOM Follow-On Study / Farkouh M. E. et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. 73(6). P. 629–638. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.001>
33. CABG Improves Outcomes in Patients With Ischemic Cardiomyopathy: 10-Year Follow-Up of the STICH Trial / Howlett J. G. et al. *JACC. Heart failure*. 2019. 7(10). P. 878–887. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.04.018>
34. Myocardial viability testing: all STICHeD up, or about to be REVIVED? / Ryan M. et al. *European heart journal*. 2022. 43(2). P. 118–126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab72>
35. Outcomes of Reoperative Coronary Artery Bypass Graft Surgery in the United States / Elbadawi A. et al. *Journal of the American Heart Association*. 2020. 9(15). P. e016282. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016282>
36. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / Lawton J. S. et al. *Circulation*. 2022. 145(3). P. e4–e17. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001039>
37. Putting the 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization Into Practice: A Case Series / Bittl J. A. et al. *JACC. Case reports*. 2021. 4(1). P. 31–35. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2021.09.025>

38. Senst B., Kumar A., Diaz R.R. Cardiac surgery. 2020 Sep 18. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 Jan. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30422530/>
39. Montrief T., Koyfman A., Long B. Coronary artery bypass graft surgery complications: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med.* 2018. 36(12). P. 2289-2297
40. Beating-heart on-pump coronary artery bypass grafting vs. off-pump coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis / Jiang Y. et al. *Journal of thoracic disease.* 2021.13(7). P. 4185–4194. <https://doi.org/10.21037/jtd-21-268>
41. Narayan P. Five-year clinical outcomes of diabetic patients in the Randomized On/Off Bypass Follow-up (ROOBY-FS) trial-is the evidence enough to change the practice?. *Indian journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2019. 35(2). P. 261–263. <https://doi.org/10.1007/s12055-018-00781-z>
42. Cherniy V. I., Kurylenko Y. V. Metabolic component of acute left ventricular failure treatment in patients who underwent on-pump coronary artery bypass grafting. *Emerg Med Serv.* 2022. Vol 9, №1. P. 5-12.
43. Surgeons' Preference for Off-Pump or On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Surgery / Fan G.. *The heart surgery forum.* 2021. 24(3). E422–E426. <https://doi.org/10.1532/hsf.3747>
44. Черній В.І., Куриленко Я.В. Диференційований підхід до профілактики та лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів після операції аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу. *Клінічна та профілактична медицина.* 2022. № 2(20). С. 16-25.
45. Анестезіологічний менеджмент у кардіохірургічних хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу / Черній В.І., та ін.. *Медицина невідкладних станів.* 2020. Том 16, № 4. С. 101-109.
46. Cherniy V. I., Kurylenko Y. V. Diagnostics and intensive care of heart failure in patients who underwent coronary artery bypass graft surgery with artificial circulation. *Клінічна та профілактична медицина.* 2021. № 4(18). P. 4-9.

47. Coronary artery bypass graft surgery complications: A review for emergency clinicians / Montrief T. et al. *The American journal of emergency medicine*. 2018. 36(12). P. 2289-2297. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.09.014>
48. Thanh B.D., Son N.H., Pho D.C. The Role of serial NT-ProBNP level in prognosis and follow-up treatment of acute heart failure after coronary artery bypass graft surgery. *Maced J Med Sci*. 2019.7(24). P. 4411-4415.
49. Черній В.І., Куриленко Я.В. Сучасні підходи до лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів після операції аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу. *Клінічна та профілактична медицина*. 2022. № 1(19). С. 69-77.
50. Circulatory syndrome: an evolution of the metabolic syndrome concept! / Khoshdel A. et al. *R.Current cardiology reviews*. 2012. 8(1). P. 68–76. <https://doi.org/10.2174/157340312801215773>
51. Prognostic value of peak lactate during cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgeries: A retrospective cohort study / Yang, H. H. et al. *Tzu chi medical journal*. 2020. 32(4). P. 386–391. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_215_19
52. Serum Lactate Is not Correlated with Mixed or Central Venous Oxygen Saturation for Detecting Tissue Hypo Perfusion During Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Prospective Observational Study / Shahbazi S. *International cardiovascular research journal*. 2013. 7(4). P. 130–134.
53. Khatony, A., Moradi, G., Najafi, F., & Abdi, A. (2017). Agreement and Correlation between Arterial and Central Venous Blood Gas Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery / Esmaeilvand M. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 11(3). P. OC43–OC46. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23473.9547>
54. Черній В. І., Куриленко Я. В. Сучасні підходи до лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів після операції аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу. *Клінічна та профілактична медицина*. 2022. № 1(19). С. 69-77.

55. Efird J. T., Griffin W. F., Sarpong D. F. Increased Long-Term Mortality among Black CABG Patients Receiving Preoperative Inotropic Agents *Int. J. Environ. Res.* 2015. 12(7). P. 7478-90.
56. Overgaard C. B., Dzavik V. Inotropes and vasopressors: Review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation.* 2008. 118. P. 1047-1056.
57. Singh K., Xiao L., Remondino A. Adrenergic regulation of cardiac myocyte apoptosis. *J. Cell. Physiol.* 2001. 189. P. 257-265.
58. Tune J. D., Richmond K. N., Gorman M. W. Control of coronary blood flow during exercise. *Experimental biology and medicine.* 2002. 227(4). P. 238-250. <https://doi.org/10.1177/153537020222700404>
59. Ren Y. S., Li L. F., Peng T. The effect of milrinone on mortality in adult patients who underwent CABG surgery: a systematic review of randomized clinical trials with a meta-analysis and trial sequential analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2020. 20(1). P. 328.
60. Lehtonen L., Poder P. The utility of levosimendan in the treatment of heart failure. *Ann. Med.* 2007. 39. P. 2-17.
61. Dubin A., Lattanzio B., Gatti L. The spectrum of cardiovascular effects of dobutamine – from healthy subjects to septic shock patients. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 2017. 29(4). P. 490-498.
62. Thomaz P. G., Moura L. A., Muramoto G. M. Intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock: state of the art. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2017. 44(1). P. 102-106.
63. Trochu J. N., Leprinc P., Bielefeld-Gomez M., Left ventricle assist device: When and which patients should we refer? *Archives of Cardiovascular Diseases.* 2012.105,2:114-121.
64. Glazier J. J., Kaki A. The Impella Device: Historical Background, Clinical Applications and Future Directions. *Int. J. Angiol.* 2019. 28(2). P. 118-123.
65. Burzotta F., Russo G., Basile E. Come orientarsi tra contropulsatore, Impella e ossigenazione a membrana extracorporea. *G. Ital. Cardiol.* 2018. 19(6). P. 5-13.

66. The enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol to promote recovery following esophageal cancer resection / Ashok A. et al. *Surgery today*. 2020. 50(4). P. 323–334. <https://doi.org/10.1007/s00595-020-01956-1>
67. Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery / Pędziwiatr M. et al. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2018. 35(6). P. 95. <https://doi.org/10.1007/s12032-018-1153-0>
68. Assessment of a multimodal analgesia protocol to allow the implementation of enhanced recovery after cardiac surgery: Retrospective analysis of patient outcomes / Markham T. et al. *Journal of clinical anesthesia*. 2019. 54. P. 76–80. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2018.10.035>
69. Regional Analgesia for Cardiac Surgery. Part 2: Peripheral Regional Analgesia for Cardiac Surgery / Devarajan J. et al. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2021. 25(4). P. 265–279. <https://doi.org/10.1177/10892532211002382>.
70. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) in der Kardioanästhesie [Enhanced recovery after surgery (ERAS®) in cardiac anesthesia] / Kubitz J. C.. *Die Anaesthesiologie*. 2022. 71(9). P. 663–673. <https://doi.org/10.1007/s00101-022-01190-z>
71. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery / Sousa-Uva M. et al. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2018. 53(1). P. 5–33. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx314>
72. The use of multimodal low-opioid anesthesia for coronary artery bypass grafting surgery in conditions of artificial blood circulation / Loskutov O. et al. *Kardiochirurgia i torakochirurgia polska = Polish journal of cardio-thoracic surgery*. 2020. 17(3). P. 111–116. <https://doi.org/10.5114/kitp.2020.99072>
73. One-year results from the first US-based enhanced recovery after cardiac surgery (ERAS Cardiac) program / Williams J. B. et al. *The Journal of thoracic and*

- cardiovascular surgery*. 2019.157(5). P. 1881–1888.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.10.164>
74. Remifentanyl and sevoflurane based anesthesia combined with bilateral erector spinae plane block in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery / Kurowicki A. et al. *Wideochirurgia i inne techniki maloinwazyjne = Videosurgery and other miniinvasive techniques*. 2020. 15(2). P. 346–350.
<https://doi.org/10.5114/wiitm.2019.88748>
75. Antoni Baye's de Luna, Miquel Fiol. Clinical electrocardiography: a textbook. Sala. Fifth edition. Hoboken, NJ :Wiley, 2022.
76. Черній В. І., Файнзільберг Л. С., Куриленко Я. В. Можливості використання методу фазаграфії в якості маркера ішемічних змін в міокарді у кардіохірургічних хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу. *Клінічна та профілактична медицина*. 2022. № 3(21). С. 19-27.
77. Subjective well-being and month-long LF/HF ratio among deskworkers / Shiga K. et al. *PloSone*. 2021. 16(9). P. e0257062.
78. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures / Catai A. M. et al. *Brazilian journal of physical therapy*. 2020. 24(2). P. 91–102.
79. Файнзільберг Л.С. Основы фазаграфии. Киев: Освіта України, 2017. 264 с.
80. Черній В.І., Куриленко Я.В. Дослідження ефективності препарату Фруктозо-1,6-дифосфат у комплексному лікуванні кардіохірургічних хворих, які перенесли аорто-коронарне шунтування із застосуванням штучного кровообігу. *Медицина невідкладних станів*. 2020. Том 18, № 2. С. 39-44.
81. Sharma S., Hashmi M. F., Castro D. Hypophosphatemia. StatPearls. LastUpdate, 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493172/>

82. Кобеляцкий Ю. Ю. Гипофосфатемия и ее значение в клинической практике. 2017. URL: <http://health-ua.com/article/31417-gipofosfatemiya-i-ee-znachenie--v-klinicheskoy-praktike>
83. Tellone E., Barreca D., Russo A. New role for an old molecule: The 2,3-diphosphoglycerate case. *Biochimica et biophysica acta. General subjects*. 2019. № 1863(10). P.1602–1607. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.07.002>
84. Вакалюк І.П. Результати ефективності та переносимості препарату Тіворел у комплексному лікуванні хворих на ГКС без підйому сегмента ST та нестабільну стенокардію. *Здоров'я України*. 2016. 4. P. 50-52.
85. Potential possibility of phosphocreatine usage in internal medicine. Potenciálne možnosti využitia kreatinfosfátu vo vnútornom lekárstve / Vnučák M.e. et al. *Vnitřní lékařství*. 2019. 65(1). P. 30–36.
86. Ефективність тіотриазоліну під час комплексного лікування хворих із постковідним синдромом / Кривенко В. І., та ін.. *Запорізький медичний журнал*. 2021. 23, 3(126). С. 402-411.
87. Protective Effects of Meldonium in Experimental Models of Cardiovascular Complications with a Potential Application in COVID-19 / Vilskersts R et al. *International journal of molecular sciences*. 2021. 23(1). P. 45. <https://doi.org/10.3390/ijms23010045>
88. Trimetazidine in Heart Failure / Shu H. et al. *Frontiers in pharmacology*. 2021. 11. P. 569132. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.569132>
89. Feasibility and Efficacy of Pulsed-Dose Oxygen Delivery During Noninvasive Ventilation / Li L. L. et al. *Respiratory care*. 2020. 65(9). P. 1323–1332. <https://doi.org/10.4187/respcare.06922>
90. Central Hemodynamics in Relation to Circulating Desphospho-Uncarboxylated Matrix Gla Protein: A Population Study / Wei F. F. et al. *Journal of the American Heart Association*. 2019. 8(7). P. e011960. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.011960>

91. Cherniy V. I., Kurylenko Y. V. Comprehensive rehabilitation of cardiac surgery patients with acute left ventricular failure who underwent coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Acta Balneologica*. 2022. Vol. 64, № 5(171). P. 395-399.

Затверджую

заступник Головного лікаря

з медичної частини

Безprozванна В.М.

« 07 » 08 2018р

Акт впровадження

інновації в практику роботи

1. Назва інновації: Методика скринінгу ішемії міокарду методом оцінки фази реполяризації у хворих після кардіохірургічних втручань.

2. Джерело інформації та вид інновації: «Скринінг ішемії міокарду методом оцінки фази реполяризації.» Український кардіологічний журнал № 6-2016р., С.82-89. Дячук Д.Д., Кравченко А.М., Файзильберг Л.С. та інш.

3. Автори інновації: Файзильберг Л.С.

4. Місце впровадження: Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами.

5. Назва структурного підрозділу : відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ)

6. Термін впровадження: протягом року.

7. Результати впровадження:

- за даними авторів (розробників): ефективно в 100% спостережень.

- за результатами впровадження в структурному підрозділі ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС:

ефективно в 100% спостережень.

Загальна кількість спостережень - 35

З позитивним результатом: - 35

З негативним результатом: - 0

З невизначеним результатом: - 0

8. Ефективність впровадження: Визначення симетричності волни Т в фазовому просторі є ефективним діагностичним критерієм наявності ішемії міокарду.

9. Зауваження, пропозиції: - зауважень не має.

Відповідальні за впровадження:

Лікар-анестезіолог ВАІТ

Дата « 07 » 08 2018 р.

Завідувач центру стаціонарної допомоги,

завідувач ВАІТ, к.мед.н.

Я. Куриленко

О. Науменко

Затверджую
 заступник головного лікаря
 з медичної частини
 Безprozвання Б.М.
 «_____» _____ 2020 р.



Акт впровадження інновації в практику роботи

1. Назва інновації «Анестезіологічний менеджмент у кардіохірургічних хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу».
2. Джерело інформації та вид інновації «Медицина невідкладних станів» Том 16, № 4, 2020 «Анестезіологічний менеджмент у кардіохірургічних хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу» Черній В.І., Куриленко Я.В.
3. Автори інновації Державна наукова установа “Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини” Державного управління справами, Черній В.І., Куриленко Я.В.
4. Місце впровадження ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС
5. Назва структурного підрозділу Відділення анестезіології та інтенсивної терапії
6. Термін впровадження впроваджено з 2020 року
7. Результати впровадження:

- за даними авторів (розробників) <u>100 спостережень з них 100 з позитивним результатом</u>	- за результатами впровадження в структурному підрозділі загальна кількість спостережень: <u>100</u> з позитивним результатом <u>100</u> з негативним результатом <u>0</u> з невизначеним результатом <u>0</u>
---	--
8. Ефективність впровадження: Періопераційний анестезіологічний менеджмент у кардіохірургічних хворих із серцевою недостатністю, які перенесли аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу включає декілька компонентів. По-перше, це диференційований підхід до корекції гемодинамічних розладів. У підгрупі хворих, у яких була діагностована в передопераційному періоді гіпофосфатемія, для корекції гемодинамічних розладів крім добутаміну використовували препарат фруктозо-1,6-дифосфат за

схемою: 5 г препарату вводили безпосередньо перед початком перфузії і 5 г — на 30-й хвилині штучного кровообігу. Препарат, ендogenous високоенергетичний проміжний метаболіт гліколітичного шляху, безпосередньо посилює утворення високоенергетичного фосфату (аденозинтрифосфату). В іншій підгрупі, у післяопераційному періоді крім добутаміну для корекції гемодинамічних розладів застосували препарат тиворель (1 мл розчину містить 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину (1 мл розчину містить 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину). Аргінін чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну дію, проявляє себе як активний регулятор процесів енергозабезпечення. Левокарнітин необхідний для транспортування довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії для їх подальшого бета-окислення й утворення енергії в міокарді. По-друге, для моніторингу функції серцево-судинної системи використовували електрокардіографію, ехокардіографію, фазаграфію, визначали варіабельність серцевого ритму за Р.М. Басевським. Фазаграфія — це інноваційний метод обробки електрокардіограм, розроблений НАН України. Суть методу — дослідження симетрії/асиметрії зубця Т електрокардіограми як маркера ішемічних змін міокарда. Визначення симетричності хвилі Т у фазовому просторі є ефективним діагностичним критерієм наявності ішемії (показник βT) на електрокардіограмі. Отримані дані свідчать, що для стабілізації гемодинаміки, кисневого статусу, мікроциркуляції були використані менші дози симпатоміметиків, були меншими тривалість їх застосування, частота гемодинамічно значимої фібриляції передсердь, доза введеного аміодарону, тривалість штучної вентиляції легень. Тобто, розроблений алгоритм періопераційного ведення кардіохірургічних хворих із серцевою недостатністю дає можливість значно прискорити реабілітацію кардіохірургічних хворих, підвищити комфорт пацієнта й скоротити термін перебування в лікарні до 6–7 діб.

9. **Зауваження, пропозиції** – зауважень немає.

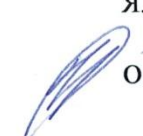
Відповідальний за впровадження:

Лікар-анестезіолог ВАІТ

Завідувач ЦСД, завідувач ВАІТ, к.мед.н.



Я.Куриленко



О. Науменко

«Затверджую»

заступник директора

з медичної частини

КНП «ТКМЛ № 2»

Віталій Привроцький

« 03 » березня 2022р.

Акт впровадження

інновації в практику роботи

1. Назва інновації «Диференційований підхід до діагностики, профілактики та корекції гострої лівошлуночкової недостатності у кардіохірургічних хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу».
2. Джерело інформації та вид інновації Черній В.І., Куриленко Я.В. Періопераційний менеджмент при аорто-коронарному шунтуванні у хворих на ішемічну хворобу серця: методичні рекомендації. К.: 2022. 54 с .URL: <https://cp-medical.com/downloads/guidelines/guidelines-2022-4.pdf>
3. Автори інновації Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Черній В.І., Куриленко Я.В.
4. Місце впровадження Комунальне некомерційне підприємство «Тернопільська комунальна міськалікарні №2»
5. Назва структурного підрозділу Відділ серцево-судинної та рентгеноендоваскулярної хірургії
6. Термін впровадження впроваджено з 2022 року
7. Результати впровадження:

- за даними авторів (розробників)	- за результатами впровадження
	в структурному підрозділі

100 спостережень з них 80 з позитивним
результатом

загальна кількість спостережень:

20

з позитивним результатом 15

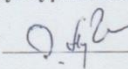
з негативним результатом 0

з невизначеним результатом 5

Ефективність впровадження: “Диференційований підхід до діагностики, профілактики та корекції гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) у кардіохірургічних хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу” До складових частин диференційованого підходу входить: використання методу Фазаграфії для детальної діагностики ішемічних змін оперованого міокарду, визначення показників “здоров”я міокарду”, верифікації гемодинамічної стабілізації пацієнта; визначення та своєчасна корекція гіпофосфатемії з метою попередження розвитку ГЛШН, а у випадку її розвитку — з метою значного прискорення подолання ГЛШН; введення в схему корекції ГЛШН поєднання левокарнітіну та аргініну з метою скорочення терміну гемодинамічної стабілізації та зниження медикаментозного навантаження інотропами.

9. Зауваження, пропозиції _____

Дата 03 березня 2022р. Завідувач структурним підрозділом

Олег Луговий 

Відповідальний за впровадження

Олег Луговий 



Наукові праці, які засвідчують апробацію результатів дослідження

1. Черній В. І., Куриленко Я. В. Використання адаптуючої композиції та фруктозо-1,6-біфосфата при кардіохірургічних операціях з штучним кровообігом: британсько-український симпозіум з міжнародною участю, 18-21.04.2019. м. Київ.
2. Черній В. І., Куриленко Я. В. Інтенсивна терапія серцевої недостатності у хворих, які перенесли операцію аорто-коронарне шунтування зі штучним кровообігом. *Нові горизонти анестезіології й інтенсивної терапії критичних станів: IV міжнародний симпозіум*, 29-30.10.2020. м. Дніпро.
3. Куриленко Я.В. Діагностика та інтенсивна терапія серцевої недостатності у хворих, які перенесли операцію аорто-коронарного шунтування зі штучним кровообігом. *Сучасні досягнення і перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини: науково-практична конференція молодих вчених*, 27.05.2021. м. Київ.
4. Куриленко Я.В. Метаболічний компонент лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів, які перенесли коронарне шунтування. *Екстрена та невідкладна медицина в Україні: організаційні, правові, клінічні аспекти* : всеукраїнська науково-практична дистанційна конференція з міжнародною участю, 25.02.2022. м. Полтава.

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Черній В.І., Куриленко Я.В. Периопераційний менеджмент при аорто-коронарному шунтуванні у пацієнтів, хворих на ішемічну хворобу серця: методичні рекомендації. К., 2022. 54 с. URL: <https://cp-medical.com/downloads/guidelines/guidelines-2022-4.pdf> (дата звернення 01.10.2022) .
2. Анестезіологічний менеджмент у кардіохірургічних хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу / Черній В. І., Куриленко Я. В., Тополов П. О., Черній Т. В. *Медицина невідкладних станів*. 2020. Том 16, № 4. С. 101-109.
3. Cherniy V. I., Kurylenko Y. V. Diagnostics and intensive care of heart failure in patients who underwent coronary artery bypass graft surgery with artificial circulation. *Клінічна та профілактична медицина*. 2021. № 4(18). Р. 4-9.
4. Черній В. І., Куриленко Я. В. Діагностика та інтенсивна терапія серцевої недостатності у хворих, які перенесли операцію аорто-коронарне шунтування зі штучним кровообігом. *Екстрена та невідкладна допомога в Україні: організаційні, правові, клінічні аспекти*: матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, 26 лютого 2021 р. Полтава: УМСА, 2021. С. 21-22.
5. Cherniy V. I., Kurylenko Y. V. Metabolic component of acute left ventricular failure treatment in patients who underwent on-pump coronary artery bypass grafting. *Emerg Med Serv*. 2022. Vol. 9, №1. Р. 5-12.
6. Черній В. І., Куриленко Я. В. Сучасні підходи до лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів після операції аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу. *Клінічна та профілактична медицина*. 2022. № 1(19). С. 69-77.

7. Черній В. І., Куриленко Я. В. Диференційований підхід до профілактики та лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів після операції аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу. *Клінічна та профілактична медицина*. 2022. № 2(20). С. 16-25.
8. Черній В. І., Файнзільберг Л. С., Куриленко Я. В. Можливості використання методу фазаграфії в якості маркера ішемічних змін в міокарді у кардіохірургічних хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу. *Клінічна та профілактична медицина*. 2022. № 3(21). С. 19-27.
9. Черній В. І., Куриленко Я. В. Дослідження ефективності препарату Фруктозо-1,6-дифосфат у комплексному лікуванні кардіохірургічних хворих, які перенесли аорто-коронарне шунтування із застосуванням штучного кровообігу. *Медицина невідкладних станів*. 2022. Том 18, № 2. С. 39-44.
10. Cherniy V. I., Kurylenko Y. V. Comprehensive rehabilitation of cardiac surgery patients with acute left ventricular failure who underwent coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Acta Balneologica*. 2022. Vol. 64, № 5(171). P. 395-399.

Протокол диференційованого підходу до профілактики та лікування гострої лівошлуночкової недостатності у пацієнтів після операції аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу

1. Передопераційний етап.

1.1. Проведення Фазаграфії з визначенням показників “здоров’я міокарда”.

1.2. Дослідження варіабельності серцевого ритму. Підвищення відношення LF/HF до операції - ризик розвитку ГЛШН після операції.

1.3. Визначення рівня фосфатів.

2. Інтраопераційний етап.

2.1. Гіпофосфатемія — призначення ФДФ.

2.2. Діагностика ГЛШН. Наявність 6 з 11 факторів - показання до призначення інотропної підтримки.

Показник	Значення
Візуальна оцінка: зниження контрактильності серця	+
Середнє АТ, мм рт.ст.	< 60
ЧСС (власний ритм), уд/хв	< 60
ЦВТ, мм рт. ст.	> 15
ЕхоКГ: зниження ФВ ЛШ	+
ЕхоКГ: поява нових зон а-, гіпокинезів ЛШ	+
Венозна сатурація (SvO ₂), %	<60-65
Артеріо-венозна сатураційна різниця (SaO ₂ - SvO ₂), %	<25
Парційний тиск кисню в венозній крові (PvO ₂), мм рт.ст.	<35
Лактат, ммоль/л	>4.5
Аніонний проміжок, мекв/л	> 12

3.2. У разі констатації ГЛШН - призначення інотропів. У разі неефективності, розглянути призначення інгібіторів фосфодіестерази/сенсібілізаторів кальція або механічних методів підтримки кровообігу (ВАБК, LVAD, Impella, ЕКМО).

3. Післяопераційний етап.

3.1. Корекція ГЛШН.

3.1.1. Проведення Фазаграфії з визначенням показників “здоров’я міокарда”. Транзит показника β_T в бік «порогового стану», або «патології» - додатковий критерій підтвердження ГЛШН.

3.1.2. Дослідження варіабельності серцевого ритму. Зниження відношення LF/HF - додатковий критерій підтвердження ГЛШН.

3.1.3. Продовження інотропної підтримки.

3.1.4. Додавання елемента метаболічної підтримки (поєднання Лвокарнітину та Аргініну).

3.2. Стабілізація гемодинаміки.

3.2.1. Діагностика подолання ГЛШН за результатами аналізу наступних показників: середнє АТ, ЧСС (власний ритм), ЦВТ, ЕхоКГ, венозної сатурації/сатураційної різниці, парціального тиску кисню в венозній крові, лактату, аніонного проміжку.

3.2.2. Нормалізація β_T - додатковий критерій подолання ГЛШН.

3.2.3. Нормалізація відношення LF/HF - додатковий критерій подолання ГЛШН.

Додаток Е

Алгоритм психологічної реабілітації пацієнтів кардіохірургічного профілю у до- та післяопераційному періоді

№ п/п	Етап
1	Психологічна реабілітація. Передопераційний етап.
1.1.	Психологічний контакт із пацієнтом. Обов'язковою є фраза: «Подібні операції проводяться «рутинно», всі методики відпрацьовані та мають мінімальні наслідки».
1.2.	Інформування пацієнта.
1.2.1.	Опис процесу транспортування в операційну та «входу» в анестезію.
1.2.2.	Опис процесу переведення в ВІТ та «пробудження» після операції.
2.	Психологічна реабілітація. Післяопераційний етап.
2.1.	Організація психологічного контакту з пацієнтом упродовж усього часу перебування у ВІТ.
2.2.	Інформування пацієнта: його стан, план лікування та післяопераційна реабілітація.
2.2.1.	Опис процесу видалення дренажів: хірургічна техніка, вид анестезії, передбачувані відчуття.
2.2.2.	Опис процесу переведення з ВІТ до палати: процедура переведення, доступність персоналу, доступність викликової сигналізації.
2.3.	Інформування родичів пацієнта про стан пацієнта, план лікування та післяопераційну реабілітацію.
3.	Оцінка ефективності психологічної реабілітації – шкала RASS (шкала збудження-седації Річмонда, Richmond Agitation-Sedation Scale), у разі виявлення її неефективності – медикаментозна седація.

Алгоритм фізичної реабілітації пацієнтів кардіохірургічного профілю у післяопераційному періоді

№ п/п	Етап
1.	Дихальна фізіотерапія.
1.1.	СРАР-терапія, 3-4 рази на добу по 30-60 хвилин упродвж усього термін перебування пацієнта у ВІТ.
1.2.	Заняття на дихальному тренажері – 20-40 видихів на добу з поступовим збільшенням до 100 видихів на добу.
2.	Фізичні тренування.
2.1.	Наступний день після операції: підняття головного кінця ліжка до 90°, переведення пацієнта в положення сидячи.
2.2.	Після видалення дренажів пункт 4.2.1. + Переведення в положення «стоячи».
2.3.	Після перекладу з ВІТ: гімнастика, початок із найпростіших рухів з мінімальним навантаженням з поступовим розширенням обсягу рухів та збільшенням навантаження.
3.	Оцінка ефективності фізичної реабілітації: пацієнта повернуто до звичного рухового режиму, повністю себе обслуговує, толерує аеробні навантаження середньої інтенсивності. У разі виявлення її неефективності – направлення до реабілітаційного центру.